



FINANCEMENT ET MISE A DISPOSITION DES AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

Le prix d'un médicament faisant l'objet d'une ATU est libre. Il est fixé par les laboratoires sans évaluation de la part des autorités nationales. En effet, ce dispositif d'usage compassionnel se situe avant la procédure d'accès au marché en dérogation à la fois à l'AMM, mais également à l'évaluation par la HAS et à la fixation du prix par le CEPS. Selon l'article L.162-16-5-1 du code de la sécurité sociale (CSS), l'indemnité fixée est déclarée au CEPS par le laboratoire exploitant.

À l'origine, les laboratoires mettaient à disposition ces médicaments à titre gracieux. Aujourd'hui, grâce à cette liberté tarifaire, ils ont la possibilité de fixer des prix qui serviront de base aux futures négociations de prix. L'augmentation ces dernières années des dépenses dues aux ATU, atteignant jusqu'à un milliard d'euros par an, risque de remettre en cause ce système bien qu'il profite aux patients en leur permettant un accès précoce aux innovations(6).

Les médicaments prescrits dans le cadre d'une ATU, nominative ou de cohorte, sont intégralement pris en charge par l'assurance maladie. Ils ne sont disponibles qu'à l'hôpital. Dans le cas d'une ATU de cohorte, ils sont inscrits sur la liste des spécialités agréées aux collectivités alors que les ATU nominatives y sont « réputées » inscrites par leur statut(10).

FIN DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION ET PHASE DITE DE « POST-ATU »

D'après l'article R.5121-76 du CSP, lorsqu'un médicament bénéficiant d'une ATU de cohorte obtient une AMM, le directeur général de l'ANSM détermine la date à laquelle l'ATU de cohorte prend fin ou à partir de laquelle il ne sera plus possible d'obtenir d'ATU nominatives. Cette date dépend de la date de notification de l'AMM et du temps nécessaire au laboratoire pour être en capacité de mettre à disposition le médicament conformément à son AMM, selon la notice, l'étiquetage et le plan de gestion des risques (PGR). Cette date n'est en aucun cas définie par le délai d'inscription du médicament sur la liste des spécialités prises en charge par l'assurance maladie. Le délai ne doit pas être inférieur à un mois ni supérieur à trois mois. Il sera communiqué par l'ANSM à la fois aux titulaires de l'AMM et aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

Théoriquement, la mise à disposition des médicaments au titre de l'ATU prend fin dès notification de l'AMM au détenteur de la spécialité. En France la mise à disposition réelle de la spécialité est effective quand son prix a été défini par le CEPS. Ce délai reste long entre l'octroi de l'AMM et la fixation du prix par le CEPS. Ainsi pour prévenir toute rupture dans la prise en charge des patients, il est possible depuis la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014, de poursuivre la délivrance par les établissements de santé et la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments ayant bénéficié d'une ATU de cohorte(11). L'article 48 de cette loi introduit notamment l'article L.162-16-5-2 du CSS encadrant la phase dite de « post-ATU » qui commence dès la date d'arrêt de l'ATU et se termine lors de l'inscription au remboursement ou à la publication de son prix au JORF le cas échéant. Ce dispositif est possible uniquement si une demande d'inscription au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie est faite auprès du ministre chargé de la sécurité sociale, en application de l'article R.163-8 du CSS dans le mois qui suit l'AMM.



Une fois l'AMM obtenue et la date de fin d'ATU dépassée, les médicaments peuvent être pris en charge dans le cadre du dispositif post-ATU(12) :

- en cas de poursuite d'un traitement initié sous le régime des ATU, la prise en charge du médicament est garantie, sauf si l'indication a donné lieu à une évaluation défavorable au titre de son AMM ;
- en cas d'initiation de nouveaux traitements, les situations diffèrent en fonction du statut des ATU antérieurement octroyées :
 - pour les médicaments ayant fait l'objet d'ATU nominatives, les initiations de nouveaux traitements ne sont pas remboursées ;
 - pour les médicaments ayant bénéficié d'une ATU de cohorte, la prise en charge est garantie si :
 - l'indication a fait l'objet de l'ATU de cohorte et qu'elle est mentionnée dans l'AMM ou dans une extension d'AMM en cours d'évaluation ;
 - l'indication n'a pas fait l'objet de l'ATU de cohorte mais que celle-ci est mentionnée dans l'AMM (cas d'une AMM plus large) et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique prise en charge identifiée par la HAS ou si le patient est en échec ou présente une contre-indication aux alternatives thérapeutiques. En effet l'ANSM saisit l'HAS dans les 2 semaines suivant l'avis du CHMP pour déterminer les alternatives thérapeutiques remboursées.

Ces dispositions permettent d'éviter toute rupture de traitements initiés dans le cadre des ATU pour lesquels la prise en charge par l'assurance maladie est maintenue après la fin de l'ATU, sauf si l'indication a fait l'objet d'une évaluation défavorable ou qu'une alternative thérapeutique a pu être mise en évidence par la HAS.

Accès à l'innovation

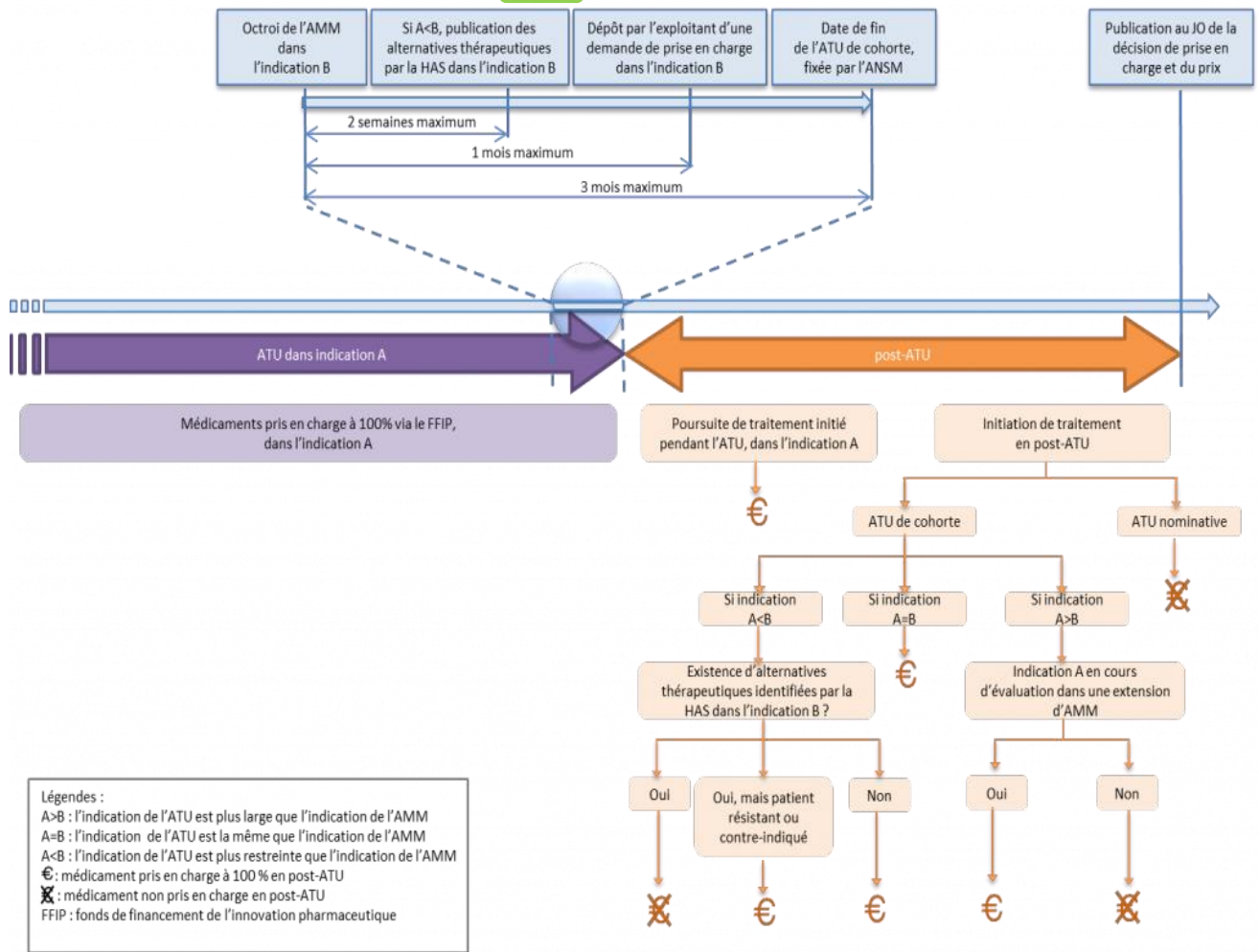


Figure 4 - prise en charge des médicaments dans le cadre du dispositif post-ATU source : DGS ; DGOS (13)



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.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/4](https://www.ansm.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.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/5](https://www.ansm.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, Szczęsna 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.