

Avant cet article, seuls les spécialités ne disposant pas d'une AMM étaient concernés par le dispositif de l'ATU de cohorte. Ainsi une spécialité disposant d'une AMM dans une indication peut être mise à disposition pour une indication différente de celle validée par l'AMM initiale

En octobre 2019 a été publié le décret qui précise, en particulier les conditions de prise en charge d'une spécialité disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte dite d'extension.

Le projet de décret établit cependant une liste des conditions cumulatives nécessaires pour prendre en charge une ATU d'extension:

- l'indication concernée doit porter sur une maladie grave ou rare,
- il n'existe pas de comparateur pertinent,
- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients,
- il s'agit d'une spécialité "susceptible d'être innovante"
- elle doit être "susceptible de présenter une efficacité importante au vu des résultats des essais cliniques, et ses effets indésirables sont acceptables au regard de cette efficacité, au vu de résultats de ces mêmes essais"
- une demande d'extension d'indication de l'AMM a été déposée ou le laboratoire pharmaceutique s'engage à en déposer une dans un délai précis.

Le projet de décret ouvre également la porte à la prise en charge précoce temporaire de médicaments qui ont obtenu une AMM sans avoir préalablement bénéficié d'une ATU de cohorte. La prise en charge est alors possible si les cinq premières conditions mentionnées plus haut sont toutes remplies, selon un avis de la commission de la transparence (CT).

Il est précisé que la prise en charge est "subordonnée à l'information orale et écrite de chaque patient par le prescripteur sur [son] caractère précoce et dérogatoire, et sur les modalités dans lesquelles [elle] peut le cas échéant être interrompue. Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient".

Les conditions de prise en charge des ATU d'extension ou des AMM récentes devront être précisées par arrêté des ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale. Le texte réglementaire peut restreindre la liste des établissements de santé autorisés à prescrire et délivrer les médicaments, ou les conditions et critères permettant à certains d'entre eux de le faire. Il peut aussi permettre une délivrance en ville.

2. Autorisations temporaires d'utilisation nominatives

2.1. Définition

L'ATU dite nominative est délivrée par l'ANSM pour un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à un essai clinique, à la demande et sous la responsabilité d'un médecin prescripteur.

Une ATU nominative peut être délivrée dès lors que le médicament est en mesure de présenter un bénéfice pour le patient et que son efficacité et sa sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques disponibles au moment de l'instruction de la demande d'ATU.

L'ATU nominative tient lieu d'autorisation d'importation. Lorsque le produit n'est pas disponible en France, le pharmacien de l'établissement de santé peut importer le produit grâce à l'ATU délivrée par l'ANSM(8). Les ATU nominatives répondent à des demandes dont l'enjeu est différent de celui des ATU de cohorte. Certes, elles peuvent être données au cas par cas



dans le cadre d'un accès précoce à l'innovation juste avant l'AMM, mais l'accès peut être encore plus précoce que pour les ATU de cohorte lorsque des essais cliniques sont encore en cours.

L'objectif est parfois de pallier à l'absence de disponibilité d'un produit voire d'une forme pharmaceutique adaptée à une population particulière (ex : solution buvable en pédiatrie).

2.2. Condition d'octroi

D'après l'article L.5121-12 du CSP, une demande d'ATU nominative n'est recevable que si le médicament a fait l'objet d'une demande d'ATU de cohorte en cours d'évaluation par l'ANSM ou d'une demande d'AMM en cours d'instruction ou si le titulaire des droits d'exploitation s'engage à déposer dans un délai déterminé l'une des demandes précitées ou si des essais cliniques sont en cours en France ou si une demande d'essai clinique a été déposée.

Toutefois, il existe **trois situations dérogatoires** pour lesquelles l'ANSM peut délivrer une ATU nominative sans que l'une des conditions précitées ne soit remplie. La délivrance est alors possible :

- « si en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables ;
- lorsque le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, si l'indication thérapeutique sollicitée est différente de celle de l'autorisation du médicament ayant fait l'objet de cet arrêt et qu'il existe de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication thérapeutique sollicitée ;
- dans l'indication thérapeutique sollicitée, le titulaire des droits d'exploitation du médicament s'est vu refuser une demande d'ATU de cohorte ou une demande d'autorisation d'essai clinique, sous condition d'une information du patient et du praticien sur les motifs du refus de la demande et sous réserve d'un bénéfice individuel pour le patient ».

2.3. Demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative

Depuis le 17 septembre 2019, de nouvelles modalités de traitement des ATU nominatives sont entrées en vigueur. Un nouveau dispositif vise à garantir un accès transparent, rapide et équitable à l'innovation thérapeutique pour tous les patients sur le territoire national. Un guichet unique est mis à la disposition des professionnels, ce dernier permet de garantir :

- Une communication facilitée entre les cliniciens et l'ANSM
- Plus de rapidité dans les délais de mise à disposition
- Une information actualisée sur les spécialités demandées
- Une information exhaustive sur les ATU

Lors des demandes d'ATU, en initiation ou en renouvellement du traitement, les professionnels de santé peuvent, s'engager à se conformer aux critères d'octroi affichés en fonction de la situation clinique du patient. Les demandes comportant cet engagement sont ainsi traitées plus rapidement. A cet effet, un nouveau formulaire de demande a été mis à la disposition des professionnels de santé.

En complément du guichet unique, l'ANSM a lancé en février 2019 une phase pilote pour la télétransmission des demandes d'ATU nominatives via une application web, qui remplacera à terme l'actuel système par fax. L'application e-Saturne simplifie les modalités de demandes et

Accès à l'innovation

d'échanges avec l'agence afin de répondre rapidement aux besoins des patients qui nécessitent des traitements en ATU nominatives. La phase pilote conduite avec des pharmacies hospitalières partenaires a pris fin lundi 4 mars 2019. Depuis, l'application est accessible à tous les professionnels de santé médecins, pharmaciens, internes en médecine hospitaliers et remplacera complètement la communication par fax en 2020 :

[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/(offset)/1)

The screenshot shows the ANSM website interface. At the top, there is a navigation bar with links for 'Glossaire', 'Abonnement', 'Agenda', and 'Newsletter'. The ANSM logo is prominently displayed, along with the text 'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé'. A search bar is located on the right side of the header.

The main navigation menu includes 'L'ANSM', 'S'informer', 'Décisions', 'Activités', 'Dossiers', 'Publications', 'Services', 'Déclarer un effet indésirable', and 'Produits de santé'. The 'Activités' menu is currently selected.

The breadcrumb trail reads: 'Accueil > Activités > Autorisations t... > e-saturne : demande d'ATU nominative'. The sidebar on the left lists various activities, with 'Mettre à disposition les produits de santé' selected, showing sub-items like 'Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)', 'Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)', and 'Importation et Exportation'.

The main content area is titled 'Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)' and contains a list of bullet points:

- Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation?
- e-saturne : demande d'ATU nominative**
- Référentiel des ATU nominatives
- Faire une demande d'autorisation temporaire d'utilisation
- ATU de cohorte en cours
- ATU nominative - Liste des spécialités autorisées
- PUT- Spécialités soumises à un protocole d'utilisation thérapeutique
- ATU arrêtées
- ATU de cohorte ayant reçu un avis défavorable
- ATU - Réglementation

Below this list is a navigation bar with page numbers: '← 1 2 3 4 5 6 7 8 ... 10 →'. The next section is titled 'e-saturne : demande d'ATU nominative' and features an 'Avertissement' (Warning) box. The warning states that the ANSM is pursuing a 'd'abandon de l'utilisation des fax' for ATU requests, directing users to the website <https://icsaturne.ansm.sante.fr>. It also mentions the 'interdiction des mails' for confidentiality and security reasons, effective from September 16, 2019, and that the complete stop of fax use will be effective on January 1st, 2020.

At the bottom of the main content area, there is a section for 'e-saturne' with a logo and text explaining that the system allows for the processing of ATU requests via a web application accessible to all healthcare professionals. A warning icon indicates that from September 1st, 2019, all ATU requests must be transmitted via e-Saturne.

Figure 2 – Capture du site de l'ANSM

2.4. Evaluation de la demande d'ATU nominative

Chaque demande d'ATU nominative est évaluée individuellement par un évaluateur clinique de la direction produit de la gamme thérapeutique concernée au sein de l'ANSM. L'instruction de chaque demande est faite au cas par cas, et est de l'ordre d'un à deux jours en moyenne, si une demande d'ATU a déjà été évaluée par l'ANSM(9). Le délai d'examen de la demande peut

être plus long si le médicament n'a jamais été évalué ou si l'indication revendiquée est différente de celle précédemment instruite ou si la demande ne répond à aucun des référentiels mis en ligne.

Un contrôle quant aux conditions d'octroi de l'ATU est effectué. L'expertise concerne en premier lieu le médicament, sa qualité pharmaceutique, sa sécurité d'emploi et son efficacité dans l'indication demandée. L'évaluation s'appuie sur les documents que le titulaire des droits d'exploitation du médicament peut lui fournir à sa demande. Ces documents peuvent être aussi bien un résumé des caractéristiques du produit (RCP) si le médicament est autorisé à l'étranger ou tout document équivalent, de la bibliographie, la brochure destinée aux investigateurs, le dossier du médicament expérimental, un PSUR (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance) ou un DSUR (rapport annuel de sécurité essai clinique), permettant de statuer sur la qualité pharmaceutique, la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament. En oncologie, les patients sont le plus souvent en échec des alternatives thérapeutiques disponibles ou non éligibles à un essai clinique s'ils en existent.

A l'issue de l'instruction, l'ANSM délivre une ATU nominative pour une durée déterminée qui est précisée sur l'autorisation et ne peut excéder un an. L'ATU est adressée via e-saturne au pharmacien de l'établissement de santé qui en informe le médecin prescripteur.

2.5. Refus d'octroi d'ATU nominative :

Dans le cas d'un refus, l'ANSM a l'obligation de l'argumenter et d'envoyer un courrier recommandé avec avis de réception au prescripteur(9). Un recours peut être fait dans un délai de 2 mois suivant la date de décision de ce refus.

2.6. Renouvellement d'ATU nominative:

Le renouvellement d'une ATU nominative est possible. La demande est faite selon le même processus qu'une demande initiale. Le médecin doit y joindre les informations qu'il possède concernant l'efficacité et à la tolérance du médicament justifiant alors la poursuite du traitement de son patient.



Figure 3 - Comparaison des autorisations temporaires d'utilisation de cohorte et nominatives



REFERENCES

1. Rahbari M, Rahbari NN. Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives. *Bull World Health Organ.* 1 mars 2011;89(3):163.
2. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L, 32004R0726 avr 30, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/eng>
3. Quiterie L, Agnès B, Christian D. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France. In: *Revue d'histoire de la pharmacie.* p. 54.
4. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. In 1992.
5. Décret n° 94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique.
6. DAUDIGNY Y, DEROCHE C, GUILLOTIN V. Rapport d'information n° 569 fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé enregistré à la Présidence du Sénat le 13 juin 2018. Sénat;
7. ATU de cohorte en cours - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/4)
8. ATU nominative - Liste des spécialités autorisées - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/5](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/5)
9. ANSM. Avis aux demandeurs d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU). ANSM; 2014.
10. Code de la santé publique - Article L5123-2. Code de la santé publique.
11. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. 2013-1203 déc 23, 2013.
12. Post-ATU [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/post-atu>
13. DGOS ;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
14. Horn L, Mansfield AS, Szczęśna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 25 sept 2018 [cité 17 nov 2019]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1809064>
15. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 4 oct 2019 [cité 17 nov 2019];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32222-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32222-6/abstract)
16. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Brief report: Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC - Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 14 oct 2019 [cité 21 nov 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086419335294>
17. Vassal G, Cozic N, Ferretti G, Taieb S, Houot R, Brugieres L, et al. Biomarker-driven access to crizotinib in ALK, MET, or ROS1 positive (+) malignancies in adults and children: The French National AcSé Program. *J Clin Oncol.* 20 mai 2018;36(15_suppl):2504-2504.
18. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, Dahlberg SE, Drilon A, Noonan SA, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer.* 1 juill 2019;133:96-102.