

# Table des matières

Table des tableaux .....	18
Table des figures .....	19
INTRODUCTION.....	22
<b>PARTIE 1 : L'ACCES AU MARCHE DE DROIT COMMUN ET LES SYSTEMES D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION ET DE POST-AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION, FERS DE LANCE DE L'ACCES PRECOCE .....</b>	<b>25</b>
1. Rappels des principales étapes d'accès au marché d'un médicament remboursable : l'accès de droit commun .....	25
1.1 L'autorisation de mise sur le marché (AMM) .....	25
1.2 La demande de remboursement.....	27
1.2.1 La commission de la transparence (CT) .....	27
1.2.2 Périmètres d'action de la commission de la transparence .....	28
1.2.3 Les procédures d'instruction.....	29
1.2.4 Les étapes d'instruction d'un dossier de demande de remboursement à la Haute Autorité de Santé	31
1.2.4.1 Réception du dossier et validation administrative .....	31
1.2.4.2 Procédures d'évaluation anticipée .....	32
1.2.4.3 De la validation administrative à l'adoption du dossier en séance .....	33
1.2.4.4 De la phase contradictoire à la clôture du dossier.....	35
1.2.5 Critères évalués par la commission de la transparence.....	36
1.2.5.1 Le service médical rendu (SMR) .....	36
1.2.5.2 L'amélioration du service médical rendu (ASMR).....	37
1.3 La fixation du prix par le Comité économique des produits de santé.....	38
2. Le système d'autorisation temporaire d'utilisation en France .....	40
2.1 Rappels réglementaires du dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation.....	41
2.1.1 Les deux types d'autorisation temporaire d'utilisation : nominative ou de cohorte .....	42
2.1.1.1 Des interlocuteurs différents selon le type d'autorisation temporaire d'utilisation.....	43
2.1.1.2 Des enjeux différents.....	44
2.1.1.3 Le recueil de données.....	45
2.1.2 Les modalités de prescription et de dispensation des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation.....	45
2.1.3 Le financement des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation .....	47
2.1.4 Evolution du nombre d'autorisations temporaires d'utilisation octroyées et du nombre de patients en ayant bénéficié.....	47
2.2 Le dispositif dit de « post-autorisation temporaire d'utilisation » : continuité de la prise en charge dérogatoire en post-autorisation de mise sur le marché .....	49
2.2.1 Rappels réglementaires de la période dite de « post-autorisation temporaire d'utilisation »	49

2.2.2	La question de l'instauration d'un traitement et de la continuité de traitement en post-autorisation temporaire d'utilisation.....	49
2.2.3	Les modalités de prescription et de dispensation des médicaments en post-autorisation temporaire d'utilisation.....	52
2.2.4	Le financement des médicaments en post-autorisation temporaire d'utilisation.....	53
2.3	L'évaluation médico-scientifique des médicaments ayant bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation.....	53
2.4	Les systèmes autorisation temporaire d'utilisation et « post-autorisation temporaire d'utilisation » en pleine évolution.....	54
2.4.1	L'exemple des autorisations temporaires d'utilisation de cohorte d'extension.....	54
2.4.2	La prise en charge dérogatoire des médicaments n'ayant pas fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation.....	56
2.4.3	La continuité de traitement.....	59
2.4.4	La remontée des indications des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation et en post-autorisation temporaire d'utilisation.....	60
2.4.5	La nouvelle plateforme e-saturne pour les autorisations temporaires d'utilisation nominatives	
	61	
2.5	La question de la soutenabilité financière de l'accès précoce .....	62

## PARTIE 2 : ENJEUX ET DEFIS DES MEDICAMENTS AYANT FAIT L'OBJET D'UNE AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION POUR LA HAUTE AUTORITE DE SANTE ET LES HOPITAUX.....65

1.	Objectifs.....	65
2.	Matériel et méthodes .....	66
2.1	Etude rétrospective des demandes d'inscription instruites en procédure complète par la Haute Autorité de Santé entre 2016 et 2019 .....	66
2.1.1	Extraction brute des données.....	66
2.1.2	Typologie et caractéristiques des dossiers instruits par la commission de la transparence ....	67
2.1.2.1	Simplification de la base de données et choix méthodologiques.....	67
2.1.2.2	Variables étudiées .....	70
2.1.3	Délai d'instruction des dossiers par la HAS .....	72
2.1.3.1	Délai d'instruction global.....	72
2.1.3.2	Délais d'instruction « partiels » et événements influençant .....	72
2.1.3.3	Délai d'instruction de la HAS : succession de trois étapes .....	73
2.1.3.4	Mise en perspective du délai d'instruction de la HAS par rapport à la durée de la phase réglementaire .....	74
2.1.4	La disponibilité de données d'autorisation temporaire d'utilisation pour l'évaluation médico-scientifique par la commission de la transparence .....	74

2.1.4.1	Variables étudiées .....	74
2.1.4.2	Simplification de la base de données et choix méthodologiques concernant l'analyse des données provenant de la période d'autorisation temporaire d'utilisation.....	75
2.1.4.3	Mise en perspective des résultats concernant la disponibilité des données d'autorisation temporaire d'utilisation pour l'évaluation médico-scientifique par la commission de la transparence	76
2.1.5	Le devenir des médicaments en post-autorisation temporaire d'utilisation.....	78
2.2	Retour d'expérience d'un centre hospitalier universitaire sur la gestion des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation.....	79
3.	Résultats .....	80
3.1	Etude rétrospective des demandes d'inscription instruites en procédure complète par la Haute Autorité de Santé entre 2016 et 2019 .....	80
3.1.1	Panorama des médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation évalués par la commission de la transparence entre 2016 et 2019 .....	80
3.1.1.1	Caractéristiques des médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation versus ceux n'en ayant pas fait l'objet.....	80
3.1.1.2	Conclusions rendues par la commission de la transparence en termes de service médical rendu et d'amélioration du service médical rendu.....	83
3.1.1.3	Alternatives thérapeutiques en période de « post-autorisation temporaire d'utilisation »	87
3.1.2	Analyse du délai d'instruction de la HAS et de ses possibles déterminants .....	87
3.1.2.1	Délai d'instruction global de la Haute Autorité de Santé : de la validation administrative à la clôture	87
3.1.2.2	Analyse du délai d'instruction en tenant compte de possibles événements influençant....	89
3.1.2.3	Répartition des délais de la Haute Autorité de Santé par étape.....	93
3.1.2.4	Durée de l'accès au marché des médicaments présents dans l'échantillon analysé .....	93
3.1.3	Les données d'autorisation temporaire d'utilisation : une source supplémentaire de données en vue de l'évaluation par la commission de la transparence ?.....	95
3.1.3.1	Présence des données d'autorisation temporaire d'utilisation dans les avis rendus par la commission de la transparence.....	95
3.1.3.2	Mise en perspective des précédents résultats avec la durée de la période d'autorisation temporaire d'utilisation .....	97
3.1.3.3	Demande de données complémentaires par la commission de la transparence et demande de réévaluation.....	100
3.1.4	Devenir des médicaments en post-autorisation temporaire d'utilisation.....	101
3.2	Retour d'expérience d'un centre hospitalier universitaire sur la gestion des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation et en post-autorisation temporaire d'utilisation.....	104
3.2.1	Demande d'accès à un traitement sous autorisation temporaire d'utilisation.....	104
3.2.2	La gestion de l'approvisionnement des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation .....	106
3.2.3	Les défis de la dispensation des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation ....	107
3.2.4	Le recueil de données en période d'autorisation temporaire d'utilisation .....	108
3.2.5	Période dite de « post-autorisation temporaire d'utilisation » : de nouveaux défis avec la codification à l'indication .....	109

4. Discussion .....	111
4.1    Discussion autour des choix méthodologiques réalisés.....	111
4.2    Que nous apprend l'échantillon étudié ? .....	113
4.3    Que nous apprennent les délais d'instruction ? .....	114
4.4    Que nous apprend le niveau de présence des données d'autorisation temporaire d'utilisation dans les avis rendus par la commission de la transparence ? .....	117
4.5    Que nous apprend le devenir des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation ? .....	119
4.6    Que nous apprend le retour d'expérience d'un centre hospitalier universitaire ?.....	121
4.6.1        E-saturne : un outil qui reste encore à apprivoiser.....	121
4.6.2        L'approvisionnement en médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation et en post-autorisation temporaire d'utilisation.....	122
4.6.3        Des outils mis en place pour faciliter et sécuriser la dispensation des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation.....	123
4.6.4        La problématique du recueil de données en période d'autorisation temporaire d'utilisation à l'hôpital	124
4.7    Que nous apprennent les réformes actuelles s'ajoutant à ce paysage décrit ? .....	125
CONCLUSION .....	127
Bibliographie .....	130

## Table des tableaux

Tableau 1 - Niveaux de SMR et taux de remboursement.....	36
Tableau 2 - Différences et caractéristiques des ATUc et des ATUu (15).....	42
Tableau 3 – Bilan des ATUu fourni par l'ANSM dans son rapport d'activité 2018 (21).....	48
Tableau 4 - Bilan des ATUc fourni par l'ANSM dans son rapport d'activité 2018 (21) .....	48
Tableau 5 - Liste des variables étudiées concernant la typologie des dossiers.....	70
Tableau 6 – Modalités de calcul des délais d'instruction par la HAS.....	73
Tableau 7 - Méthodologie de calcul du délai d'instruction de la HAS par étape .....	73
Tableau 8 - Variables étudiées concernant la disponibilité de données d'ATU dans les avis de la CT.....	75
Tableau 9 - Caractéristiques générales des dossiers étudiés sur la période 2016 - 2019 .....	82
Tableau 10- Suspensions et causes de suspension.....	92
Tableau 11 - Durée des périodes [AMM-VA], [VA-Clôture] et [Clôture-JO] en retirant les valeurs extrêmes .....	95
Tableau 12 - Effectif et typologie des dossiers "ATU" étudiés concernant les données d'ATU .....	95
Tableau 13 - Synthèse des résultats concernant la disponibilité des données d'ATU pour l'évaluation médico-scientifique par la CT.....	97
Tableau 14 - Durée de la période d'ATU : approximation par trois calculs différents .....	98
Tableau 15 - Demande de données complémentaires par la CT après avis définitif .....	101
Tableau 16 - Approximation de la durée de la période de post-ATU.....	102

## Table des figures

Figure 1 - Etapes clés de l'accès au marché d'un médicament remboursable en France.....	25
Figure 2 - Schématisation des étapes principales d'instruction d'un dossier par la HAS .....	31
Figure 3 - Positionnement de l'accès précoce dans l'accès au marché d'un médicament remboursable .....	41
Figure 4 - Périmètres ATUc et AMM et prise en charge post-ATU avant le décret 2019-855 du 20 août 2019 (article 48 de la LFSS pour 2014) .....	50
Figure 5 - Cas du périmètre ATUc > périmètre AMM et prise en charge post-ATU après le décret 2019-855 du 20 août 2019.....	51
Figure 6 – Accès au marché de droit commun, par les dispositifs ATU/Post-ATU et par la prise en charge dérogatoire précoce.....	58
Figure 7 - Montants remboursés depuis 2014 pour les médicaments sous ATU/Post-ATU en rétrocession (38) .....	62
Figure 8 - Montants remboursés depuis 2014 pour les médicaments sous ATU/Post-ATU administrés à des patients hospitalisés (38).....	62
Figure 9 - Approximations de la période ATUc.....	77
Figure 10 - Domaines d'application des dossiers "ATU" .....	81
Figure 11 - Domaines d'application des dossiers "Hors ATU" .....	81
Figure 12 - SMR attribués par indication pour les dossiers « ATU » .....	84
Figure 13 - SMR attribués par indication pour les dossiers « ATU » .....	84
Figure 14 - Proportions de dossiers avec un SMR insuffisant "total" ou "partiel".....	85
Figure 15 - ASMR attribuées par indication pour les dossiers « ATU » .....	86
Figure 16 - ASMR attribuées par indication pour les dossiers « Hors ATU » .....	86
Figure 17 - Synthèse des délais d'instruction par la HAS des dossiers "ATU" et "Hors ATU" .....	88
Figure 18 - Analyse des délais d'instruction et impact du pré-dépôt.....	89
Figure 19 - Analyse des délais d'instruction et impact de l'expertise externe .....	90
Figure 20 - Analyse des délais d'instruction et impact de l'audition .....	91
Figure 21 - Répartition des délais d'instruction de la HAS par étape .....	93
Figure 22 - Délai d'accès au marché, de l'obtention de l'AMM à la publication au JO .....	94
Figure 23 - Flowchart des avis étudiés pour l'analyse des données ATU .....	96
Figure 24 - Evaluation de la période d'ATU selon 3 méthodes (présentation sous forme de box plot).....	99

Figure 25 - Proportion d'avis contenant des données d'ATU en fonction de la durée de la période d'ATU .....	99
Figure 26 - Evaluation de la période Post-ATU selon 3 méthodes (présentation sous forme de box plot) .....	103
Figure 27 - Publication au JO (au 02/03/2020) des spécialités évaluées par la CT durant la période d'analyse.....	103
Figure 28 - Enjeux et défis des médicaments sous ATU pour les acteurs hospitaliers .....	104
Figure 29 - Changement du mode de demande d'accès à un médicament sous ATU.....	105

**Rapport GRATUIT**

## Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ATUc	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
CCP	Comparateur cliniquement pertinent
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHMP	Committee for Medical Products for Human use
CME	Commission médicale d'établissement
CSIS	Conseil stratégique des industries de santé
CSP	Code de la santé publique
CSS	Code de la sécurité sociale
CT	Commission de la transparence
EMA	European Medicine Agency
HAS	Haute autorité de santé
ISP	Intérêt pour la santé publique
LEEM	Les entreprises du médicament
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
PIC	Procédure d'instruction complète
PIS	Procédure d'instruction simplifiée
PUT	Protocole d'utilisation thérapeutique
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SEM	Service Evaluation du médicament
SMR	Service médical rendu
VA	Validation administrative
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

## INTRODUCTION

L'accès au marché d'un médicament nécessite l'intervention d'un grand nombre d'acteurs et constitue un processus qui peut être long, en fonction des projets de commercialisation du laboratoire, où chaque étape conditionne la suivante.

Après plusieurs années de recherche et de développement (entre 8 et 10 ans en moyenne) comprenant notamment les étapes d'essais précliniques et cliniques, un médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour pouvoir être commercialisé puis distribué en officine et/ou à l'hôpital.

Une fois obtenue, sur la base d'une balance bénéfice/risque du médicament considérée comme favorable, le laboratoire exploitant peut, s'il le souhaite, solliciter le remboursement. Commence alors la phase réglementaire faisant intervenir la Haute Autorité de Santé (HAS), et le Comité économique des produits de santé (CEPS) dans certains cas. La mise à disposition effective du médicament remboursable en officine et/ou à l'hôpital est décidée par le ministère de la santé et est actée par une publication au Journal Officiel (JO).

Ce rapide rappel des principales étapes clés de la mise à disposition d'un nouveau médicament remboursable met en lumière un processus durant plusieurs années, où la recherche et la mise en évidence de la sécurité d'emploi, de l'efficacité et de la tolérance pour le patient est au centre des préoccupations.

Selon la Directive Européenne du 21 décembre 1988 (1) qui concerne la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie, un délai de 180 jours entre la réception de la demande du laboratoire titulaire des droits et la publication du JO est prévu (période incluant donc l'intervention de la HAS, et du CEPS si applicable). Dans les faits, ce délai est plus long, de l'ordre de 500 jours (période 2015-2017, hors accès précoce, sans plus de précision sur la méthodologie de calcul) selon le LEEM (Les Entreprises du Médicament) (2).

Depuis plusieurs années, la médecine connaît de grands bouleversements notamment avec l'accélération du développement de nouveaux médicaments permettant de répondre à des besoins médicaux mal voire non couverts dans des pathologies où le pronostic vital est souvent engagé. Compte tenu des délais nécessaires pour mettre sur le marché le médicament remboursable, la possibilité de permettre un accès précoce aux thérapies prometteuses dans les meilleures conditions avant que la phase réglementaire soit finalisée prend tout son sens.

En France, les deux représentants de l'accès précoce sont le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et son prolongement, le dispositif dit du « post-ATU », mis en place respectivement au début des années 1990 et en 2014. Ces derniers permettent un accès sous certaines conditions à des traitements le temps que la phase réglementaire se finalise (de l'AMM au JO), soit plusieurs centaines de jours en amont par rapport au schéma classique d'accès au marché.

Aujourd'hui, le délai de la phase réglementaire d'accès au marché des médicaments ayant bénéficié d'un accès précoce est de plus en plus prégnant comme en témoigne l'actualité. Les autorités, en charge de la phase réglementaire (l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la HAS et le CEPS), sont challengées sur leurs délais d'instruction. La HAS s'est emparée de la question des délais avec un plan d'action (3) et le directeur général de la HAS, Thomas Wanecq, a exprimé sa volonté de définir une méthodologie commune avec les industriels pour mesurer les délais de traitement des dossiers adressés à l'agence sanitaire.

De plus, lors du huitième Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) qui s'est tenu en juillet 2018, le gouvernement s'est notamment engagé, concernant la thématique « Un accès plus rapide à l'innovation pour les patients », à « réduire les délais des procédures administratives d'accès au marché [...] à accélérer la résorption de ces délais avec pour objectif le respect du délai fixé par la directive de la transparence de 180 jours à l'horizon 2022 » (4).

L'objectif de ce travail est d'analyser certains aspects de l'accès précoce décrits précédemment en s'intéressant plus particulièrement aux médicaments ayant fait l'objet d'une ATU et pour lesquels une inscription au remboursement a été sollicitée par les laboratoires auprès du ministère de la santé et de la HAS.

Les phases réglementaires de l'accès au marché et des particularités et enjeux des systèmes ATU et post-ATU sont rappelées dans une première partie.

Dans le cadre de ce travail, une étude observationnelle rétrospective sur 4 ans (2016-2019) s'intéressant aux médicaments ayant fait l'objet d'une ATU et instruits par la HAS a été réalisée. Elle permet d'apporter des réponses aux enjeux suivants : les délais d'instruction par la HAS, la question de la production de données supplémentaires durant la période d'ATU et leur utilisation dans les avis de la CT, et plus largement le devenir de ces médicaments.

Ces défis en termes de délais d'instruction et de production de données sont mis en perspective avec l'environnement actuel de l'accès précoce qui est en pleine mutation.

Enfin, le retour d'expérience d'un centre hospitalier universitaire (CHU) dont la pharmacie à usage intérieur (PUI) est en charge de la dispensation des médicaments sous ATU et en post-ATU permet de mettre en évidence les enjeux pour les acteurs hospitaliers et les patients, et les moyens mis en place afin d'assurer l'accessibilité à ces traitements particuliers et la continuité des soins.

# PARTIE 1: L'ACCES AU MARCHE DE DROIT COMMUN ET LES SYSTEMES D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION ET DE POST-AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION, FERS DE LANCE DE L'ACCES PRECOCE

## 1. Rappels des principales étapes d'accès au marché d'un médicament remboursable : l'accès de droit commun

La Figure 1 présente les étapes principales de l'accès au marché d'un médicament remboursable en France.

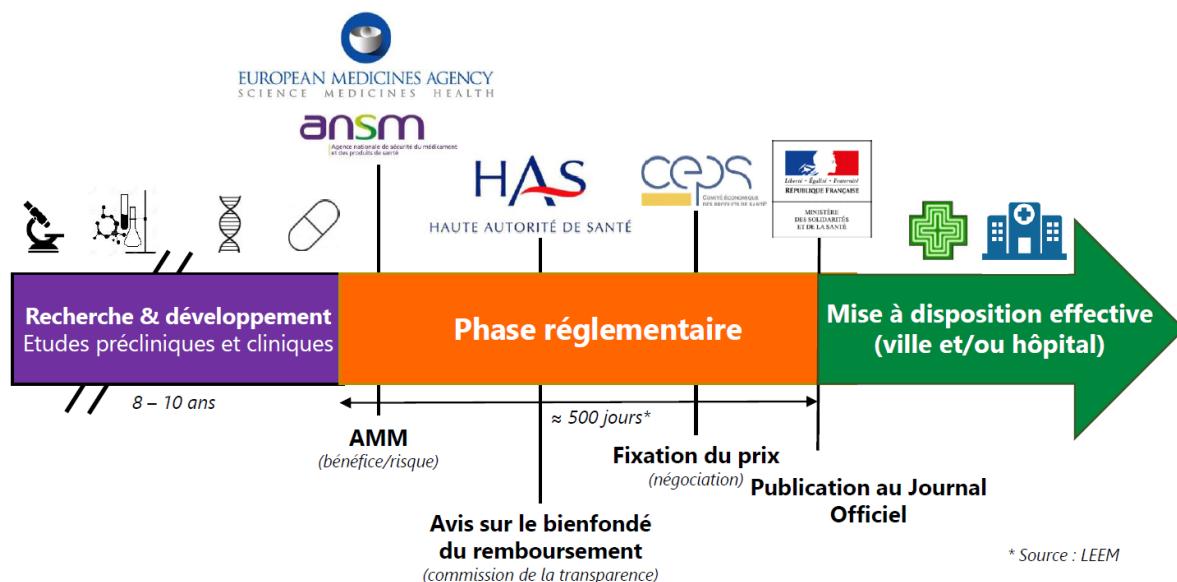


Figure 1 - Etapes clés de l'accès au marché d'un médicament remboursable en France

### 1.1 L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'obtention d'une AMM est un prérequis avant toute commercialisation d'un médicament fabriqué industriellement (hors cas de l'accès précoce), et se base sur l'évaluation des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité dans l'indication concernée.

Selon la procédure d'enregistrement, l'autorité compétente qui délivre l'AMM est soit l'ANSM (procédure d'enregistrement nationale), soit la commission européenne (après avis de l'European Medicine Agency (EMA) et du committee for medical products for human use, CHMP) dans le cadre de procédures dites communautaires de demande d'AMM.

Dans le cas des médicaments bénéficiant du statut d'ATU, l'obtention de l'AMM se fait le plus souvent par procédure centralisée. Le règlement européen n°726/2004 du 31 mars 2004 (5) indique que cette procédure est obligatoire pour :

- les produits issus de la biotechnologie ;
- les médicaments de thérapie innovante (thérapies génique, cellulaire ou tissulaire) ;
- les médicaments orphelins ;
- les produits contenant toute nouvelle substance pour traiter le syndrome d'immunodéficience acquise, le cancer, une maladie neurodégénérative, le diabète, ou d'autres dysfonctionnements immunitaires et maladies virales.

Elle est optionnelle pour tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active ou correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique.

Lorsque la balance bénéfice/risque est jugée favorable, l'AMM est obtenue. Certains médicaments font l'objet d'une AMM conditionnelle (besoin médical non couvert et gravité de la maladie importante, mais les données cliniques sont incomplètes et le laboratoire s'engage à fournir les compléments ; accompagné d'une réévaluation de l'AMM annuelle), ou d'une AMM « sous circonstances exceptionnelles » (où intervient la notion supplémentaire de rareté de la maladie).

Le médicament reste sous surveillance grâce à la pharmacovigilance et au plan de gestion des risques (PGR) qui permettent d'obtenir des données de sécurité et de tolérance « en vie réelle » dans une population élargie et au long cours.

## **1.2 La demande de remboursement**

En France, la prise en charge des médicaments par l'assurance maladie est conditionnée par leur inscription sur une liste positive établie par arrêté ministériel. Sont retrouvés les médicaments disponibles en officine qui sont inscrits sur la liste dite des spécialités remboursables aux assurés sociaux, ainsi que ceux utilisés dans les établissements de santé, qui sont inscrits sur celle des médicaments agréés aux collectivités. Un même médicament peut être inscrit sur l'une et/ou l'autre de ces listes.

La demande de remboursement est à l'initiative du laboratoire exploitant et nécessite l'avis de la commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) ; la décision finale d'autoriser le remboursement du médicament étant de la responsabilité du ministre de la santé.

### ***1.2.1 La commission de la transparence (CT)***

La HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique, qui vise à développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social, au bénéfice des usagers. Ses trois missions sont l'évaluation des produits de santé en vue de leur remboursement, l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques et de santé publique, et la mesure et l'amélioration de la qualité des hôpitaux, cliniques, médecine de ville et établissements sociaux et médico-sociaux.

La CT, l'une des 8 commissions de la HAS, se compose de 28 membres votants ayant voix délibérative (21 membres titulaires et 7 membres suppléants parmi lesquels figurent des professionnels de santé et des représentants d'usagers), de 7 membres ayant voix consultative représentant plusieurs directions du ministère de la santé (sécurité sociale, offre de soins, direction générale de la santé), 3 représentants de l'assurance maladie, et un représentant de l'ANSM. Ils sont nommés pour 3 ans par le Collège de la HAS, le mandat est renouvelable deux fois.

Il s'agit d'une commission pluridisciplinaire comportant des cliniciens de différentes spécialités (cancérologie, rhumatologie, médecine générale, pneumologie, néphrologie, neurologie, pédiatrie...), de pharmaciens, de statisticiens, d'épidémiologistes et de représentants des patients/usagers. Elle se réunit toutes les deux semaines environ, soit 25 séances par an en moyenne.

La CT s'appuie sur le service Evaluation des médicaments (SEM) qui est en charge du secrétariat de la commission (qui comprend notamment l'organisation et l'application des règles de déontologie de la commission), et de l'instruction scientifique de l'ensemble des dossiers déposés par les laboratoires.

En 2019, la CT a rendu 581 avis comprenant des inscriptions, des renouvellements d'inscription et des réévaluations au cours de 25 séances avec un délai moyen pour les demandes d'inscription de 109 jours (données issues du rapport d'activité de la CT 2019, non encore publié).

### **1.2.2 Pérимètres d'action de la commission de la transparence**

Classiquement, la CT peut être amenée à émettre un avis sur :

- l'inscription d'un nouveau médicament sur la liste des médicaments remboursables ;
- la modification des conditions d'inscription d'un médicament déjà inscrit (actualisation des données, modifications d'AMM ou extension) ;
- le renouvellement d'inscription d'un médicament ;
- la réévaluation d'un médicament ou d'une classe thérapeutique.

Plus récemment, les missions de la CT ont été modifiées suite à la parution de deux décrets.

Avec le décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce (6), la CT est maintenant compétente pour émettre un avis concernant les prises en charge dérogatoires. Ce point sera évoqué plus loin dans le manuscrit.

De plus, avec le décret n°2019-818 du 1<sup>er</sup> août 2019 relatif à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux, et des médicaments génériques et biologiques similaires (7), un transfert de compétence du Collège de la HAS à la CT a eu lieu pour les médicaments bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

La RTU autorise l'utilisation d'un médicament en dehors de ces indications AMM dans le cadre d'un protocole dédié lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée et est octroyée par l'ANSM à la demande d'acteurs institutionnels (ministère, assurance maladie, Institut national du cancer, HAS, ...).

Auparavant, le Collège de la HAS devait se prononcer sur le bien-fondé du remboursement de l'indication bénéficiant d'une RTU. A présent, cette mission est de la responsabilité de la CT (prise en charge initiale, renouvellement ou fin de prise en charge dans le cadre de la RTU).

A cela s'ajoute une nouvelle mission qui est l'évaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) dans l'indication de la RTU sur saisine du ministère de la santé, au travers d'un avis complet comme cela est fait pour l'évaluation en vue d'une inscription.

Il s'agit d'une nouveauté puisque, jusqu'à présent, l'avis rendu par le Collège comportait une estimation de la population concernée, et une appréciation de l'intérêt de ce médicament pour les malades (amélioration ou absence de dégradation de l'état de santé).

### **1.2.3 *Les procédures d'instruction***

Selon la nature de la demande et le type de dossier, la procédure d'instruction est différente.

La CT rappelle dans son règlement intérieur (8) les modalités de chaque procédure d'instruction que sont la procédure simplifiée (PIS) et la procédure complète (PIC).

Le choix de la procédure est réalisé par le SEM, selon le type de demande, après analyse des données présentes et nécessaires à l'instruction. L'avis du bureau de la CT, composé du président et des deux vice-présidents, peut être sollicité si nécessaire pour le choix de la procédure. De plus, dans le cas où le laboratoire exprime le souhait de l'application d'une PIC, cette dernière s'applique même si les conditions d'une PIS sont remplies.

L'instruction en PIS est envisagée lorsque le dossier ne pose pas de question particulière et pour lequel le SEM et le bureau disposent de tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis.

Cela peut notamment être le cas lorsque le laboratoire ne demande pas de modification des conclusions de l'avis précédent, lorsqu'aucune nouvelle donnée scientifique n'est susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent, lorsque la demande est relative à des conditionnements complémentaires (complément de gamme) pour des molécules déjà connues et évaluées par la CT, ou lorsque le laboratoire ne revendique pas de caractère innovant pour l'inscription d'un nouveau médicament.

L'instruction en PIC concerne tous les autres cas, notamment les réévaluations, les inscriptions de médicament avec revendication d'un caractère innovant, ce qui est très souvent le cas des médicaments ayant fait l'objet d'ATU.

Alors que les dossiers dits « PIS » sont discutés et adoptés au cours de la même séance (projet d'avis rédigé en amont par un chef de projet du SEM et envoyé aux membres de la CT avant la séance), l'instruction des dossiers dits « PIC » comprend plusieurs étapes qui sont décrites ci-après.

#### 1.2.4 Les étapes d'instruction d'un dossier de demande de remboursement à la Haute Autorité de Santé

L'inscription au remboursement est l'aboutissement d'un processus rythmé par plusieurs périodes réglementaires dont certaines sont incompressibles (Figure 2).

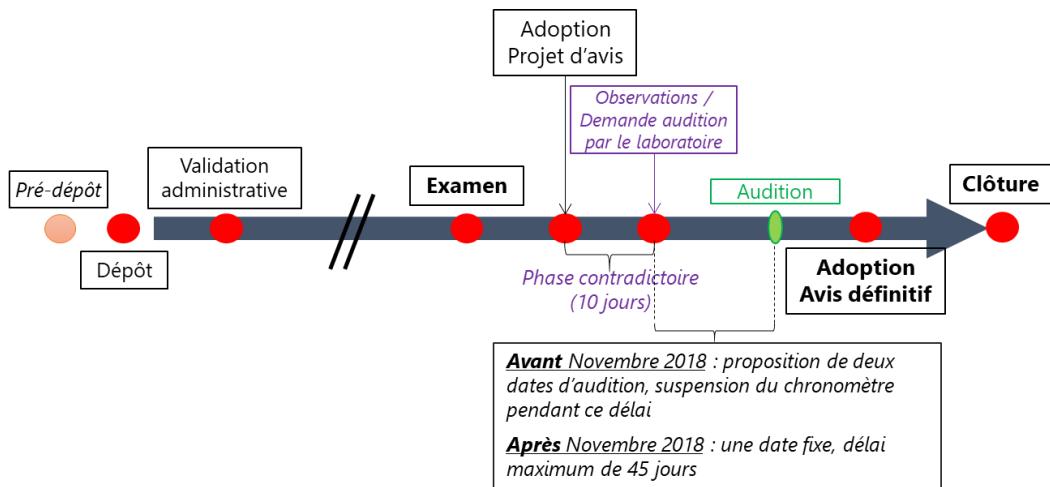


Figure 2 - Schématisation des étapes principales d'instruction d'un dossier par la HAS

##### 1.2.4.1 Réception du dossier et validation administrative

Le dossier déposé par le laboratoire fait l'objet d'une validation administrative (VA), étape clé qui initie sa prise en charge par l'équipe du SEM et qui consiste en la vérification de la recevabilité réglementaire (présence des documents relatifs à l'AMM et aux essais cliniques, du dossier type d'évaluation dûment complété par le laboratoire, ...) et la cohérence de ces éléments avec la demande formulée par le laboratoire.

Chaque dossier déposé est enregistré dans une base de données interne à la HAS nommée EVAMED permettant leur gestion par le SEM. Depuis avril 2019, tous les dossiers sont déposés par les laboratoires sur une plateforme SESAME de façon entièrement dématérialisée.

#### 1.2.4.2 Procédures d'évaluation anticipée

Dans une optique d'améliorer les délais d'instruction des dossiers de médicaments innovants pour lesquels le besoin médical est non couvert, la HAS a mis en place deux procédures d'évaluation anticipée ou « fast-tracking » (9) qui engagent à la fois le SEM et la CT, et les laboratoires qui sont à l'initiative de la demande.

La première procédure concerne les médicaments « présumés innovants » ; cette évaluation anticipée est soumise à accord du bureau de la CT qui doit être rendu dans un délai d'un mois, sur la base d'un argumentaire fourni par le laboratoire et des données cliniques disponibles. Les critères d'éligibilité sont les suivants :

- le médicament constitue une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie (nouvelle classe thérapeutique par exemple) ;
- **et** est susceptible d'apporter un progrès cliniquement pertinent (efficacité, tolérance, ...) par rapport à la prise en charge actuelle de la pathologie ;
- **et** répond à un besoin encore non couvert ou mal couvert.

Cette procédure permet au laboratoire de déposer un dossier dès le dépôt de la demande d'AMM auprès de l'EMA, avant l'octroi de cette dernière ; l'instruction du dossier par le SEM peut ainsi démarrer à réception de ce dossier anticipé.

L'objectif de cette procédure est de pouvoir rendre un avis de manière accélérée, peu après l'obtention de l'AMM. La procédure doit être finalisée avec le dépôt formel d'une demande de remboursement et de prix dès l'octroi de l'AMM.

Le deuxième type de procédure anticipée concerne tout autre médicament, et se matérialise par le dépôt d'un pré-dossier sur la base de l'avis favorable du CHMP avant l'octroi de la décision d'AMM. En cas de procédure de reconnaissance mutuelle, ce dépôt anticipé peut s'effectuer dès la disponibilité du projet de résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Dans les faits, cela permet de gagner jusqu'à 3 mois pour commencer l'évaluation, correspondant à la durée moyenne existant entre l'avis favorable du CHMP et la décision d'AMM.

#### **1.2.4.3 De la validation administrative à l'adoption du dossier en séance**

Une fois le dossier validé administrativement et le choix de la procédure défini, le chef de projet, médecin ou pharmacien de formation, analyse l'ensemble du dossier en vue de la rédaction d'un document préparatoire qui sera présenté à la CT.

Les données fournies par le laboratoire sont analysées selon les critères de la médecine fondée sur les preuves (*evidence-based medicine*). Les données issues de la littérature scientifique, les recommandations de sociétés savantes ainsi que toute autre source d'informations avec un niveau de preuves suffisant sont prises en compte dans l'évaluation scientifique.

Depuis novembre 2016, la HAS a mis en place le système de contributions associatives. Les médicaments faisant l'objet d'une demande d'inscription initiale ou d'une réévaluation (procédures PIC uniquement) sont publiés sous forme de liste sur le site de la HAS. Les associations de patients et les parties prenantes sont invitées à transmettre au SEM leur avis sous forme de réponses à un questionnaire type sur le vécu de la maladie et les attentes par rapport au(x) traitement(s), dans un délai de 45 jours après la mise en ligne.

Selon la nature du dossier, en particulier pour les médicaments à caractère innovant, une expertise externe peut être sollicitée par la commission.

Le ou les experts sont chargés, en raison de leur compétence dans le domaine d'évaluation considéré, d'éclairer la commission sur un certain nombre de points (besoin médical, place dans la stratégie, pertinence clinique du critère de jugement des études fournies, ...). Un rapport écrit est produit et une intervention en commission peut être organisée selon les disponibilités de l'expert.

La CT devant s'assurer du caractère indépendant, transparent et impartial de ses avis, le recrutement d'un expert externe est soumis, comme l'ensemble des membres de la CT et des agents de la HAS, à des règles déontologiques. Avant l'envoi du dossier pour lequel l'expertise est demandée, et afin d'éviter tout conflit d'intérêt et prévenir tout lien qui empêcherait son intervention, une déclaration publique d'intérêt est complétée et analysée par un comité de déontologie au regard de la charte de déontologie de la HAS (10).

Il est à noter qu'à tout moment de l'instruction du dossier et avant la date d'examen, conformément au règlement intérieur de la CT (8), le chronomètre peut être suspendu dans l'attente de la réception de données complémentaires indispensables à l'évaluation du médicament. Elles peuvent être demandées par le SEM, ou leur fourniture peut être à l'initiative du laboratoire, s'il estime qu'elles sont importantes pour l'évaluation.

Après un circuit de validation et de relecture interne, un document préparatoire synthétisant les données cliniques est envoyé à tous les membres de la CT 15 jours avant l'examen.

Lors de la séance d'examen, le document préparatoire est présenté par le chef de projet. La CT évalue le médicament dans son ensemble, c'est-à-dire en tenant compte de la maladie concernée (besoin médical couvert ou non, niveau de gravité, pronostic, impact sur la qualité de vie) et de l'arsenal thérapeutique déjà disponible avec l'existence ou non de comparateurs cliniquement pertinents (CCP)<sup>1</sup> (11).

Une attention particulière est portée à la qualité de la démonstration, élément clé afin de déterminer si les données sont fiables, robustes et transposables. Par ailleurs, la quantité d'effet et la pertinence clinique de l'efficacité ainsi que la tolérance sont des critères essentiels pris en compte par la CT.

Selon la nature du dossier et de la demande, à l'issue des débats et en dehors de la présence de l'expert sollicité, un SMR et une ASMR, dans certains cas un intérêt de santé publique (ISP), sont votés par la CT. Un projet d'avis est alors rédigé par le chef de projet en tenant compte des débats de la CT.

L'avis peut être adopté « sur table » le même jour que l'examen, notamment dans le cas d'évaluation ne soulevant pas de problématique particulière.

Dans tous les autres cas et pour la majorité des PIC, le projet d'avis est adopté lors de la séance suivante.

Après adoption, un avis est alors envoyé au laboratoire ce qui enclenche la phase contradictoire.

---

<sup>1</sup> « Un comparateur cliniquement « pertinent » peut être un médicament (actif ou placebo, avec ou sans AMM), un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients. ».

#### **1.2.4.4 De la phase contradictoire à la clôture du dossier**

Lors de la phase contradictoire, le laboratoire peut accepter l'avis sans formuler de remarques, mais il a la possibilité de transmettre au SEM ses observations et/ou sa volonté d'être auditionné. Il doit formuler les observations ou sa demande d'audition dans un délai de 10 jours calendaires après la réception de l'avis adopté sur la plateforme SESAME. Passé ce délai, si le laboratoire ne s'est pas manifesté, l'avis est considéré comme définitif.

La CT, ou le bureau de la CT selon la nature des observations, examine les remarques formulées et décide de prendre en compte ou non les observations émises par le laboratoire.

En cas de demande d'audition, la procédure en place jusqu'en 2018 consistait en la proposition d'une première date d'audition au laboratoire, lequel avait la possibilité de refuser cette date sans motif particulier, une seconde date était alors proposée sans possibilité pour le laboratoire de la refuser. Le chronomètre d'instruction était arrêté pendant cette période.

Depuis 2019, la procédure a changé avec un délai réglementaire maximum fixé à 45 jours entre la date de réception de l'avis et la date de l'audition, intégré au règlement intérieur de la CT (8). Un calendrier des dates d'auditions est mis en ligne sur le site de la HAS pour permettre aux industriels d'anticiper et de préparer leur éventuelle audition, dont la date sera fixée par rapport à celle de l'adoption.

A l'issue de ces étapes, un avis définitif est émis, envoyé au laboratoire et au CEPS avec renseignement d'une date de clôture dans EVAMED. Il est ensuite mis en ligne sur le site de la HAS avec la sténotypie (transcription des débats) des séances d'examen et d'adoption.

### **1.2.5 Critères évalués par la commission de la transparence**

La CT, qui est donc en charge de déterminer le bienfondé ou non de la prise en charge du médicament par la solidarité nationale, c'est-à-dire par l'assurance maladie, apprécie le médicament selon deux critères : le SMR qui sert à fixer le taux de remboursement, et l'ASMR qui sert à fixer le prix par le CEPS. Ces critères sont appréciés indication par indication.

#### **1.2.5.1 Le service médical rendu (SMR)**

Selon l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale (CSS) (12), le service médical rendu par un médicament dans une indication donnée s'apprécie au regard de 5 déterminants :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ;
- l'ISP du médicament.

En cas de niveaux différents de SMR pour un même médicament, le plus haut niveau l'emporte pour l'inscription au remboursement.

*Tableau 1 - Niveaux de SMR et taux de remboursement*

<b>Qualifications du SMR et conséquences</b>	<b>SMR</b>	<b>Inscription ?</b>	<b>Taux de remboursement (décision de l'UNCAM<sup>2</sup>)</b>
	Quel que soit le niveau*	Avis favorable à l'inscription	100 % (ALD ou médicaments sans reste à charge selon l'Art R322-2 du CSS)
	Important		65 %
	Modéré		30 %
	Faible		15 %
	Insuffisant	Avis défavorable à l'inscription	Non pris en charge

\*sauf insuffisant

<sup>2</sup> UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

Dans un souci de transparence et afin de rendre plus lisible sa méthodologie d'évaluation, la CT a actualisé sa doctrine en septembre 2018 (11). Comme précisé par le président de la CT le Professeur Christian Thuillez en introduction, ce document est destiné « à donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments en vue d'une recommandation sur leur prise en charge par la collectivité. ».

On y retrouve notamment les items pris en compte pour l'appréciation du SMR (place dans la stratégie, l'ISP, CCP, ...), et les éléments de prédictibilité du SMR avec un focus réalisé sur le SMR insuffisant (absence de place dans la stratégie, doute sur une perte de chance en raison d'une efficacité non pertinente et/ou une toxicité, intérêt médical insuffisant pour une prise en charge par l'assurance maladie, maladie visée bénigne et non évolutive, ...).

Il est également rappelé la notion de SMR conditionnel correspondant à l'attribution d'un SMR suffisant dans des situations où l'absence de remboursement, au regard des données préliminaires, est susceptible d'entraîner une perte de chance pour les patients.

C'est le cas pour une maladie grave avec un besoin médical non couvert, pour laquelle des données initiales présagent d'un intérêt clinique et un plan de développement permettant de lever les incertitudes à court terme est prévu.

Le maintien d'un SMR suffisant est conditionné au dépôt de nouvelles données permettant la réévaluation dans un délai maximum de 5 ans, et ne pourra être envisagé que si les données fournies permettent de lever les incertitudes identifiées lors de l'évaluation initiale.

#### **1.2.5.2 L'amélioration du service médical rendu (ASMR)**

L'ASMR possède une définition réglementaire, mais les critères d'appréciation ne sont pas précisés dans la réglementation comme c'est le cas pour le SMR.

Il s'agit d'une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. Elle mesure la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à l'existant.

L'ASMR apportée par le médicament peut être majeure (niveau I), importante (niveau II), modérée (niveau III), mineure (niveau IV) ou inexistante (niveau V).

L'ASMR est un des éléments pris en compte par le CEPS lors de la fixation du prix, et par le ministre de la santé pour l'inscription sur la liste en sus<sup>3</sup>.

Dans sa doctrine actualisée (11), la CT définit les critères d'appréciation de l'ASMR en indiquant les trois éléments sur lesquels elle porte une attention particulière, le tout eu égard au besoin médical :

- la qualité de la démonstration (disponibilité d'une comparaison, choix du/des comparateur(s), qualité méthodologique de l'étude, adéquation de la population incluse par rapport à celle de l'indication, pertinence du critère de jugement et significativité de ce dernier) ;
- la quantité d'effet (efficacité clinique, qualité de vie, tolérance) au regard de la robustesse de la démonstration ;
- la pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents (CCP).

### **1.3 La fixation du prix par le Comité économique des produits de santé**

Le CEPS est un organisme interministériel, placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, en charge de la négociation et de la fixation du prix du médicament remboursable.

Le mode de fixation du prix s'appuie sur les dispositions prévues par le code de la sécurité sociale (CSS) et les lois de financement de la sécurité sociale (LFSS) successives, mais également sur un accord-cadre signé entre le CEPS et le syndicat des industries pharmaceutiques, le LEEM.

---

<sup>3</sup> La liste en sus est composée des médicaments utilisés à l'hôpital exclusivement (ne concerne pas les médicaments dispensés en officine), financés de façon dérogatoire « en sus » des tarifs des séjours hospitaliers. Elle permet un accès facilité aux produits innovants et coûteux.

De façon générale, le CEPS intervient pour la négociation du prix avec le laboratoire pour les spécialités inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (médicaments de ville) et pour les spécialités inscrites sur la liste en sus (médicaments utilisés au sein d'un établissement de santé).

Concernant les spécialités ayant le statut d'ATU ou de post-ATU, le laboratoire exploitant déclare au CEPS le montant maximal de l'indemnité qu'il réclame aux établissements de santé, qui est rendu public.

Cette étape doit durer 90 jours, sauf dans le cas des médicaments inscrits sur la liste en sus où un délai supplémentaire de 90 jours est appliqué.

Dans les faits, cette période de négociation peut être plus ou moins longue (un mois à plusieurs années dans quelques cas particuliers). Dans son rapport d'activité de 2018 (13), le CEPS annonçait un délai moyen de traitement des dossiers d'inscription de 136 jours pour les médicaments de ville (demande d'inscription ayant abouti à une publication au JO), de 90 jours pour les médicaments rétrocédables (délai réglementaire de 75 jours entre l'inscription sur la liste de rétrocession et la publication du prix au JO selon l'article L162-16-5 du CSS (14)) et de 153 jours pour l'inscription sur la liste en sus des prestations d'hospitalisation.

Le prix publié au JO est le prix facial qui résulte de la négociation entre le CEPS et le laboratoire. Des remises conventionnelles qui ne sont pas rendues publiques peuvent s'appliquer, avec un mécanisme de versement d'une partie du chiffre d'affaires à l'assurance maladie.

## 2. Le système d'autorisation temporaire d'utilisation en France

On entend par accès précoce la mise à disposition d'un médicament prometteur sur la base des résultats d'essais cliniques qui sont finalisés, qui n'a pas encore reçu son AMM ou pour lequel les étapes de fixation des conditions de remboursement et du prix ne sont donc pas encore enclenchées. Ce type de dispositif a pour but de permettre un accès du médicament aux patients inéligible à un essai clinique ou pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible (ou les alternatives disponibles ne sont pas optimales).

Garantir un accès précoce aux thérapies innovantes passe non seulement par une mise à disposition et une prise en charge dérogatoire, mais aussi par une optimisation, lorsque cela est possible, des divers délais rythmant la vie de tout médicament et dépendant du laboratoire et des agences sanitaires et autorités compétentes (ANSM, HAS, ministère de la santé et CEPS).

Au début des années 1990, la France a mis en place un dispositif inédit dont le but est de permettre à des médicaments, susceptibles d'être innovants, d'être accessibles rapidement pour les patients avant l'obtention de l'AMM : il s'agit de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

En 2014, cette prise en charge dérogatoire a été complétée par le dispositif dit de « post-ATU » dont l'objectif est de permettre aux patients de continuer à pouvoir bénéficier du traitement antérieurement sous ATU, sous certaines conditions, après l'obtention de l'AMM, et dans l'attente de sa mise à disposition effective en officine et/ou à l'hôpital.

Les dispositifs ATU et post-ATU sont les fers de lance de l'accès précoce en France.

La Figure 3 permet de les positionner dans le processus d'accès au marché d'un médicament remboursable.

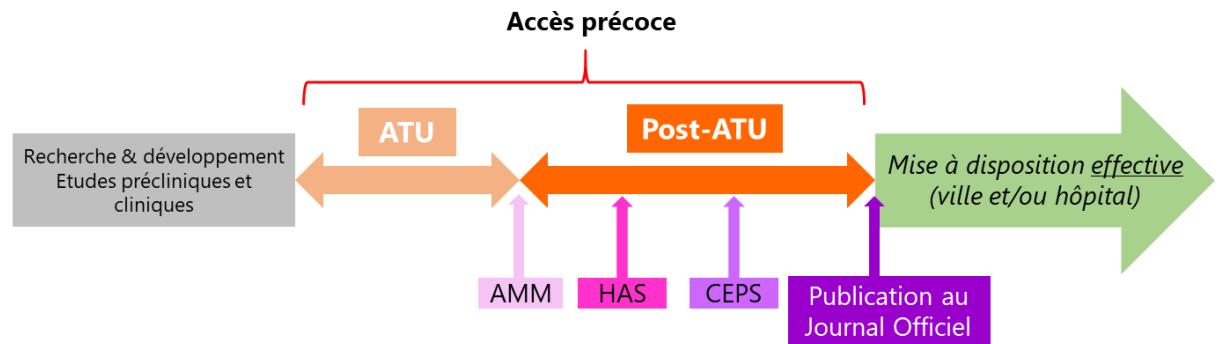


Figure 3 - Positionnement de l'accès précoce dans l'accès au marché d'un médicament remboursable

## 2.1 Rappels réglementaires du dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation

Le dispositif ATU, pionnier en matière d'accès précoce, a été créé par le 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.

Il s'inscrivait à l'époque dans le contexte d'une volonté d'assurer un accès précoce aux nouveaux médicaments anti-VIH (virus de l'immunodéficience humaine) alors émergeants. Des lois successives ont complété le dispositif ATU parmi lesquelles sont retrouvées notamment la loi n°96-452 du 28 mai 1996 distinguant deux types d'ATU (nominative et de cohorte), et la loi n°2006-1640 du 21 décembre 2006 fixant la prise en charge par l'assurance maladie au titre de la période ATU.

Il est important de rappeler que ce dispositif a été conçu comme un mécanisme temporaire et dérogatoire. Il ne concernait, initialement, que les médicaments n'ayant jamais fait l'objet d'une AMM<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> Cela était le cas jusqu'à la LFSS pour 2019 rendant éligibles au dispositif ATU les médicaments ayant déjà bénéficié d'une AMM dans une de leurs indications. On parle d'ATU de cohorte d'extension d'indication.

L'ATU est délivrée par l'ANSM. Les conditions générales suivantes, décrites dans le code de la santé publique (CSP), art. L. 5121-12 et R. 5121-68 et s., doivent être remplies pour rendre un médicament éligible au dispositif :

- la spécialité est destinée à traiter une maladie grave ou rare ;
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques
- la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

### **2.1.1 *Les deux types d'autorisation temporaire d'utilisation : nominative ou de cohorte***

Deux catégories distinctes d'ATU existent : les ATU de cohorte (ATUc) et les ATU nominatives (ATUn) dont les principales caractéristiques sont présentées dans le Tableau 2.

*Tableau 2 - Différences et caractéristiques des ATUc et des ATUn (15)*

	<b>ATU de cohorte (ATUc)</b>	<b>ATU nominative (ATUn)</b>
<b>Patients concernés</b>	Groupe ou sous-groupe de patients	Pour un patient nommément désigné
<b>Etat des connaissances sur le profil de sécurité et d'efficacité du médicament</b>	Médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées	Médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles.
<b>Origine de la demande</b>	Obtention du statut : titulaire des droits l'exploitation, sous condition d'avoir déposé une demande d'AMM ou s'y être engagé  Demande d'accès au traitement : médecin prescripteur	Demande d'accès au traitement : Médecin prescripteur  La demande doit s'appuyer sur le référentiel <sup>5</sup> (16)
<b>Validité</b>	Jusqu'à la date de fin d'octroi de l'ATUc	Durée limitée (maximum un an), renouvelable
<b>Dispensation</b>	Pharmacie à usage intérieur (PUI), système de rétrocession (si applicable)	

<sup>5</sup> Le référentiel des ATUn a été mis en place et est actualisé par l'ANSM. Il permet de lister les médicaments disponibles en ATU nominative, leur critère d'octroi et autres informations utiles (conditions d'utilisation, RCP, protocole d'utilisation thérapeutique si applicable, ...)

L'ANSM joue un rôle central dans le dispositif d'ATU, étant en charge de leur octroi. L'intervention de cette instance démarre le chronomètre de la phase réglementaire qui courra jusqu'à la publication de la prise en charge du médicament au JO.

Il est à noter qu'il n'existe pas de délai réglementaire d'octroi d'une ATU par l'ANSM et qu'aucune donnée précise concernant le délai moyen d'instruction des dossiers n'a été retrouvée (tout en sachant qu'il est dépendant de la nature même de l'ATU, cohorte ou nominative, et du médicament notamment).

Le point commun entre ces deux types d'ATU est leur prise en charge à 100% par l'assurance maladie. Ces médicaments peuvent être fournis à titre gracieux par le laboratoire, ou moyennant un prix qui est librement fixé par ce dernier nommé « indemnité ». De même, le circuit de dispensation faisant intervenir la PUI est identique.

#### **2.1.1.1 Des interlocuteurs différents selon le type d'autorisation temporaire d'utilisation**

Une des grandes différences entre ATUc et ATUn est l'interlocuteur du prescripteur et du pharmacien hospitalier.

L'ATUn est demandée par le prescripteur, pour un patient donné, sur la base d'un argumentaire scientifique concluant à l'impossibilité de traiter le patient par une autre thérapeutique ; chaque demande d'ATUn est octroyée par l'ANSM après validation préalable par la PUI de l'établissement de santé concerné.

L'ATUc s'adresse à un ou plusieurs groupes de patients préalablement définis par le laboratoire et validé en amont par l'ANSM<sup>6</sup>. La demande d'accès à un médicament sous ATUc se fait entre le prescripteur, la PUI et le laboratoire, sans intervention de l'ANSM.

---

<sup>6</sup> Plusieurs critères sont pris en compte par l'ANSM comme la sécurité d'emploi, l'efficacité des médicaments dans l'indication revendiquée, le projet de protocole d'utilisation thérapeutique, le projet de notice d'information, les conditions de prescription et de délivrance, ...

### **2.1.1.2 Des enjeux différents**

Il est à noter que les enjeux des ATUc et des ATUn sont différents : alors que l'ATUc impose une demande d'AMM dans un délai d'un an selon le décret du 2 mai 2017 (17), l'ATUn se positionne encore plus précocement et répond, contrairement à l'ATUc, à un besoin individuel pour un patient donné.

Dans la grande majorité des cas, l'ATUc fait suite à une ATUn. Dans les faits, il arrive que l'ATUn et l'ATUc pour un même médicament co-existent ; à titre d'exemple, la spécialité OSPOLOT® (sultiame) est actuellement sous ATUc dans l'indication « traitement du syndrome de pointes-ondes continues du sommeil après échec des thérapeutiques disponibles et appropriées », et sous ATUn pour les patients chez qui le médicament va être utilisé dans une autre indication avec justification scientifique nécessaire au moment de la demande.

Dans d'autres cas, l'ATUn peut faire suite à l'ATUc comme c'était le cas pour la spécialité KOLBAM® (acide cholique). L'AMM de cette spécialité a été suspendue en juin 2015, après qu'elle ait été disponible sous ATUc de juillet 2013 à mai 2015. D'après une dépêche APMNews en date du 23/06/2015 (18), la décision a été prise par la Cour de justice de l'Union européenne sur demande d'un laboratoire concurrent commercialisant une spécialité avec le même principe actif. A la suite de cette suspension, une ATUn a pris le relais. Depuis, la suspension a été levée et la spécialité est pris en charge au titre du post-ATU.

L'ATUc se rapproche de l'AMM avec l'établissement d'un RCP, ce qui n'est pas toujours le cas pour une ATUn, bien qu'un RCP étranger soit parfois disponible.

### **2.1.1.3 Le recueil de données**

Toutes les ATUc et certaines ATUu (nécessitant une surveillance particulière) font l'objet d'un suivi particulier au travers du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT). Etabli entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation, il permet de fixer (19) :

- les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé ;
- les modalités de suivi des patients traités ;
- le recueil de données, qui incombe au laboratoire, portant sur l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation.

Les PUT n'ont pas comme objectif de se substituer aux essais cliniques, mais permettent d'obtenir des données sur l'utilisation « en vie réelle » de ces médicaments ayant bénéficié d'un accès précoce de mise sur le marché.

Les données recueillies sont colligées dans des rapports périodiques de synthèse, envoyés à l'ANSM pour validation et publiés sur le site de l'ANSM.

Ils doivent être fournis lors de la demande d'évaluation par la CT pour prise en compte dans l'évaluation médico-scientifique en vue d'une inscription au remboursement du médicament.

De plus, concernant les spécialités bénéficiant du statut d'ATUu qui ne feraient pas l'objet d'un PUT, la demande d'accès au traitement (demande initiale ou renouvellement) permet à l'ANSM de colliger des données d'utilisation de type nombre de patients par indication, posologie et événements indésirables.

### **2.1.2 *Les modalités de prescription et de dispensation des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation***

Les spécialités sous ATU n'ont pas encore d'AMM<sup>7</sup> ni de circuit de dispensation défini (l'inscription sur la liste des spécialités remboursables n'est pas encore demandée). Une prescription médicale n'est pas suffisante sans accord préalable.

---

<sup>7</sup> A l'exception des spécialités sous ATU de cohorte d'extension. Ce cas particulier sera abordé dans la suite du manuscrit.

La prescription des médicaments sous ATU est forcément hospitalière, avec dans certains cas une restriction à certains spécialistes.

Par définition, les médicaments sous ATU sont tous rétrocédables. La notion de réserve hospitalière est appliquée au cas par cas, et signifie que le médicament ne peut être utilisé que dans le cadre d'un établissement de santé.

La dispensation des médicaments sous ATU se fait exclusivement *via* la rétrocession hospitalière.

La rétrocession est une activité dérogatoire des PUI autorisée par les agences régionales de santé. Elle concerne des médicaments inscrits sur la liste des médicaments rétrocédables définie par l'arrêté du 17 décembre 2004 et mise à jour régulièrement au JO. Sont concernés les médicaments :

- sous ATU ;
- fournies dans le cadre d'une RTU ;
- ayant une AMM et qui présentent des contraintes particulières de distribution, dispensation ou d'administration, ou nécessitant un suivi de la prescription ou de la délivrance ;
- ayant un double circuit ville/rétrocession (antirétroviraux, traitements des hépatites B et C)

Il est à noter que le panorama des spécialités sous ATU est large ; certaines sont des nouvelles substances actives, et d'autres des formes galéniques de principes actifs déjà connus adaptées à des sous-populations particulières telles que les populations pédiatrique ou gériatrique.

C'est ainsi que plusieurs spécialités sous ATU sont des suspensions buvables de spécialités déjà connues (METHOTREXATE ROSEMONT® (méthotrexate), DEXSOL® (dexaméthasone), URSOFALK® (acide ursodésoxycholique), ...).

### ***2.1.3 Le financement des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation***

Lors de la période ATU, l'établissement de santé est remboursé intégralement par l'assurance maladie sur la base d'un prix librement fixé par le laboratoire appelé « indemnité ».

Le financement de ce type de médicaments utilisés lors d'une hospitalisation est réalisé en sus des tarifications hospitalières, et le remboursement des hôpitaux se fait au fil de l'eau. Les établissements de santé doivent déclarer l'ensemble des médicaments sous ATU par le biais de leur codage (disponible sur le site de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation [ATIH] (20)) au travers d'un document appelé FICHCOMP-ATU.

Les médicaments sous ATU qui sont rétrocédés sont financés à 100% par l'assurance maladie sans intervention des mutuelles, et sans avancement des frais pour le patient. Il est ajouté, au prix du médicament hors taxes, la TVA fixée à 2,1% et la marge forfaitaire de rétrocession de 22€.

### ***2.1.4 Evolution du nombre d'autorisations temporaires d'utilisation octroyées et du nombre de patients en ayant bénéficié***

Le rapport d'activité de l'ANSM pour l'année 2018 (21), publié sur le site internet, permettent d'étudier l'évolution du nombre d'ATU octroyées et de patients en ayant bénéficié au cours du temps.

Les données présentes dans le Tableau 3 indiquent que le nombre de patients ayant bénéficié d'une ATU a légèrement baissé (- 15% en 4 ans) avec un nombre de patients en initiation de traitement à peu près stable.

Tableau 3 – Bilan des ATUn fourni par l'ANSM dans son rapport d'activité 2018 (21)

	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Octroi ATUn</b>	25 521	24 791	27 095	22 295	21 633
<b>Patients inclus</b>	18 831 (dont 12 822 en initiation)	17 829 (dont 12 175 en initiation)	19 625 (dont 14 029 en initiation)	16 621 (dont 11 390 en initiation)	15 987 (dont 11 342 en initiation)

Dans son programme de travail pour l'année 2019 (22), l'ANSM indique vouloir réaliser, dans l'objectif d'optimiser le processus de demandes d'ATU, « l'analyse et la priorisation de la liste des spécialités faisant l'objet d'ATU nominatives pour encourager les titulaires à déposer une demande d'ATU de cohorte et s'engager à déposer une demande d'AMM , ou demander directement une AMM lorsque le produit est ancien, en lien avec les associations de patients ».

Concernant les ATUc, le nombre de spécialités obtenant ce statut est fluctuant, mais le nombre de patients nouvellement inclus a fortement baissé entre 2014 et 2018 (Tableau 4).

Tableau 4 - Bilan des ATUc fourni par l'ANSM dans son rapport d'activité 2018 (21)

	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nouvelles substances ayant obtenu une ATUc</b>	25	13	10	11	20
<b>Médicaments sous ATUc ayant obtenu l'AMM</b>	24	12	9	8	16
<b>Patients nouvellement inclus</b>	12 111	10 216	11 909	8 250	5 642

Le rapport d'activité de l'ANSM ne précise pas si le nombre de patients nouvellement inclus n'est calculé que pour les nouvelles substances ayant obtenu une ATUc ou pour l'ensemble des ATUc en cours, quelle que soit leur ancienneté.

Cette donnée est dans tous les cas fonction des pathologies concernées pour lesquelles la population cible peut être plus ou moins importante.

## **2.2 Le dispositif dit de « post-autorisation temporaire d'utilisation » : continuité de la prise en charge dérogatoire en post-autorisation de mise sur le marché**

### ***2.2.1 Rappels réglementaires de la période dite de « post-autorisation temporaire d'utilisation »***

Le dispositif ATU est théoriquement suspendu au moment de l'obtention de l'AMM. Dans les faits, la fin de prise en charge au titre de l'ATU est applicable 1 à 3 mois après l'AMM, sauf exceptions où cette durée peut être plus longue après décision de l'ANSM. Ce délai permet notamment au laboratoire d'informer les prescripteurs de ce changement de statut, et de mettre en place l'approvisionnement du médicament en post-ATU ; en effet, ce dernier doit avoir un conditionnement final avec notice en français et RCP disponible, ce qui n'est pas le cas au stade précédent d'ATU.

Toutefois, dans la mesure où les étapes d'obtention du remboursement et du prix peuvent être longues, et afin d'éviter toute rupture de traitement par ces médicaments mis à disposition de façon dérogatoire, un autre dispositif, institué de façon pérenne dans l'article 48 de la LFSS pour 2014 (loi n°2013-1203 du 23/12/2013), dit de « post-ATU » prend le relais pendant cette période.

Les patients ayant débuté le traitement lors de la phase ATU (cohorte ou nominative) peuvent continuer à en bénéficier en période de post-ATU, sous condition que le rapport bénéfice risque ait été considéré favorable, concrétisé par l'obtention de l'AMM.

En revanche, de nouveaux patients peuvent commencer le traitement en période de post-ATU uniquement si ce dernier a fait l'objet d'une ATUc avant l'obtention de l'AMM.

### ***2.2.2 La question de l'instauration d'un traitement et de la continuité de traitement en post-autorisation temporaire d'utilisation***

En période de post-ATU, la prise en charge du médicament est garantie à 100% par l'assurance maladie dans l'indication de l'ATU pour tous les patients ayant initié le traitement pendant la période ATU, ou la période de post-ATU (dans le cas d'une ATUc préalable), sur la base d'une indemnité librement fixée par le laboratoire.

Les médicaments ayant obtenu leur AMM suite à une ATU sans passer par l'étape d'ATUc ne peuvent pas faire l'objet d'une instauration chez de nouveaux patients en post-ATU.

Dans le cas des ATUc, une complexité supplémentaire vient s'ajouter dans certains cas, lorsque le périmètre de l'AMM par rapport à celui de l'ATUc n'est pas superposable pour une instauration de traitement en post-ATU.

Avant la mise en application du décret n°2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé (6), l'article 48 de la LFSS pour 2014 s'appliquait. L'ANSM chargeait le collège de la HAS, sur saisine, de déterminer l'existence ou non d'alternative(s) thérapeutique(s) dans le périmètre de l'AMM dépassant les indications de l'ATUc.

Le résultat de l'identification d'alternatives par le Collège de la HAS impactait la prise en charge par l'assurance maladie dudit périmètre (Figure 4).

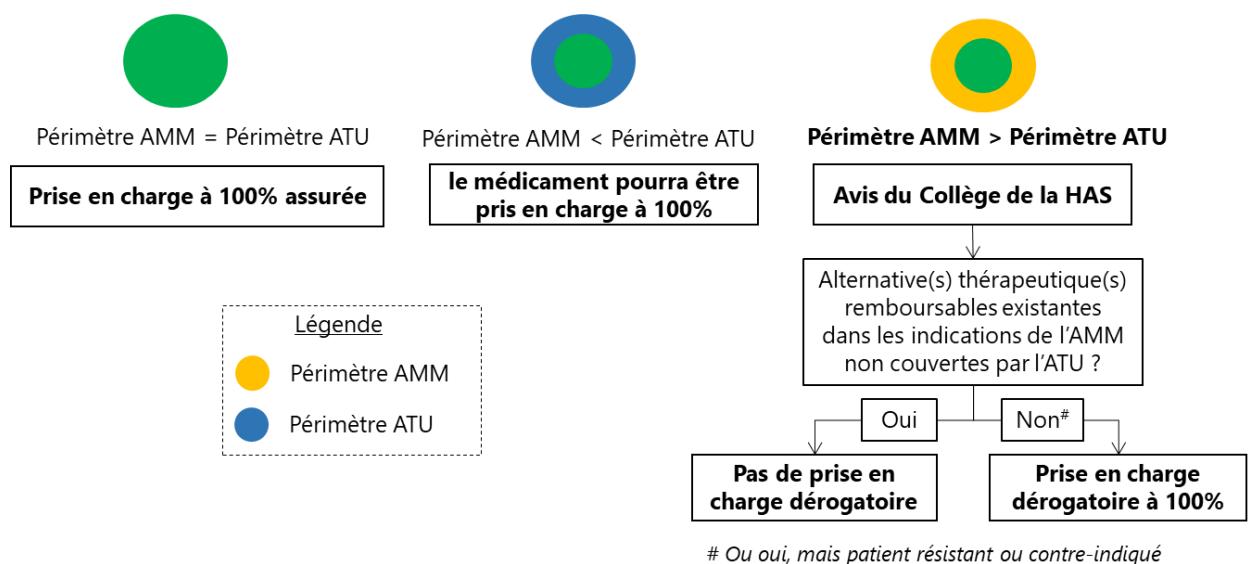


Figure 4 - Périmètres ATUc et AMM et prise en charge post-ATU avant le décret 2019-855 du 20 août 2019 (article 48 de la LFSS pour 2014)

Suite à l'article 65 de la LFSS pour 2019 et le décret 2019-855 du 20 août 2019 (6), les missions de la CT ont été modifiées et le Collège de la HAS n'est plus en charge de l'identification d'alternatives thérapeutiques.

Désormais, si le laboratoire le demande, la CT est en charge d'évaluer 5 critères d'éligibilité à une prise en charge précoce pour la/les indication(s) n'ayant pas fait l'objet d'une ATU (Figure 5) :

- la spécialité est destinée à traiter une maladie grave ou rare ;
- il n'existe pas de comparateur pertinent, au regard des connaissances médicales avérées, à cette spécialité ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients ;
- la spécialité est susceptible d'être innovante ;
- la spécialité est susceptible de présenter, au vu des résultats des essais cliniques, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables.

Son rôle est plus large que la détermination d'alternatives thérapeutiques disponibles comme le faisait le Collège de la HAS.

En revanche, un des 5 critères permettant la prise en charge dérogatoire dans la zone de l'AMM non préalablement couverte par une ATU porte sur l'identification de CCP, sans exigence particulière sur le fait qu'ils soient pris en charge ou pas.

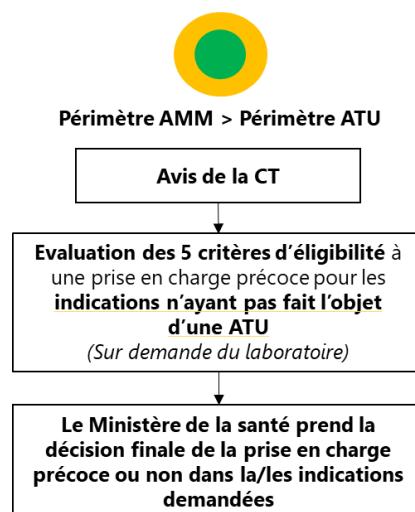


Figure 5 - Cas du périmètre ATUc > périmètre AMM et prise en charge post-ATU après le décret 2019-855 du 20 août 2019

La prise en charge au titre du post-ATU se termine lorsque la publication au JO est effective. Dans les faits, la date de fin de prise en charge post-ATU est postérieure de quelques semaines à la date de publication, afin de laisser le temps au laboratoire de mettre le médicament à disposition des officines et des hôpitaux selon les règles de droit commun, et éviter toute rupture de la continuité de traitement.

Concernant les médicaments en post-ATU rétrocédables qui sont inscrits sur la liste des assurés sociaux (médicaments disponibles en officine), les PUI peuvent encore les rétrocéder pendant 4 jours après publication au JO. Ces 4 jours correspondent au délai avant la mise en application de l'arrêté modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Pour rappel, un médicament ne peut pas être à la fois rétrocédé par les PUI et disponible en officine (sauf ceux ayant un double circuit ville/rétrocession).

### ***2.2.3 Les modalités de prescription et de dispensation des médicaments en post-autorisation temporaire d'utilisation***

Les médicaments en post-ATU ont certes une AMM, mais leur mise à disposition de façon pérenne n'est pas encore effective. Un accord n'est plus nécessaire comme c'est le cas avec les spécialités sous ATU, mais le périmètre de remboursement est parfois plus restreint que celui de l'AMM.

A la différence des spécialités sous ATU, la prescription n'est pas toujours hospitalière, cela dépend des modalités de prescription décrites dans le RCP. C'est par exemple le cas de la spécialité TIXTAR® (rifaximine) pour laquelle il n'y a pas de restriction de prescripteur.

Le circuit de dispensation est identique à celui des spécialités sous ATU, soit la rétrocession lorsqu'elles ne sont pas réservées à l'usage hospitalier.

#### **2.2.4 *Le financement des médicaments en post-autorisation temporaire d'utilisation***

Cette prise en charge précoce n'est possible que si le médicament est inscrit sur le « tableau dispositif pérenne » mis en ligne et actualisé tous les mois par le ministère de la santé (23). Ces données peuvent également être retrouvées sur le site de l'ATIH.

A l'instar des ATU, les médicaments en post-ATU ne peuvent être fournis à titre gracieux et ont un « prix » librement fixé par le laboratoire, l'indemnité.

Le financement des médicaments en post-ATU administrés lors d'hospitalisation se fait de la même façon que pour les médicaments sous ATU. Afin que l'établissement de santé soit remboursé, il doit fournir à l'assurance maladie les consommations des médicaments en post-ATU, et plus récemment les indications dans lesquelles ces médicaments sont utilisés.

Les médicaments en post-ATU qui sont rétrocédés sont financés, de la même façon que les ATU, par l'assurance maladie et les établissements de santé sont remboursés à 100%. Il est ajouté au prix du médicament hors taxe la TVA fixée à 2,1% et la marge forfaitaire de rétrocéSSION de 22€. Le patient n'avance aucun frais.

### **2.3 L'évaluation médico-scientifique des médicaments ayant bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation**

Dans le cas de thérapies faisant l'objet d'un accès précoce, le délai d'instruction du dossier par la HAS représente un enjeu majeur car il impacte la durée de prise en charge dérogatoire en post-ATU et participe au délai plus global de mise à disposition effective du médicament.

Dans la pratique, au sein de « l'activité de guichet », la HAS priorise les dossiers en tenant compte du besoin médical avec une volonté d'évaluer rapidement les médicaments présumés innovants et ceux ayant fait l'objet d'une ATUc notamment, comme cela est précisé dans le rapport d'activité 2018 de la CT (24).

L'évaluation médico-scientifique de ce type de thérapies se base parfois sur des données cliniques encore peu matures ou incomplètes (notamment en cas d'AMM conditionnelle ou « sous circonstances exceptionnelles »).

Dans ce contexte et comme précisé dans sa doctrine actualisée (11), « les données de vie réelle et notamment les données d'ATU, contribuent aux évaluations (ISP, population cible, stratégie thérapeutique, ...) et peuvent également être prises en compte dans l'appréciation du SMR et de l'ASMR ».

## **2.4 Les systèmes autorisation temporaire d'utilisation et « post-autorisation temporaire d'utilisation » en pleine évolution**

Les dispositifs ATU et « post-ATU » ont évolué au fil des LFSS successives. Récemment, l'accès précoce a connu un élargissement avec les ATU de cohorte d'extension et un nouveau type de prise en charge : la prise en charge précoce. Les missions de la CT s'en sont trouvées modifiées.

Côté hospitalier, le nouveau mode de demande d'accès dématérialisée à des traitements en ATU et la remontée non plus seulement des consommations de médicaments en post-ATU mais également de l'indication a changé la gestion de ces médicaments au statut particulier.

Enfin, il paraît important de rappeler le contexte financier et la question de la soutenabilité financière des médicaments bénéficiant d'un accès précoce.

### ***2.4.1 L'exemple des autorisations temporaires d'utilisation de cohorte d'extension***

Dans son rapport d'information de juin 2018 (25), le Sénat fait un état des lieux sur le modèle français d'accès précoce aux innovations.

Tout en rappelant les points forts du système, les auteurs s'interrogent sur des « signaux d'inquiétude » qui se font entendre dans un contexte où les enjeux ont profondément changé et dans lequel « l'accélération des innovations est un puissant moteur de cette prise de conscience ».

Parmi les différentes propositions énoncées dans ce rapport, certaines concernent le dispositif ATU et son accès pour les traitements ayant déjà bénéficié d'une AMM dans une autre indication : l'ATU de cohorte d'extension d'indication.

Créées par l'article 65 de la LFSS pour 2019, les ATUc d'extension permettent un accès précoce et une prise en charge dérogatoire de thérapies dont au moins une de leurs indications a déjà fait l'objet d'une AMM ; le raisonnement se fait donc par indications thérapeutiques, et non plus par médicaments.

Le TECENTRIQ® (atezolizumab) indiqué dans le cancer bronchique à petites cellules, LYMPARZA® (olaparib) indiqué dans certains sous-types de cancers de l'ovaire, et KADCYLA® (trastuzumab emtansine) indiqué dans certains sous-types de cancers du sein, sont les premiers représentants de cette nouvelle mesure.

Dans l'attente du décret d'application de cet article, les industriels les avaient mis à disposition des PUI gracieusement. Au JO du 22 août 2019 a été publié le décret 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge des ATU de cohorte d'extension (6).

Afin d'être prise en charge, la nouvelle indication du médicament faisant l'objet d'une ATUc doit répondre à 5 critères précisés dans l'article R.163-32-1, I du CSS (26) (ce sont les mêmes critères que ceux de la prise en charge précoce) :

- la spécialité est destinée à traiter une maladie grave ou rare ;
- il n'existe pas de comparateur pertinent, au regard des connaissances médicales avérées ;
- la spécialité est susceptible d'être innovante ;
- elle est susceptible de présenter, au vu des résultats des essais cliniques, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients.

Comme pour les ATUc initiales, une demande d'AMM doit être déposée pour la spécialité, ou l'entreprise s'engage à en déposer une dans un délai précis. La HAS n'intervient pas dans le processus des ATU d'extension d'indication, qui est de la compétence de l'ANSM pour son octroi, et du ministère pour sa prise en charge.

#### ***2.4.2 La prise en charge dérogatoire des médicaments n'ayant pas fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation***

Le décret précédemment cité prévoit également une prise en charge précoce dérogatoire pour les indications ayant une AMM sans avoir fait l'objet d'une ATU au préalable (nominative ou de cohorte), dans l'attente de son évaluation par la CT et de la fixation de son prix par le CEPS si applicable.

L'arrêté du 11 octobre 2019 (27) pris en application dudit décret précise les modalités de cette prise en charge précoce. Le ministère de la santé a publié une procédure (28) afin d'expliquer ce nouveau dispositif. Il est nommé « accès direct au post-ATU » mais cette terminologie ne sera utilisée dans la suite du manuscrit car source de confusion par rapport au dispositif ATU et post-ATU déjà en place.

Il revient au laboratoire de solliciter cette prise en charge dérogatoire auprès du ministre. L'envoi d'un dossier est réalisé au ministère de la santé et à la HAS (par la plateforme dématérialisée SESAME).

Après vérification de la complétude du dossier, le chronomètre des 45 jours est enclenché durant lequel la CT doit évaluer chacun des 5 critères précédemment cités.

La prise en charge dérogatoire est possible si le médicament répond aux 5 critères énoncés précédemment, après décision du ministère de la santé, et à condition qu'une demande d'inscription au remboursement ait été déposée par le laboratoire en parallèle de cette requête.

Le montant de la compensation financière est déterminé par le ministère de la santé, et ne fait pas l'objet de négociation avec le laboratoire. Après accord du laboratoire sur ce montant, la prise en charge précoce est notifiée par publication d'un arrêté.

La CT s'est prononcée, le 31 janvier dernier, sur les 5 critères relatifs à la prise en charge précoce de ZYNTEGLO® (bétibéglogène autotemcel, cellules CD34+ autologues) indiqué dans le traitement des patients atteints de la bêta-thalassémie dépendante aux transfusions (29).

Sur les 5 critères cités précédemment, la spécialité ne répondait qu'à 3 d'entre eux (à savoir maladie grave ou rare, susceptible d'être innovant et efficacité cliniquement pertinente au regard de ses événements indésirables jugés acceptables). Deux critères n'étaient pas remplis : l'absence de CCP et le risque pour la santé du patient de différer le traitement.

La Direction de la Sécurité Sociale (DSS), décideur final de cette prise en charge dérogatoire, a rendu un avis défavorable à la prise en charge temporaire « directe post-ATU » au titre de l'article 65 de la LFSS 2019<sup>8</sup>.

La Figure 6 synthétise les différents modes d'accès au marché d'un médicament remboursable que sont celui de droit commun, celui *via* les dispositifs ATU et « Post-ATU » et celui passant la procédure dérogatoire précoce.

L'accès au marché via l'ATUc d'extension n'est pas présenté dans cette figure mais est décrit dans le paragraphe 2.4.1 page 54.

---

<sup>8</sup> Il est à noter que deux mois plus tard, la CT a émis un avis dans le cadre de la demande d'inscription que le laboratoire avait déposé en parallèle de la demande de prise en charge précoce, et a reconnu un SMR important dans une partie de l'indication (patients âgés de 12 à moins de 35 ans) et une ASMR de niveau III dans cette même population.

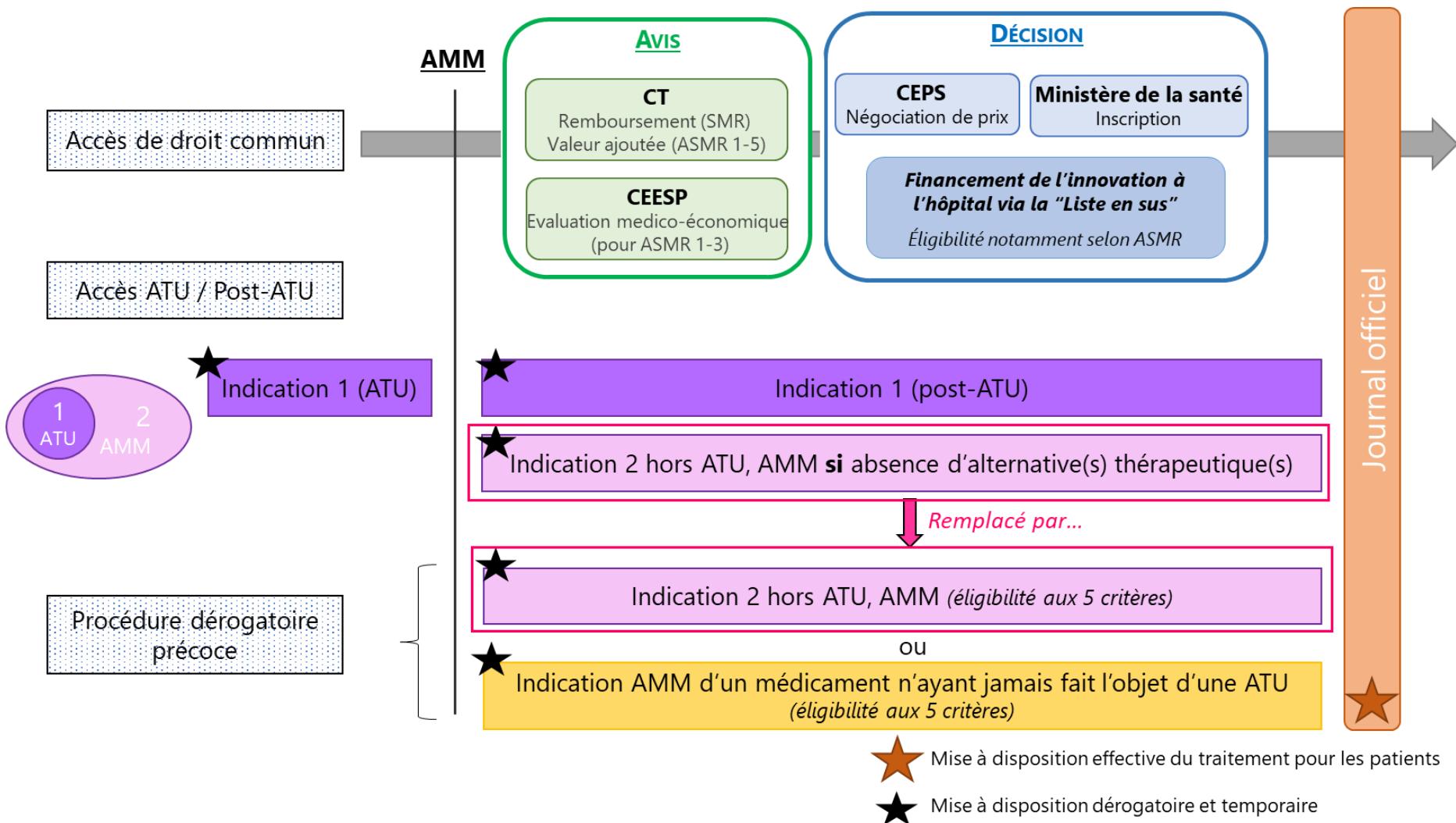


Figure 6 – Accès au marché de droit commun, par les dispositifs ATU/Post-ATU et par la prise en charge dérogatoire précoce

### **2.4.3 La continuité de traitement**

L'article L. 162-16-5-4 (30) du CSS issu de la LFSS pour 2019 a fixé des règles précises concernant les continuités des traitements initiés au titre d'une ATU, d'un post-ATU ou d'une prise en charge temporaire précoce (indication n'ayant pas fait l'objet d'une ATU) : l'industriel doit s'engager, sous peine d'une pénalité financière appliquée par le CEPS, à assurer la continuité des traitements initiés pendant toute la durée de la prise en charge précoce, puis pendant au moins un an suite à l'arrêt de cette dernière.

Ce délai est ramené à 45 jours lorsque la spécialité, dans l'indication considérée, a fait l'objet d'un refus d'inscription sur la liste des assurés sociaux et/ou des collectivités.

De façon logique, la réglementation exclut l'application de cet engagement du laboratoire en cas d'arrêt de commercialisation « pour des raisons sérieuses relatives à la sécurité des patients ».

A titre d'exemple, la spécialité ELMIRON® (pentosane), a été disponible au titre du post-ATU du 16/12/2018 au 01/02/2020 et a obtenu un agrément aux collectivités en décembre 2019 pour une application au 01/01/2020. L'inscription sur la liste des assurés sociaux (rendant le médicament disponible en officine) n'a pas eu lieu alors même que le laboratoire l'avait sollicitée, « en raison d'un désaccord sur le prix entre le laboratoire pharmaceutique et le CEPS » d'après APMNews dans sa dépêche du 16/01/2020 (31), signant son arrêt de commercialisation en France. Une lettre aux professionnels de santé (32) publiée sur le site de l'ANSM a indiqué que le laboratoire mettait à disposition pendant 45 jours (soit jusqu'au 16 mars 2020) la spécialité, dans son conditionnement destiné au marché anglais avec une notice française, afin qu'elle soit rétrocédé aux patients ambulatoires. APMNews indique dans des dépêches plus récentes en date du 22/01/2020 (33) et du 24/02/2020 (34) que l'association française d'urologie ainsi qu'une association de patients ont interpellé le ministère de la santé afin que le médicament reste disponible en France.

#### **2.4.4 La remontée des indications des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation et en post-autorisation temporaire d'utilisation**

La note d'information interministérielle en date du 02 avril 2019 (35) ainsi que le décret n°2019-410 du 3 mai 2019 (36) portant application de l'article L.162-16-5-3 (prise en charge d'une spécialité fait l'objet d'une ATU ou bénéficiant du dispositif « post-ATU ») du CSS a modifié la nature des informations transmises lors de la facturation des spécialités sous ATU ou en post-ATU.

En effet, les établissements de santé doivent maintenant transmettre, en plus des consommations de médicaments sous ATU et en post-ATU, l'indication dans laquelle ils sont utilisés. Il est précisé dans la note d'information que « la bonne connaissance des pratiques de prescription des médicaments bénéficiant d'une prise en charge au titre d'une ATU ou du dispositif « post-ATU » constitue un enjeu important pour analyser leur usage en vie réelle et favoriser leur juste prescription. ».

Ce codage par indication (20) est devenu obligatoire pour les médicaments sous ATU et en post-ATU réservés aux patients hospitalisés (comprenant les spécialités en réserve hospitalière, et celles habituellement rétrocédables mais fournies dans le cadre de l'hospitalisation du patient) au 1<sup>er</sup> septembre 2019.

Dans les faits, cette requête supplémentaire est gérée par le Département de l'information médicale de l'hôpital qui centralise les informations avant transmission pour prise en charge par l'assurance maladie.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2020, ce même principe a été rendu obligatoire pour les médicaments sous ATU rétrocédés et les post-ATU rétrocédés. Une complexité supplémentaire se rajoute car l'indication d'un médicament n'est pas une mention obligatoire sur une prescription, et que l'établissement de santé qui dispensera la spécialité sous ATU rétrocédable n'est pas forcément celui dans lequel le patient se fait suivre. De ce fait, la récupération de l'indication peut être complexe.

Cela a nécessité une nouvelle organisation pour améliorer la communication entre prescripteurs et pharmaciens afin de faciliter la transmission de cette nouvelle donnée qu'est l'indication du médicament.

La connaissance de cette information facilitera en outre les contrôles sur ces médicaments aux enjeux financiers importants.

#### ***2.4.5 La nouvelle plateforme e-saturne pour les autorisations temporaires d'utilisation nominatives***

Dans un souci de modernisation et dans l'optique de réduire toujours plus les délais d'octroi des ATU, l'ANSM a mis en place en mars 2019 la plateforme informatique e-saturne (37) qui permet la télétransmission des demandes d'ATU et qui vient remplacer la demande par télécopie jusqu'ici en vigueur.

Cette plateforme a pour objectifs de dématérialiser complètement la saisie des demandes d'ATU, de simplifier et sécuriser les échanges entre les différents acteurs (prescripteurs, pharmaciens et agence), de faciliter les demandes de renouvellement et ainsi de réduire les délais de réponse de l'agence. Les demandes par télécopie ont été définitivement abandonnées au profit de cette plateforme en décembre 2019.

De plus, l'ANSM a mis en place un référentiel en parallèle de cette plateforme qui recense la grande majorité des médicaments disponibles en ATU, leurs critères d'octroi et autres informations utiles (conditions d'utilisation, RCP, le PUT si applicable). Constituant un outil d'aide pour les prescripteurs, ce référentiel permet aussi une plus grande visibilité et transparence pour les acteurs de santé quant à l'obtention de l'ATU.

## 2.5 La question de la soutenabilité financière de l'accès précoce

Comme rappelé dans le rapport du Sénat en date de juin 2018 (25), « l'accélération de l'accès des patients aux médicaments innovants est en tension avec l'impératif de sécurité d'une part, et avec le défi de la soutenabilité financière de notre système d'assurance maladie d'autre part, en raison de la hausse inédite du prix des innovations thérapeutiques dans un cadre budgétaire contraint. ».

Une « fiche éclairage » a été publié en septembre 2017 sur l'évolution des dépenses des médicaments sous ATU (38).

Les graphiques suivants (Figure 7 et Figure 8) présentent les dépenses, entre 2014 et 2016, des médicaments en ATU et post-ATU.

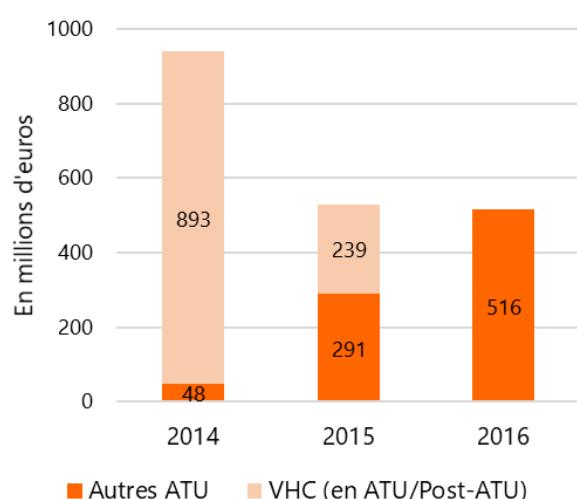


Figure 7 - Montants remboursés depuis 2014 pour les médicaments sous ATU/Post-ATU en rétrocession (38)

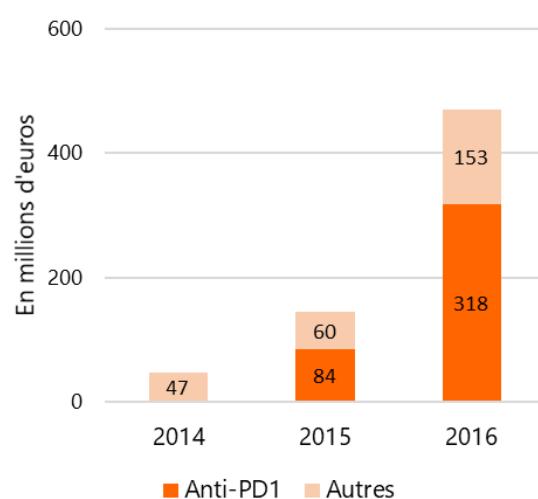


Figure 8 - Montants remboursés depuis 2014 pour les médicaments sous ATU/Post-ATU administrés à des patients hospitalisés (38)

Les montants remboursés en 2014 pour les médicaments sous ATU/Post-ATU en rétrocession s'élevaient à 1 milliard d'euros (dont 893 millions d'euros pour les médicaments utilisés dans le traitement de l'hépatite C chronique).

En 2016, la spécialité ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) indiquée dans le traitement de la mucoviscidose a représenté 11% de la dépense totale des médicaments sous ATU avec une croissance de sa dépense de 57,5 millions d'euros entre 2015 et 2016.

Cette spécialité a obtenu un avis favorable au remboursement en juin 2016, mais n'a été inscrite sur les listes « assurés sociaux » et collectivités que fin 2019, ce qui reflète la longueur des négociations de prix entre le laboratoire et le CEPS.

Les montants remboursés en 2016 pour les médicaments sous ATU/Post-ATU administrés à des patients hospitalisés s'élevaient à 471 millions d'euros (dont 318 millions d'euros pour les anticancéreux anti-PD1). La spécialité OPDIVO® (nivolumab), un des représentants de cette classe thérapeutique, a représenté 55% de la dépense totale des médicaments sous ATU en 2016 avec une croissance de sa dépense de 210 millions d'euros entre 2015 et 2016.

La question de la soutenabilité financière de l'accès précoce se pose dans toutes les LFSS successives.

A titre d'exemple, l'article 97 de la LFSS pour 2017 a instauré un plafonnement de la dépense moyenne annuelle par patient pour les spécialités sous ATU : pour tout produit dont le chiffre d'affaires excède 30 millions d'euros par an, le coût annuel par patient est limité à 10 000 euros.

Les modes de calcul de versement sous forme de remises de la part des laboratoires exploitants ont été également modifiés au cours du temps afin d'améliorer entre autres la lisibilité et de simplifier ces derniers.

Au vu de tous ces éléments de contexte, la problématique sous-jacente est la suivante : la précocité d'une mise à disposition de médicaments prometteurs et répondant à un besoin médical mal voire non couvert devient de plus en plus prégnante, mais au prix d'une évaluation par la CT qui se base sur des données d'efficacité et de sécurité parfois limitées, avec une incertitude quant aux bénéfices cliniques et à la tolérance à plus long terme. La nécessité d'obtenir des données pendant cette période dérogatoire (ATU et post-ATU) représente donc un enjeu majeur.

Ces données sont également importantes pour documenter le bien-fondé de la prise en charge par la solidarité nationale dans les conditions de droit commun compte tenu du coût que ces médicaments représentent pour la collectivité.

Enfin, la gestion de ces médicaments est complexe pour les acteurs hospitaliers, le circuit de dispensation particulier et potentiellement contraignant pour les patients, et le devenir de ces médicaments n'est pas certain, leur mise à disposition étant temporaire et dérogatoire. Il est donc important d'assurer une mise à disposition effective en ville et/ou à l'hôpital dans les meilleurs délais tout en assurant la sécurité d'emploi.

La partie suivante s'intéresse à l'étude rétrospective des dossiers instruits par la HAS et du retour d'expérience d'un CHU menés dans le cadre de ce travail afin de répondre à plusieurs questionnements relatifs aux problématiques cités ci-dessus.

## **PARTIE 2 : ENJEUX ET DEFIS DES MEDICAMENTS AYANT FAIT L'OBJET D'UNE AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION POUR LA HAUTE AUTORITE DE SANTE ET LES HOPITAUX**

### **1. Objectifs**

L'étude rétrospective des demandes d'inscription de médicaments instruits en PIC par la HAS entre 2016 et 2019 a pour objectif d'analyser plusieurs aspects de l'évaluation médico-scientifique des médicaments ayant bénéficié de l'accès précoce *via* les dispositifs ATU et dit de « post-ATU » que sont :

- la typologie des dossiers d'inscription d'un médicament ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte et/ou nominative (« Dossiers ATU ») mise en regard des « Dossiers Hors ATU » ;
- les délais d'instruction de ces dossiers par la HAS et leurs possibles déterminants ;
- la disponibilité des données issues de la période d'ATU pour l'évaluation médico-scientifique par la CT.

L'analyse de ce panel de dossiers permet également d'étudier le devenir de ces médicaments en période de post-ATU : quelle est la durée de cette période transitoire ? La publication au JO est-elle effective pour l'ensemble de ces spécialités ?

Le retour d'expérience de la PUI du CHU de Rouen recueilli durant ces 6 derniers mois permet de répondre au dernier objectif qui est l'appréhension des enjeux et défis des médicaments sous ATU et en post-ATU pour les acteurs hospitaliers.

## 2. Matériel et méthodes

Les paragraphes suivants décrivent les choix méthodologiques, les modalités de calcul des différentes variables étudiées dans le cadre de cette étude rétrospective et la façon dont les résultats sont présentés.

Quelques données chiffrées concernant le secteur « Rétrocessions et médicaments au statut particulier » de la PUI du CHU de Rouen et les modalités de recueil du retour d'expérience de ce dernier sont également présentées.

### 2.1 **Etude rétrospective des demandes d'inscription instruites en procédure complète par la Haute Autorité de Santé entre 2016 et 2019**

#### 2.1.1 ***Extraction brute des données***

La liste des dossiers a été extraite par le gestionnaire de données du logiciel de gestion EVAMED servant de base de données pour la HAS.

Cette liste inclut l'ensemble des dossiers d'inscription ayant été instruits en PIC entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2019 (dates correspondant aux dates de clôture, c'est-à-dire à l'envoi de l'avis définitif voté par la CT au CEPS et au ministère de la santé).

Un premier filtre a été appliqué permettant d'isoler les médicaments ayant fait l'objet d'une ATU (nominative et/ou de cohorte) de ceux n'ayant jamais fait l'objet d'une ATU avant leur demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables.

Les variables extraites et analysées dans le cadre de ce projet sont détaillées dans les paragraphes suivants.

## **2.1.2 Typologie et caractéristiques des dossiers instruits par la commission de la transparence**

Le premier objectif du travail est d'analyser la typologie et les caractéristiques des médicaments ayant été évalués par la CT sur la période d'analyse.

### **2.1.2.1 Simplification de la base de données et choix méthodologiques**

L'extraction brute des données a permis l'obtention d'un premier fichier Excel®. Afin de rendre exploitable la base de données, et de faciliter la compréhension des résultats qui sont présentés, plusieurs choix méthodologiques et filtres de certains dossiers ont dû être réalisés.

- **Le codage des dossiers**

La vérification du statut « ATU » s'est faite par croisement de plusieurs sources de données, que sont l'avis rendu par la CT, le site internet de l'ANSM, la base CIO Médicaments, le tableau « dispositif pérenne » du ministère de la santé (23), et le « tableau de vie des ATU », document interne au CHU de Rouen récapitulant les étapes de vie des médicaments ayant fait l'objet d'une ATU et référencés au sein de l'établissement.

A la réalisation du filtre « ATU » et « Hors ATU », et après analyse des dossiers ainsi filtrés, des erreurs de codage ont été détectées. C'est ainsi qu'un dossier initialement codé comme « ATU » n'avait en réalité pas fait l'objet d'un accès précoce, et inversement pour un dossier initialement codé « Hors ATU ».

De même, il est arrivé qu'un codage unique « ATU » avait été appliqué pour une même spécialité ayant deux indications dont une seule avait fait l'objet d'une ATU. Dans ce cas, et vu que deux avis avaient été rendus, chacun d'entre eux a été correctement codé.

Enfin, un dossier a été codé sur EVAMED en tant qu'inscription alors qu'il s'agissait d'une nouvelle évaluation après l'apport de nouvelles données et une extension d'indication. Il n'a pas été inclus dans l'analyse.

Les changements ont été réalisés dans le fichier Excel® et les problèmes ont été remontés au gestionnaire de données à la HAS afin que la rectification soit faite dans EVAMED.

- **Des médicaments évalués plusieurs fois par la commission de la transparence et la question des indications multiples**

Selon la variable analysée, la particularité de ce travail est que le décompte se fait par nombre de dossiers, de médicaments ou d'indications.

Pour rappel, les filtres principaux initiaux sont le choix de la procédure d'instruction (procédure d'instruction complète uniquement) et l'objet de l'évaluation qui est l'inscription.

Dans les faits, il arrive qu'un même médicament ait été examiné plusieurs fois par la CT pour un même motif d'inscription à chaque fois : c'est notamment le cas du BRILIQUE® (ticagrelor) examiné par la CT le 21/09/2016 puis le 06/12/2017 en tant qu'inscription. Cela s'explique par une première évaluation en 2016 qui a conclu à un SMR insuffisant dans l'ensemble de l'indication, et une nouvelle demande déposée par le laboratoire en 2017 pour obtenir l'inscription. Cela ne peut pas être considéré comme une réévaluation ou un renouvellement d'inscription, puisque le médicament n'a pas été inscrit sur la liste des médicaments remboursables en 2016.

Dans d'autres cas, un même médicament a fait l'objet de deux avis d'inscription différents dans deux indications différentes. C'est le cas du COSENTYX® (séukinumab), examiné par la CT le 01/07/2015 pour son conditionnement en boîte de 2 seringues dans son indication « psoriasis », et le 06/04/2016 pour son conditionnement en boîte de 1 seringue dans son indication « spondylarthrite ». Le laboratoire n'avait pas sollicité le remboursement du conditionnement par une seringue dans l'indication psoriasis, et inversement pour l'autre conditionnement.

Au moment de l'évaluation dans la spondylarthrite, aucune décision de prise en charge de COSENTYX® (séukinumab) dans le psoriasis n'avait été publiée au JO.

Au regard des éléments précités, la deuxième évaluation de COSENTYX® (séukinumab) ne pouvait être considérée comme une extension d'indication car elle concernait certes la même spécialité pharmaceutique, mais pas les mêmes conditionnements.

Enfin, il est arrivé que le laboratoire fasse un dépôt unique pour une spécialité ayant deux indications. Le SEM a fait le choix de scinder le dossier en deux avis pour des raisons de compréhension des avis et de facilité d'évaluation. Il a donc été décompté deux dossiers dans le fichier Excel®.

- **Choix méthodologiques**

Scinder tous les dossiers par indication de chaque spécialité n'était pas représentatif du nombre de dossiers instruits par la CT (une même spécialité avec plusieurs indications était, la plupart du temps, instruite en un dossier unique présenté en CT).

De même, faire correspondre le nombre de dossiers au nombre de spécialités n'était pas envisageable. Ce mode de calcul ne permettait pas de mettre en évidence les deuxièmes demandes d'inscription sur la liste des médicaments remboursables pour les médicaments ayant obtenu un SMR insuffisant dans l'ensemble de leur AMM.

Les choix suivants ont donc été faits pour être au plus près du nombre d'avis effectivement rendus par la CT :

- lorsque le SEM décidait de scinder un dossier unique déposé par l'industriel en deux dossiers, il a été comptabilisé deux dossiers pour la même spécialité ;
- lorsque le laboratoire déposait un deuxième dossier suite à un SMR insuffisant, il a été comptabilisé deux dossiers pour la même spécialité (car deux avis d'inscription ont finalement été rendus par la CT) ;
- lorsqu'un même médicament ayant plusieurs indications avait fait l'objet d'un seul dépôt mais d'avis distincts par indication, cela était comptabilisé comme plusieurs dossier distincts.

## 2.1.2.2 Variables étudiées

- **Caractéristiques générales des dossiers étudiés**

Les variables présentées dans le Tableau 5 ont directement été extraites du logiciel de gestion EVAMED.

*Tableau 5 - Liste des variables étudiées concernant la typologie des dossiers*

Variables étudiées	
Nombre de dossiers par année instruits par la CT	Nombre
Domaine d'application	Catégorielle
Type d'inscription demandé par le laboratoire	Liste des assurés sociaux (médicaments disponibles en officine) et/ou Liste des collectivités (usage hospitalier)
Existence d'un pré-dépôt	Oui/non
Statut orphelin du médicament	Oui/non
Type d'AMM obtenue	AMM « pleine » ou AMM conditionnelle ou AMM sous circonstances exceptionnelles
Saisine du Collège de la HAS par l'ANSM <sup>9</sup>	Nombre
Périmètre de l'ATUc par rapport à l'AMM	Nombre de dossiers concernés avec un périmètre d'AMM plus large que celui de l'ATUc
Alternatives thérapeutiques retrouvées pour ces mêmes dossiers	Oui/non
Nature de la phase contradictoire	Observations ou Audition ou Ni observation, ni audition
Suspension du chronomètre au cours de l'instruction du dossier	Oui/non
Cause de la suspension du chronomètre	Demande d'audition et/ou Demande d'informations complémentaires de la part du SEM et/ou Demande du laboratoire pour dépôt de données complémentaires
Sollicitation d'un expert externe	Oui/non
Existence d'une contribution patient (parties prenantes ou associations de patients)	Oui/non

Les résultats obtenus sont traités de façon descriptive sous formes de tableaux et diagrammes, aucun test statistique n'a été réalisé, l'objectif étant d'avoir une vision globale des caractéristiques de ces dossiers.

<sup>9</sup> Sur la période étudiée [2016-2019], la recherche d'alternative(s) thérapeutique(s) était sous la responsabilité du Collège de la HAS.

- **Niveaux de SMR et d'ASMR des dossiers étudiés**

Après cette description générale des dossiers, les conclusions rendues par la CT en termes de SMR et ASMR ont été analysées. Ces données ont directement été extraites d'EVAMED.

Pour rappel, la CT est amenée à se prononcer sur un niveau de SMR et d'ASMR par indication. Derrière le terme « indication » se cache plusieurs sens qu'il est important de préciser :

- la CT peut émettre un niveau de SMR (ou d'ASMR) unique sur l'ensemble de l'indication/des indications de l'AMM ;
- ou la CT peut émettre des niveaux de SMR (ou d'ASMR) différents au sein de sous-populations contenues dans l'intitulé de l'AMM.

De ce fait, il arrive qu'une même spécialité ait un seul niveau au sein de son indication AMM ou de ses indications AMM (dans ce cas, cela est comptabilisé comme un niveau de SMR ou d'ASMR dans une indication), plusieurs niveaux de SMR (et/ou d'ASMR) au sein de son indication AMM (dans ce cas, cela est comptabilisé comme plusieurs indications pour une même spécialité).

Les résultats sont exprimés en proportion d'indications par niveaux de SMR et d'ASMR.

Pour faciliter la compréhension, un résultat supplémentaire pour le SMR par nombre de dossiers est également présenté.

Concernant les « dossiers ATU », un focus est réalisé sur les indications concernées par un SMR insuffisant (avis défavorable au remboursement).

Pour les dossiers « ATUc », une comparaison du périmètre du SMR insuffisant par rapport au périmètre de l'ATUc est réalisé en termes de caractéristiques des patients concernés.

### **2.1.3 Délai d'instruction des dossiers par la HAS**

#### **2.1.3.1 Délai d'instruction global**

Le délai d'instruction de la HAS est calculé comme étant la durée allant de la validation administrative (VA) à la clôture du dossier.

Il est exprimé de deux façons : en temps réel (« de date à date »), et en tenant compte des temps de suspension qui peuvent venir rythmer l'instruction.

Les dates sont directement extraites de la base EVAMED, tout comme les valeurs de délais d'instruction en tenant compte des temps de suspension.

Le choix de la VA et de la clôture comme bornes est lié notamment au fait que le délai d'instruction en tenant compte des périodes de suspension calculé par EVAMED prennent comme bornes ces deux dates.

Les résultats sont exprimés en moyenne, médiane, minimum et maximum pour les dossiers « ATU » d'une part, et les dossiers « Hors ATU » d'autre part.

#### **2.1.3.2 Délais d'instruction « partiels » et événements influençant**

Un découpage de l'instruction en deux délais est réalisé afin d'évaluer l'impact potentiel de certains « événements » sur ces derniers. La date d'examen a été choisie comme le *cut-off*.

Les « événements » ont été choisis car l'impact de leur présence ou leur absence pouvait être évalué à partir des données fournies par EVAMED :

- L'existence ou non d'un pré-dépôt ;
- Le recrutement ou non d'un expert externe ;
- La demande ou non d'une audition suite à la phase contradictoire.

Le Tableau 6 présente les modalités de calcul de ces délais dits « partiels ».

*Tableau 6 – Modalités de calcul des délais d'instruction par la HAS*

Type de résultats	Présentation des résultats	Méthodologie de calcul
<b>Délai d'instruction « partiel », en temps réel : de la VA à l'examen</b>		
Délai d'instruction VA - Examen	Statistique descriptive Moyenne Médiane Minimum – Maximum	Durée entre la date de VA et la date d'examen en CT
Analyse en sous-groupes - Pré-dépôt (oui/non) - Expertise externe (oui/non)		Durée entre la date de VA et la date d'examen en CT avec des filtres supplémentaires appliqués
<b>Délai d'instruction « partiel », en temps réel : de l'examen à la clôture</b>		
Délai d'instruction Examen - Clôture	Statistique descriptive Moyenne Médiane Minimum – Maximum	Durée entre la date de l'examen et la date de clôture
Analyse en sous-groupes : audition (oui/non)		Durée entre la date de l'examen et la date de clôture avec des filtres supplémentaires appliqués

Des statistiques descriptives ont été choisies pour présenter les résultats.

### 2.1.3.3 Délai d'instruction de la HAS : succession de trois étapes

L'instruction d'un dossier par la HAS est présenté comme la succession de trois étapes (Tableau 7).

Cette présentation de résultat s'inspire de celle faite sur le site internet de l'instance, disponible depuis le début de l'année et mis à jour trimestriellement (39).

*Tableau 7 - Méthodologie de calcul du délai d'instruction de la HAS par étape*

Période	Calcul du délai de la période concernée
« Recevabilité »	Période entre la date de dépôt et la date de VA
« Examen »	Période entre la date de la VA et la date d'adoption
« Phase contradictoire »	Période entre la date d'adoption et la date de clôture

Cette autre façon d'évaluer les délais d'instruction par la HAS permet de mettre en avant le délai existant entre le dépôt et la VA, période non décrite jusqu'ici.

#### **2.1.3.4 Mise en perspective du délai d'instruction de la HAS par rapport à la durée de la phase réglementaire**

Afin de mettre en perspective le délai d'instruction par la HAS, il est présenté le délai d'accès au marché « total » des médicaments présents dans l'étude, correspondant au délai entre l'obtention de l'AMM et la publication au JO.

Ce délai est présenté, pour les dossiers « ATU » et « Hors ATU » séparément, sous forme d'une frise chronologique, avec 3 périodes mises en évidence :

- celle s'étendant de l'obtention de l'AMM à la VA par la HAS ;
- celle allant de la VA à la clôture, en temps réel (sans les temps de suspension) ;
- et celle correspondant à la période entre la clôture et la publication au JO.

De ce fait, les médicaments (ATU et hors ATU) non encore publiés au JO ne sont pas pris en compte dans l'analyse.

#### **2.1.4 *La disponibilité de données d'autorisation temporaire d'utilisation pour l'évaluation médico-scientifique par la commission de la transparence***

##### **2.1.4.1 Variables étudiées**

L'échantillon de dossiers analysés pour cette partie correspond à au sous-ensemble des « dossiers ATU ».

L'ensemble des variables étudiées (Tableau 8) pour répondre à la question de la disponibilité de données d'ATU ont été extraites suite à l'analyse des avis définitifs rendus par la CT. Lorsqu'elles sont présentes, les données d'ATU se trouvent dans le paragraphe « Données d'utilisation » de l'avis.

Tableau 8 - Variables étudiées concernant la disponibilité de données d'ATU dans les avis de la CT

<b>L'ATU est-elle présentée dans l'avis définitif ?</b>
Mention de l'ATU dans l'avis ?
Présence de données d'ATU dans l'avis (quelle que soit la nature) ?
Provenance des données : ATUn et ou ATUc ?
<b>Nature des données d'ATU présentes</b>
Description, caractéristiques des patients ayant bénéficié du traitement sous ATU
Efficacité du traitement
Tolérance
<b>Utilisation des données d'ATU dans l'avis</b>
Mention de l'ATU dans l'ASMR ?
Mention de l'ATU dans la population cible ?
Mention de l'ATU dans le SMR ?
<b>Demande de données complémentaires par la CT</b>
« Attendus » : études mises en place dans le cadre de l'AMM par exemple
Demande de mise en place de registre, recueil de données spécifiques.

#### **2.1.4.2 Simplification de la base de données et choix méthodologiques concernant l'analyse des données provenant de la période d'autorisation temporaire d'utilisation**

Comme cela a été évoqué dans la première partie du manuscrit, le recueil des données durant la période d'ATU dépend en grande partie de la nature même de l'ATU. En effet, tous les médicaments ayant le statut d'ATUc font l'objet d'un PUT permettant un recueil de données systématique. A l'inverse, les médicaments ayant fait l'objet d'une ATUn ne font pas toujours l'objet d'un PUT rendant le recueil de données non systématique.

Afin de déterminer si les médicaments avaient fait l'objet d'une ATUn seule, ou d'une ATUc, le croisement de plusieurs sources de données a été nécessaire, ces dernières n'étant pas toujours exhaustives.

Les sources utilisées ont été le site de l'ANSM, les avis définitifs de la CT dans lesquels la nature de l'ATU est normalement précisée, le tableau « dispositif pérenne » du ministère de la santé (23), et la base de données gérée par le secteur « Rétrocessions et médicaments à statut particulier » du CHU de Rouen compilant l'ensemble des médicaments sous ATU référencé au sein de l'établissement (« tableau de vie des ATU »).

Certains médicaments ont connu le double statut (ATUn et ATUc), tandis que d'autres n'ont été qu'en ATUn ou qu'en ATUc avant l'obtention de leur AMM.

Par souci de simplification et de lisibilité des résultats, il a été fait le choix méthodologique de séparer les dossiers comme suit :

- ceux pour lesquels les médicaments ont seulement fait l'objet d'une ATUn sans PUT ;
- ceux pour lesquels les médicaments ont seulement fait l'objet d'une ATUn avec PUT ;
- ceux pour lesquels les médicaments ont fait l'objet d'une ATUc avant l'obtention de leur AMM (qu'il y ait eu en plus des ATUn ou non).

Lorsque, pour un même médicament, les statuts d'ATUc et d'ATUn avec PUT étaient présents, la provenance des données (ATUc ou ATUn avec PUT) a été précisée.

#### **2.1.4.3 Mise en perspective des résultats concernant la disponibilité des données d'autorisation temporaire d'utilisation pour l'évaluation médico-scientifique par la commission de la transparence**

Afin de mettre en perspective les résultats obtenus concernant la disponibilité des données d'ATU pour l'évaluation médico-scientifique par la CT, il a été décidé d'analyser la durée de la période durant laquelle des données pouvaient effectivement être recueillies. Cela n'est possible que pour les médicaments ayant bénéficié d'une ATUc car, à l'inverse des ATUn, une date d'octroi et une date de fin de droits sont connues.

Pour cela, la durée de la période d'ATU a été approximée de trois façons différentes décrites dans la Figure 9.

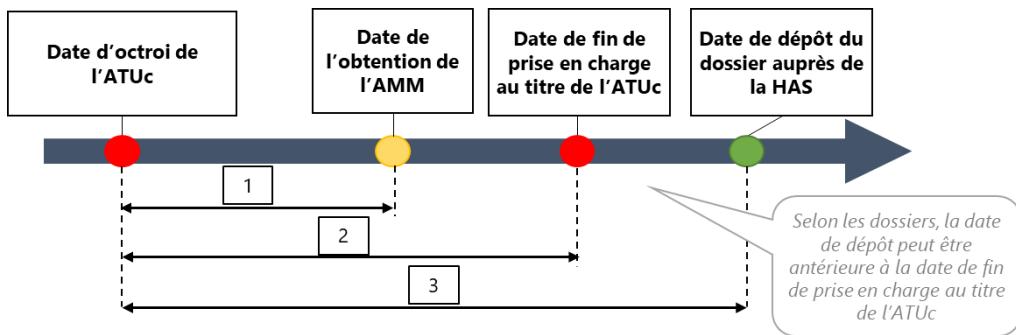


Figure 9 - Approximations de la période ATUc

Les dates d'octroi de l'ATUc, de l'AMM et de la fin de prise en charge au titre de l'ATUc ont été recherchées en premier lieu sur le site internet de l'ANSM. Lorsque ces données n'étaient pas retrouvées, l'avis rendu par la CT était utilisé comme source d'informations.

La date de mise en place de l'ATUc, souvent postérieure à la date d'octroi (de 1 à 3 mois) n'a pas été utilisée car elle n'était pas connue pour l'ensemble des spécialités sous ATUc. Cette date est en effet indiquée soit sur le site de l'ANSM dans la fiche du médicament, soit dans le rapport de synthèse des données d'ATUc mais qui n'est pas toujours disponible sur le site.

Le choix a été fait de se baser sur la date de dépôt et non de pré-dépôt pour deux raisons : l'utilisation de ce dispositif de fast-tracking reste marginale, et des données sont systématiquement apportées entre le pré-dépôt et le dépôt rendant la date de dépôt plus robuste.

Il est à noter que dans certains cas, la date de dépôt est antérieure à la date de fin de prise en charge au titre de l'ATUc. Cela s'explique par le fait que cette dernière est souvent postérieure à la date d'obtention d'AMM (de quelques mois) et que le laboratoire peut déposer un dossier dès l'obtention de l'AMM.

Ces durées calculées sont des évaluations de la période réelle effective durant laquelle des données sont recueillies.

Il est important de garder à l'esprit que le laboratoire peut solliciter une suspension de l'instruction afin d'apporter des données complémentaires qui peuvent être, dans certains cas, celles provenant de la période d'ATU (en cas de PUT, au travers des rapports de synthèse suite à leur validation par l'ANSM). Ce point n'a pas pu être vérifié dans l'analyse des suspensions car la nature des documents apportés par le laboratoire en cours d'instruction n'est pas précisée sur EVAMED.

La durée de période d'ATU est présentée par sa moyenne, sa médiane, son minimum et son maximum sous forme de tableau, et également sous la forme de boîte à moustache (« *box plot* ») afin de mettre en évidence l'étendue et la dispersion des valeurs retrouvées.

### **2.1.5 Le devenir des médicaments en post-autorisation temporaire d'utilisation**

Il paraissait intéressant de remettre dans un contexte plus global l'évaluation des médicaments ayant fait l'objet d'une ATU.

Selon le niveau de présence de données d'ATU dans les avis rendus par la CT, la question posée est la possibilité d'obtenir des données en période de post-ATU. Cela est à mettre en regard de la durée de cette dernière.

Pour ces calculs, l'ensemble des dossiers « ATU » étaient pris en compte, que l'ATU ait été nominative seulement, ou de cohorte également.

Les dates de début et de fin de prise en charge au titre du post-ATU ont été extraites du tableau de dispositif pérenne mis en ligne par le ministère de la santé (23). Il est à noter que l'antériorité de ces tableaux n'est pas disponible, la nouvelle version (mise à jour mensuelle) remplaçant la précédente mise en ligne.

Le « tableau de vie » du CHU de Rouen a permis de récupérer quelques données, mais ne constitue pas une source exhaustive (seuls les médicaments référencés au CHU de Rouen y sont présents). De même, quelques anciennes versions des tableaux de dispositif pérenne étaient disponibles au CHU mais pas avant 2017. De ce fait, certaines données sont manquantes.

De plus, afin de ne pas retirer de l'effectif les spécialités toujours en post-ATU à la date du 01/03/2020 (date du dernier tableau de dispositif pérenne pris en compte dans le cadre de l'étude), il a été décidé d'approximer la durée de leur période de post-ATU (non encore terminée) en prenant comme date de fin le 01/03/2020. Cette approximation la sous-estime mais permet d'avoir un effectif de dossiers plus important.

Les résultats sont présentés sous forme de tableau et de boîtes à moustache permettant de mettre en évidence l'étendue des valeurs retrouvées.

## **2.2 Retour d'expérience d'un centre hospitalier universitaire sur la gestion des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation**

A la PUI du CHU de Rouen, le secteur en charge des rétrocessions gère également les médicaments au statut particulier (dont les médicaments sous ATU, post-ATU).

Sur l'année 2018, la PUI du CHU de Rouen a accueilli 2806 patients dans le cadre de rétrocessions, et a réalisé 13 934 facturations à l'assurance maladie. Sur cette même année, 630 ordonnances de médicaments sous ATU ont été prises en charge par l'équipe.

Le secteur gère 37 spécialités sous ATUn, et 10 spécialités sous ATUc (prise en compte des spécialités pour lesquels des patients étaient traités au moment du comptage en mars 2020).

Le retour d'expérience provient de la réalisation d'un stage d'internat.

Le travail au sein du secteur, les nombreux échanges réalisés avec les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie, ainsi que la collaboration quotidienne avec les médecins prescripteurs d'ATU ont permis de colliger un certain nombre d'informations sur le sujet et sont présentés dans la suite du manuscrit.

### 3. Résultats

#### 3.1 Etude rétrospective des demandes d'inscription instruites en procédure complète par la Haute Autorité de Santé entre 2016 et 2019

##### 3.1.1 *Panorama des médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation évalués par la commission de la transparence entre 2016 et 2019*

Sur la période de 2016 à 2019, 247 dossiers de demande d'inscription en PIC ont été instruits par le SEM parmi lesquels 74 correspondaient à des médicaments ayant fait l'objet d'une ATU (Tableau 9).

La spécialité DELPRIM®(triméthoprime) a été retirée de l'ensemble de l'analyse. En effet, du fait d'un problème d'AMM avec l'ANSM, un long délai s'est écoulé entre le dépôt du dossier à la HAS et la date d'examen (de l'ordre de 1050 jours soit presque trois ans). Ce délai n'est pas inhérent à l'évaluation médico-scientifique mais à un aspect réglementaire en amont géré par l'ANSM. Considéré comme une donnée aberrante (« *outlier* »), et afin que cette valeur extrême de délai ne déséquilibre pas les résultats, il a été décidé de le retirer de l'analyse.

##### 3.1.1.1 **Caractéristiques des médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation versus ceux n'en ayant pas fait l'objet**

Les Figure 10, Figure 11 et le Tableau 9 présentent les caractéristiques générales des dossiers « ATU » et « Hors ATU ».

Les caractéristiques des dossiers « ATU » versus « Hors ATU » sont différentes sur plusieurs points.

Alors que près de la moitié des dossiers « ATU » a pour domaine d'application la cancérologie (41 %, n=32) parmi lesquels 60% sont des médicaments orphelins, seuls 9% des dossiers « Hors ATU » appartenaient à ce domaine. Le panel des domaines pour ce deuxième groupe est beaucoup plus varié.

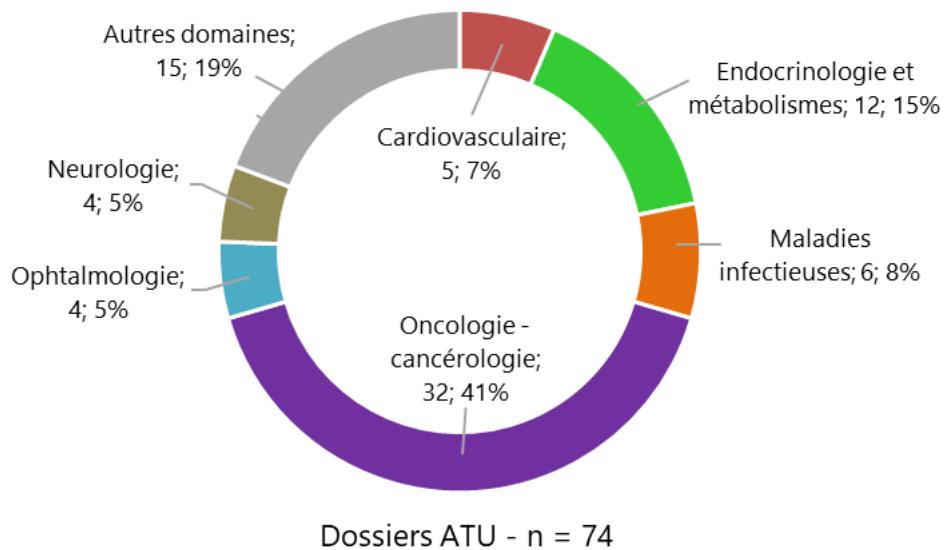


Figure 10 - Domaines d'application des dossiers "ATU"

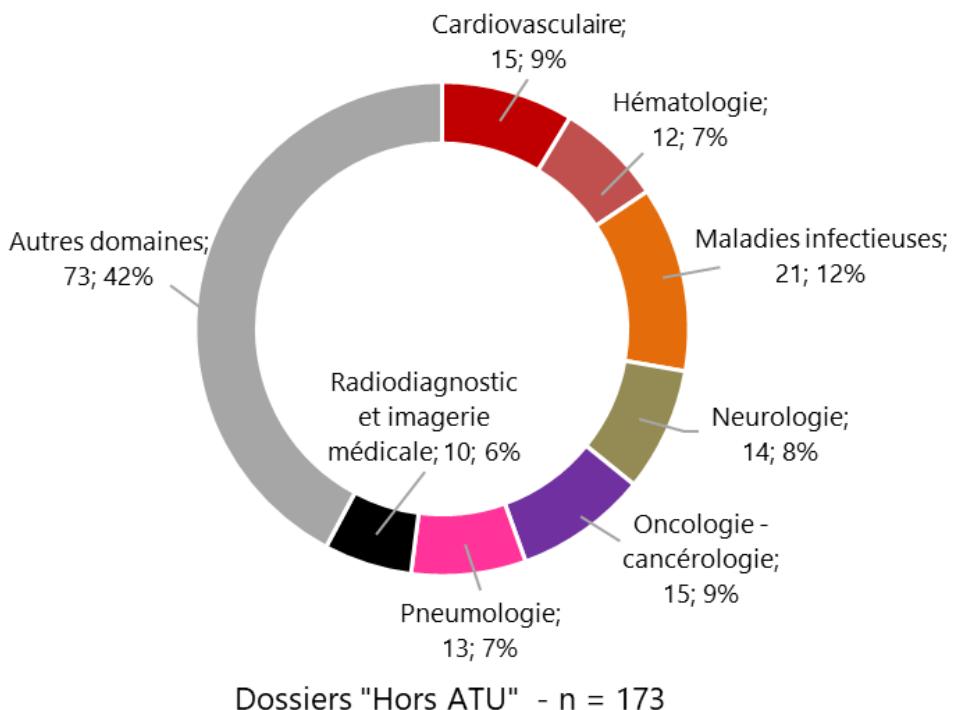


Figure 11 - Domaines d'application des dossiers "Hors ATU"

Tableau 9 - Caractéristiques générales des dossiers étudiés sur la période 2016 - 2019

	Dossiers « ATU »		Dossiers « Hors ATU »	
<b>Nombre dossiers*</b>	n	%	n	%
2016	18	24,3%	50	28,9%
2017	16	21,6%	37	21,4%
2018	23	31,1%	39	22,5%
2019	17	23,0%	47	27,2%
Total	74	100%	173	100%
<b>Liste d'inscription</b>				
Liste Collectivités seule	42	56,8%	56	32,4%
Listes Collectivités + SS	32	43,2%	116	67,1%
Liste SS seule	0	0%	1	0,6%
<b>Pré-dépôt</b>				
Oui	13	17,6%	24	13,9%
Non	61	82,4%	149	86,1%
<b>Statut de médicament orphelin</b>				
Oui	44	59,5%	17	9,8%
Non	30	40,5%	156	90,2%
<b>Type d'AMM**</b>				
AMM pleine	58	78,4%	168	97,1%
AMM conditionnelle	7	9,5%	4	2,3%
AMM sous circonstances exceptionnelles	9	12,2%	1	0,6%
<b>Phase contradictoire</b>				
Observations	12	16,2%	18	10,4%
Audition	45	60,8%	58	33,5%
Ni observation, ni audition	17	23,0%	97	56,1%
<b>Suspension durant l'instruction</b>				
Oui	45	60,8%	52	30,1%
Non	29	39,2%	121	69,9%
<b>Demande d'une expertise externe</b>				
Oui	46	62,2%	77	44,5%
Non	28	37,8%	96	55,5%
<b>Contribution patient</b>				
Oui	18	24,3%	27	15,6%
Non	56	75,7%	146	84,4%

SS : liste Sécurité sociale (disponibilité en officine)

\* Année correspondant à celle de la clôture du dossier

\*\* Type d'AMM au moment de la demande d'inscription

Concernant leur accès au marché, les médicaments ATU ont plus souvent fait l'objet d'une AMM conditionnelle ou sous circonstances exceptionnelles. Sont retrouvés davantage de médicaments ayant un statut de médicament orphelin.

Ces caractéristiques sont cohérentes avec l'accès précoce de ces médicaments et leur réponse à un besoin non ou mal couvert expliquant l'octroi de l'ATU.

En termes de circuit de dispensation, presque la moitié des médicaments « ATU » sont destinés à être disponibles en officine (inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux), ce qui implique leur examen par le CEPS en vue d'une fixation de leur prix, entraînant donc un délai supplémentaire avant leur mise à disposition effective.

Les médicaments « Hors ATU » font plus souvent l'objet d'une demande d'inscription sur cette liste (67%).

Que le médicament ait fait l'objet d'une ATU ou non, l'utilisation du pré-dépôt reste marginale avec moins d'un cinquième des dossiers concernés.

Pendant la phase contradictoire, les dossiers « ATU » font plus souvent l'objet d'auditions à la demande du laboratoire par la CT que les « Hors ATU » (61% *versus* 33%).

### **3.1.1.2 Conclusions rendues par la commission de la transparence en termes de service médical rendu et d'amélioration du service médical rendu**

Il est important de rappeler que l'obtention du statut ATU et la détermination des niveaux de SMR et d'ASMR sont deux éléments différents qui ne correspondent pas aux mêmes échelons.

L'accès au statut d'ATU vise à répondre à un besoin médical non couvert ou mal couvert d'un groupe de patients, et à donner accès rapidement au médicament (échelon individuel). La détermination d'un SMR et d'une ASMR répond à la question du bien-fondé du remboursement du médicament par la solidarité nationale (échelon collectif).

Pour autant, cela reste intéressant d'analyser comment ces médicaments, qui ont été mis à disposition précocement et de manière dérogatoire, sont évalués en vue de leur mise à disposition effective, et quel degré d'innovation ils apportent.

- **Analyse des niveaux de service médical rendu par indication**

Les Figure 12 et Figure 13 représentent la proportion d'indications par niveau de SMR.

Pour rappel, une spécialité peut avoir un niveau unique de SMR dans l'ensemble de son AMM, ou plusieurs niveaux si la CT a décidé que la valeur intrinsèque du médicament était différente au sein des sous-populations qui composent l'AMM.

Les dossiers « ATU » ont obtenu un SMR important plus fréquemment que les dossiers « Hors ATU » (68% *versus* 55%).

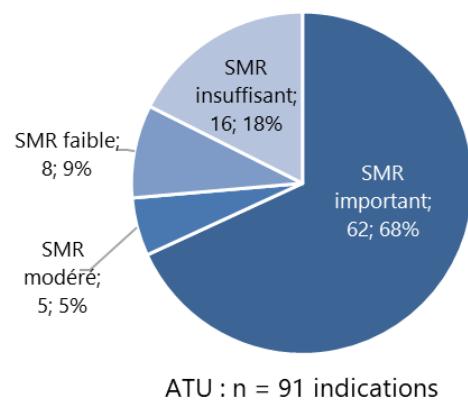


Figure 12 - SMR attribués par indication pour les dossiers « ATU »

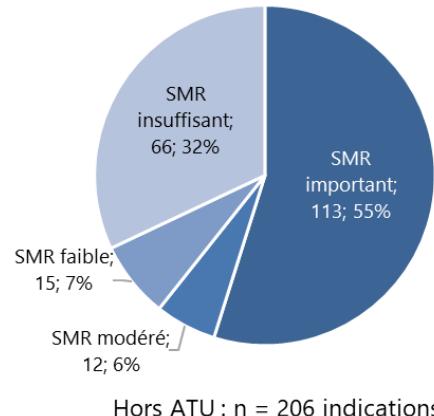


Figure 13 - SMR attribués par indication pour les dossiers « ATU »

Afin de rendre les résultats relatifs aux niveaux de SMR plus lisibles, la Figure 14 présente la proportion de dossiers « ATU » ou « Hors ATU » pour lesquels un SMR suffisant a été octroyé pour l'ensemble de l'indication AMM : une plus grande proportion de dossiers « ATU » est concernée par rapport aux dossiers « Hors ATU » (78,4% *versus* 61,8%).

De même, seuls 3 dossiers « ATU » (4,1%) contre 35 dossiers « Hors ATU » (20,2%) ont fait l'objet d'un SMR insuffisant sur l'ensemble de leur AMM.

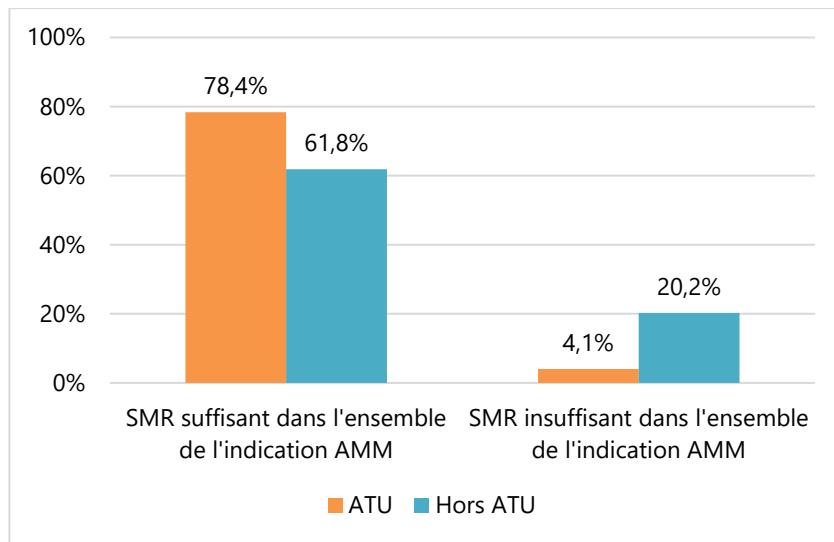


Figure 14 - Proportions de dossiers avec un SMR insuffisant "total" ou "partiel"

- **Focus sur les niveaux de service médical rendu insuffisants des dossiers « ATU »**

Sur les 74 dossiers « ATU », la CT a conclu à un SMR insuffisant sur l'ensemble de l'AMM pour 3 d'entre eux, correspondant à 3 spécialités différentes : il s'agit de RAXONE® (idébénone) en 2016, KOLBAM® (acide cholique) en 2017, et MEPSEVII® (vestronidase alfa) en 2019.

Parmi les 53 dossiers concernant des médicaments ayant fait l'objet d'une ATUc, la CT a conclu à un SMR insuffisant « partiel », c'est-à-dire dans une partie de l'indication, pour 12 d'entre eux correspondant à 12 spécialités différentes.

Les périmètres de l'AMM, du SMR suffisant, du SMR insuffisant et de l'ATUc en termes de caractéristiques des patients (stade de la maladie et traitements antérieurs notamment) ont été comparés.

D'après l'intitulé des indications, lorsque le périmètre du SMR insuffisant semblait couvrir partiellement celui de l'ATUc, les caractéristiques des patients étaient recherchées dans les rapports de synthèse des données d'ATUc (normalement disponibles sur le site de l'ANSM) afin de déterminer si les patients inclus dans la cohorte répondaient au périmètre du SMR insuffisant.

Sur les 12 spécialités, 9 avaient une ATUc dont le périmètre était différent de celui du SMR insuffisant.

Sur les 3 dossiers restants (BESPONSA® (inotuzumab ozogamicine), HEMLIBRA® (emicizumab) et VENCLYXTO® (Vénétoclax)), 2 rapports de synthèse ont été retrouvés et confirment qu'une partie des patients ayant bénéficié de l'ATUc répondraient au périmètre du SMR insuffisant. Pour le troisième dossier, la CT a précisé qu' « Il n'a pas été déposé de données relatives à l'utilisation d'HEMLIBRA® (emicizumab) dans le cadre de son ATU de cohorte », empêchant de vérifier ce point.

- **Analyse des niveaux d'amélioration du service médical rendu par indication**

La présentation des résultats d'ASMR par indication suit la même méthodologie que pour les SMR (Figure 15 et Figure 16).

Les dossiers « ATU » ont obtenu des niveaux plus élevés d'ASMR que les dossiers « Hors ATU » (59% d'ASMR II à IV versus 26% pour les dossiers « Hors ATU »).

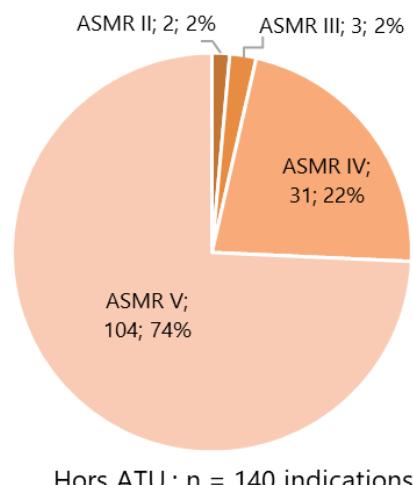
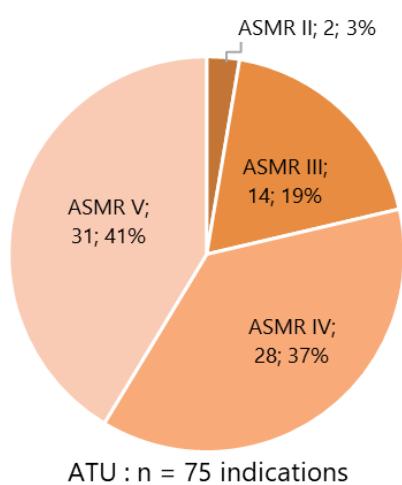


Figure 15 - ASMR attribuées par indication pour les dossiers « ATU »

Figure 16 - ASMR attribuées par indication pour les dossiers « Hors ATU »

### **3.1.1.3 Alternatives thérapeutiques en période de « post-autorisation temporaire d'utilisation »**

La question des alternatives thérapeutiques en post-ATU ne concerne que les médicaments sous ATUc car ce sont les seuls pour lesquels des instaurations de traitement peuvent être faites après la fin de l'ATU (octroi de l'AMM).

L'avis du Collège de la HAS était sollicité suite à la saisine par l'ANSM, lorsque le périmètre de l'AMM était plus large que celui de l'ATUc. A présent, comme indiqué dans la Figure 5, c'est à la CT de rendre ce type d'avis, et selon des critères qui ont évolué par rapport à celui de la période d'étude (2016 – 2019).

Sur les 53 dossiers concernant des médicaments sous ATUc, le Collège a été saisi pour 46 d'entre eux (87%). Un périmètre d'AMM plus large que celui de l'ATUc a été retrouvé pour 33 dossiers et des alternatives thérapeutiques ont été identifiées pour 28 d'entre eux.

### **3.1.2 Analyse du délai d'instruction de la HAS et de ses possibles déterminants**

Pour rappel, l'analyse des données de délai a été effectuée sur 74 dossiers « ATU » et 173 dossiers « Hors ATU » suite à plusieurs choix méthodologiques (cf. paragraphe 2.1.2.1 page 67).

Les figures ci-après résument l'analyse de l'ensemble de l'échantillon, et se basent sur les dates fournies par la base de données EVAMED.

#### **3.1.2.1 Délai d'instruction global de la Haute Autorité de Santé : de la validation administrative à la clôture**

La Figure 17 synthétise l'ensemble des résultats concernant les délais d'instruction globaux par la HAS. Comme expliqué en première partie de manuscrit, l'instruction du dossier débute lorsque la validation administrative (VA) est réalisée, et se termine lorsque l'avis définitif est rendu et envoyé au ministère de la santé et au CEPS si applicable (clôture).

Les délais d'instruction ont été exprimés en temps réel (« de date à date »), mais aussi en tenant compte des périodes de suspension qui peuvent venir rythmer l'instruction.

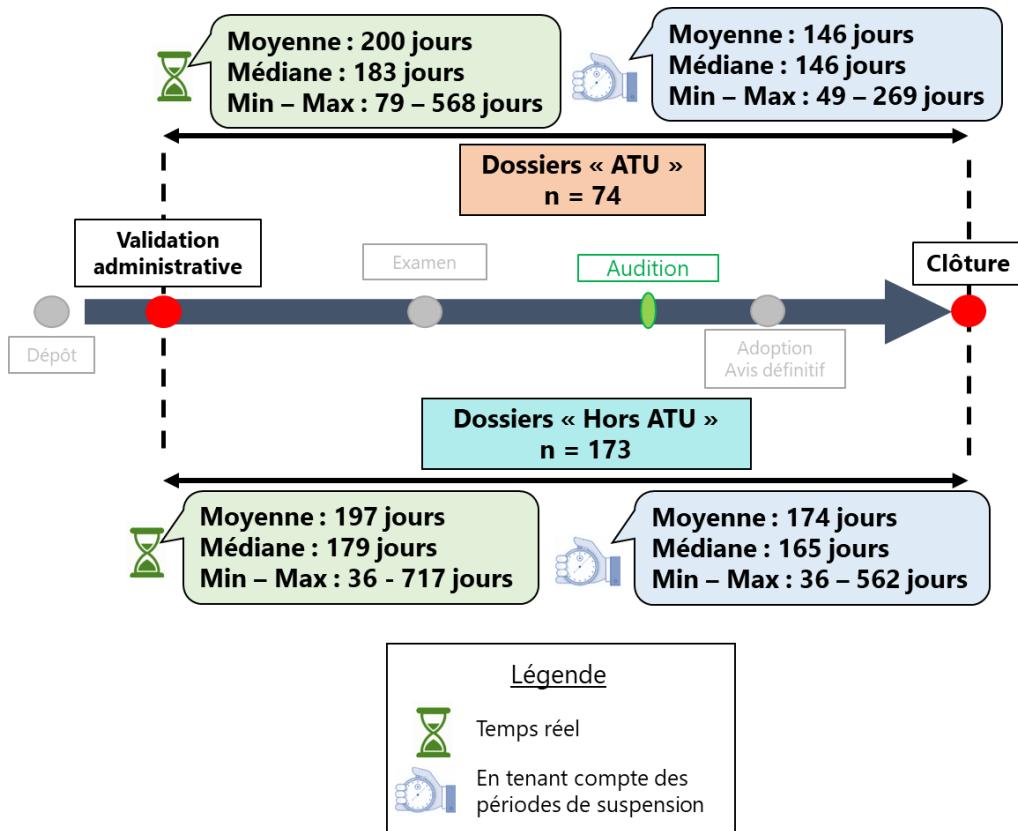


Figure 17 - Synthèse des délais d'instruction par la HAS des dossiers "ATU" et "Hors ATU"

En « temps réel », les délais d'instruction moyen et médian des dossiers « ATU » sont de respectivement 200 et 183 jours, *versus* 197 et 179 jours pour les dossiers « Hors ATU », ce qui est peu différent.

Lorsque les périodes de suspension sont prises en compte, le délai d'instruction des dossiers « ATU » est réduit à 146 jours et devient inférieur à celui des dossiers « Hors ATU » s'élevant à 174 jours. Dans ce cas, une différence de 28 jours est observée et sera étayée dans les paragraphes suivants.

### 3.1.2.2 Analyse du délai d'instruction en tenant compte de possibles événements influençant

Afin d'étayer les premiers résultats de l'étude concernant les délais d'instruction, une analyse supplémentaire a été réalisée afin d'observer si la présence ou l'absence de certains événements en cours d'instruction d'un dossier pouvait impacter le délai.

Pour cela, le délai global d'instruction a été divisé en deux parties, l'examen ayant été défini comme le *cut-off*. Les résultats sont synthétisés dans les Figure 18, Figure 19 et Figure 20 ci-après. Les délais sont exprimés en jours, sous la forme de leur moyenne et de leur médiane. Les temps de suspension de l'instruction n'ont pas été pris en compte (expression des résultats « en temps réel »).

- **Impact du pré-dépôt sur le délai d'instruction**

Le pré-dépôt permet de démarrer l'évaluation scientifique plus en amont puisqu'il est réalisé avant l'octroi de l'AMM et après avis favorable du CHMP.

Cette procédure d'instruction accélérée (« fast-tracking ») (9), à l'initiative des industriels, n'est que peu utilisée puisqu'elle ne concerne qu'une minorité de dossiers (18 % des dossiers « ATU » et 14 % des dossiers « Hors ATU »).

Dans l'échantillon étudié, il est à noter que l'existence d'un pré-dépôt induit des délais plus courts d'instruction (gain de 23 et 40 jours en moyenne, respectivement, Figure 18)

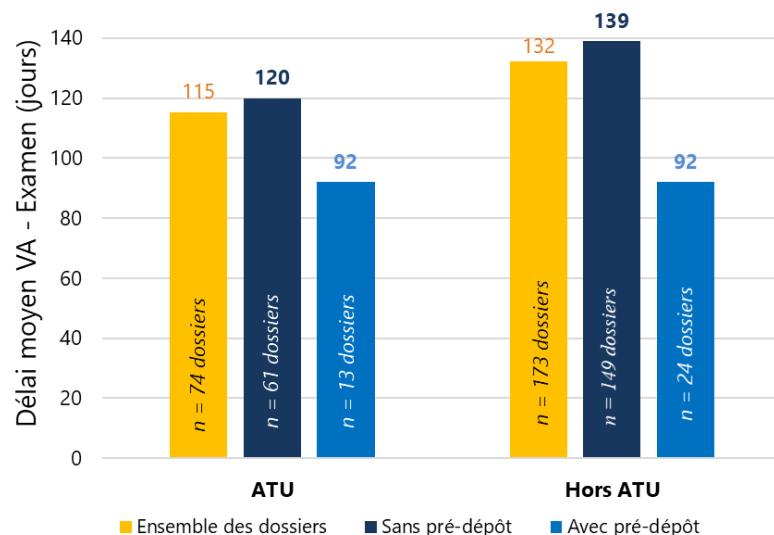


Figure 18 - Analyse des délais d'instruction et impact du pré-dépôt

- **Impact de l'expertise externe sur le délai d'instruction**

Selon la nature du dossier, une expertise externe peut être demandée par la commission et nécessite un certain délai d'organisation comprenant sa recherche, son acceptation à collaborer à l'expertise du dossier, la vérification de l'absence de conflit d'intérêt de l'expert et la disponibilité de ce dernier en vue d'une participation en CT et/ou de la transmission d'un rapport écrit.

Les dossiers « ATU » ont plus souvent fait l'objet de l'intervention d'un expert externe (62,2 % *versus* 44,5 %) mais l'influence de ce facteur reste marginale avec des délais moyens d'instruction quasi identiques entre les dossiers ayant fait ou non l'objet d'une expertise externe (116 *versus* 115 jours pour les dossiers « ATU » et 131 *versus* 133 jours pour les dossiers « Hors ATU, Figure 19).

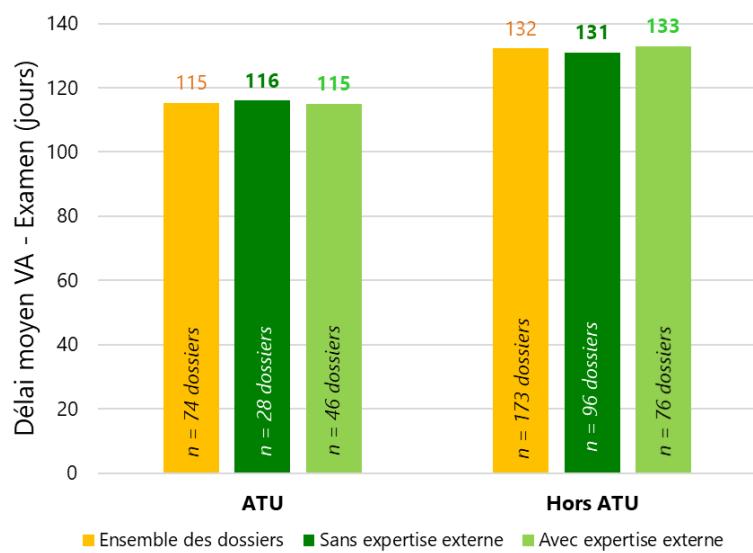


Figure 19 - Analyse des délais d'instruction et impact de l'expertise externe

- **Impact de l'audition sur le délai d'instruction**

Une audition peut être demandée par le laboratoire lors de la phase contradictoire, après réception d'un avis adopté par la commission.

En raisonnant en « temps réel », la présence d'une audition allonge de façon importante les délais : + 45 jours et + 68 jours respectivement pour les dossiers « ATU » et « Hors ATU » comme indiqué dans la Figure 20.

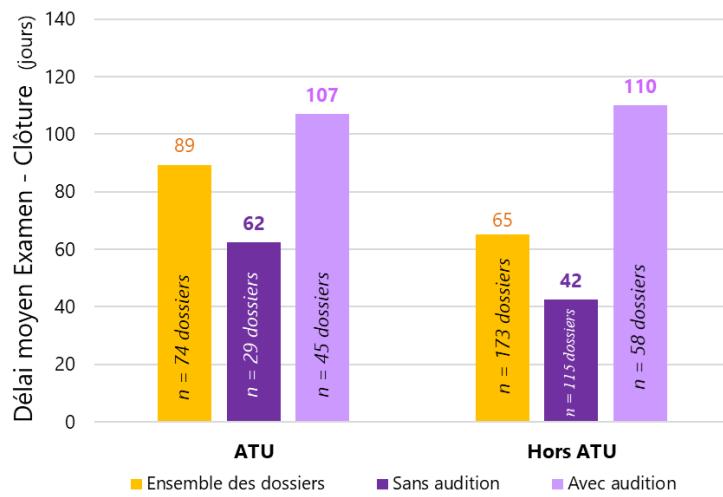


Figure 20 - Analyse des délais d'instruction et impact de l'audition

- **Analyse des suspension de l'instruction**

Pour rappel, le chronomètre de l'instruction par la HAS peut être arrêté pour diverses raisons :

- lors de l'analyse du dossier déposé par le laboratoire, le SEM peut demander des informations complémentaires nécessaires à l'examen des données, ce qui suspend les délais ;
- le laboratoire peut demander à suspendre l'instruction pour déposer des données complémentaires avant la date d'examen du dossier ;
- l'ancien système d'audition (valable jusqu'à la fin de l'année 2018) prévoyait une suspension du délai d'instruction entre la demande d'audition par le laboratoire et le jour d'audition en CT.

Le Tableau 10 synthétise les résultats concernant les suspensions d'instruction des dossiers par la HAS.

Les dossiers « ATU » ont plus souvent fait l'objet d'une suspension que les dossiers « Hors ATU » (60,8 % *versus* 30,1 %). Dans la grande majorité des cas, la cause de suspension a été la demande d'audition. Le premier résultat découle du fait que les dossiers « ATU » ont plus souvent fait l'objet d'une audition que les dossiers « Hors ATU ».

La durée moyenne de suspension, toutes causes confondues, est de l'ordre de 80 jours au total.

En s'intéressant à la cause « audition », le délai moyen a été de 66 jours pour les dossiers « ATU » (n = 34 dossiers ayant pour seule cause de suspension l'audition), et de 82 jours pour les dossiers « Hors ATU » (n = 42 dossiers ayant pour seule cause de suspension l'audition).

*Tableau 10- Suspensions et causes de suspension*

	<b>Dossiers "ATU" (n = 74)</b>	<b>Dossiers "Hors ATU" (n = 173)</b>
Nombre de dossiers avec suspension	45 (60,8 %)	52 (30,1 %)
Durée moyenne de la suspension	78 jours	83 jours
<b>Causes de la/des suspension(s)*</b>		
Suspension pour <b>audition</b>	38 dossiers	46 dossiers
<b>Suspension à la demande du SEM</b> pour données complémentaires	6 dossiers	8 dossiers
<b>Suspension à la demande du labo.</b> pour données complémentaires	3 dossiers	1 dossier
Autre motif	1 dossier	1 dossier

\* Le nombre total de causes de suspension est différent du nombre de dossiers ATU et Hors ATU car, pour certains dossiers, plusieurs suspensions avec des causes différentes ont eu lieu.

Sur l'année 2019, 7 dossiers « ATU » ont fait l'objet d'une suspension d'instruction. Seulement 2 dossiers ont été suspendus pour audition (sur la période de novembre 2018, avant le changement d'organisation des auditions).

Sur cette même année, l'instruction de 11 dossiers « Hors ATU » (sur 47 instruits) a été suspendue parmi lesquels 8 dossiers en raison d'une demande d'audition, là encore à la fin de l'année 2018.

### 3.1.2.3 Répartition des délais de la Haute Autorité de Santé par étape

La Figure 21 ci-dessous présente les délais d'instruction par la HAS d'une autre façon, en considérant la succession de trois grandes étapes que sont la recevabilité, l'examen et la phase contradictoire.

La Figure 21 met en évidence le fait que la période « Recevabilité » représente un peu moins de 1/20<sup>ème</sup> de la période totale d'instruction d'un dossier par la HAS. Les périodes d'examen et de phase contradictoire concentrent la majorité du délai d'instruction. La phase contradictoire occupe une place plus importante dans le chronomètre des dossiers « ATU » que des dossiers « Hors ATU » (87 % versus 65 %) ; cela s'explique par un recours plus important des auditions pour les dossiers « ATU » allongeant de ce fait le délai d'instruction.

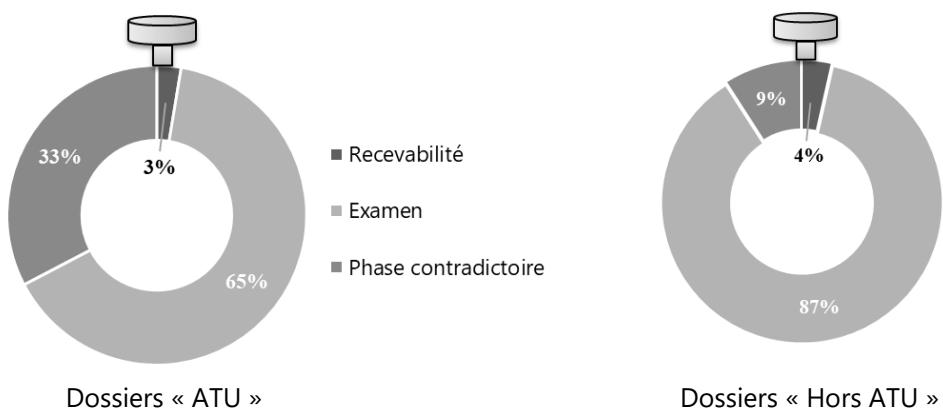


Figure 21 - Répartition des délais d'instruction de la HAS par étape

### 3.1.2.4 Durée de l'accès au marché des médicaments présents dans l'échantillon analysé

La Figure 22 présente les résultats concernant les délais d'accès au marché, soit de l'obtention de l'AMM à la publication au JO de la prise en charge des médicaments de l'échantillon étudié.

La période « AMM – VA » est beaucoup plus longue pour les dossiers « Hors ATU » que pour les dossiers « ATU » (médiane deux fois plus importante).

Concernant la période d'intervention de la HAS, elle est 11 jours plus longue, en médiane, pour les dossiers « ATU » que « Hors ATU », résultat cohérent avec la Figure 17.

La période « Clôture-JO » est la plus longue pour les dossiers « ATU » (médiane de 245 jours), mais cela n'est pas le cas pour les dossiers « Hors ATU » avec une médiane plus petite que celle de la période « V.A – Clôture » (94 jours *versus* 160 jours).

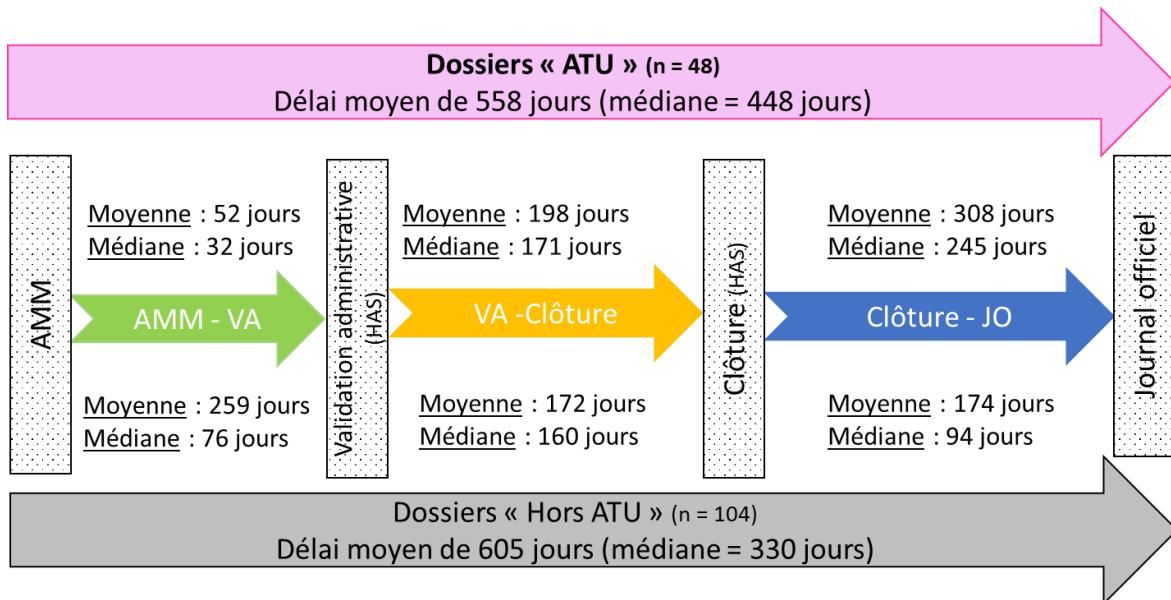


Figure 22 - Délai d'accès au marché, de l'obtention de l'AMM à la publication au JO

Au vu de la différence importante existant entre les valeurs de médiane et de moyenne de ces durées, les valeurs aberrantes ont été recherchées et retirées des calculs. Elles sont définies comme étant supérieures à 1,5 fois l'espace inter-quartile en partant du 1<sup>er</sup> ou du 3<sup>ème</sup> quartile, comme cela est fait dans la représentation de « *box plot* ».

Le Tableau 11 présente les résultats de cette analyse secondaire.

Le retrait des valeurs extrêmes a fait diminuer la moyenne de la période [AMM-VA] de 132 jours (environ 4 mois) pour les dossiers « Hors ATU ».

Concernant les dossiers « ATU », la période la plus longue reste [Clôture – JO], mais avec une moyenne baissant de 67 jours (241 *versus* 308 jours).

Tableau 11 - Durée des périodes [AMM-VA], [VA-Clôture] et [Clôture-JO] en retirant les valeurs extrêmes

	Dossiers « ATU »		Dossiers « Hors ATU »	
	Nombre « outliers » retirés (effectif)	Durée moyenne (différentiel par rapport à la Figure 22)	Nombre « outliers » retirés (effectif)	Durée moyenne (différentiel par rapport à la Figure 22)
<b>[AMM – VA]</b>	6 (42 dossiers)	32 jours (-20 jours)	8 (96 dossiers)	127 jours (-132 jours)
<b>[VA – Clôture]</b>	3 (45 dossiers)	179 jours (-19 jours)	1 (103 dossiers)	169 jours (- 3 jours)
<b>[Clôture – JO]</b>	4 (44 dossiers)	241 jours (-67 jours)	8 (96 dossiers)	126 jours (- 48 jours)

### 3.1.3 Les données d'autorisation temporaire d'utilisation : une source supplémentaire de données en vue de l'évaluation par la commission de la transparence ?

#### 3.1.3.1 Présence des données d'autorisation temporaire d'utilisation dans les avis rendus par la commission de la transparence

Comme rappelé au début du manuscrit, les données d'efficacité et de tolérance issues des essais cliniques manquent souvent de recul sur le moyen et long termes. La période durant laquelle le médicament est sous ATU représente donc une source potentielle de données d'utilisation pouvant étayer les données issues des essais cliniques.

Le Tableau 12 présente le nombre de dossiers étudiés en fonction de la nature de l'ATU et de la présence ou non d'un PUT, et le flowchart (Figure 23) le décompte du nombre d'avis réalisé pour présenter les résultats.

Tableau 12 - Effectif et typologie des dossiers "ATU" étudiés concernant les données d'ATU

	Nombre de dossiers	Nombre de spécialités
ATUn uniquement sans PUT	19	19
ATUn + PUT	2	2
ATUc ( $\pm$ ATUn sans PUT)	48	47*
ATUc + ATUn avec PUT	5	4**
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>72</b>

\* La spécialité Kymriah® (tisagenlecleucel) a fait l'objet de deux avis séparés de la CT

\*\* La spécialité Rydapt® (midostaurine) a fait l'objet de deux avis séparés de la CT

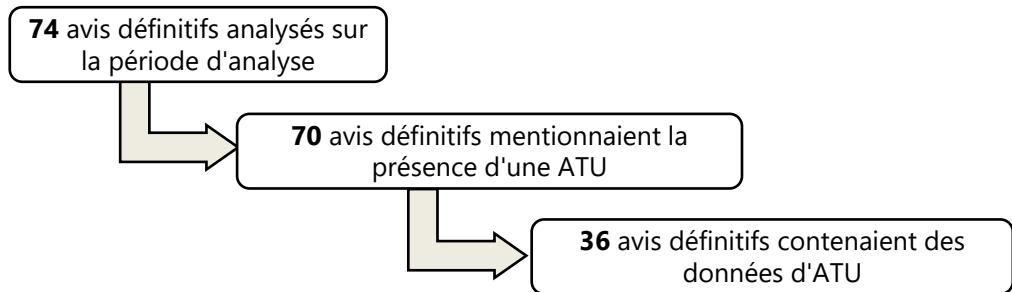


Figure 23 - Flowchart des avis étudiés pour l'analyse des données ATU

Le Tableau 13 permet de mettre en évidence que les données d'ATU sont présentes que dans un peu plus de la moitié des avis définitifs rendus par la CT pour les dossiers « ATUc » (57,4%), et dans moins d'1/5<sup>ème</sup> des dossiers « ATU sans PUT » (18,8%).

Il est à noter que le statut d'ATU n'était pas mentionné dans 4 avis, il s'agit d'un oubli car cette notion fait partie des items renseignés dans les avis de la commission.

Quelle que soit la nature de l'ATU, le type de données le plus souvent présent est les caractéristiques des patients ayant bénéficié de l'ATU.

Les avis concernant des médicaments sous ATUc et sous ATUc + ATUun avec PUT sont ceux pour lesquels davantage de données sont décrites. Pour le deuxième sous-groupe, les données provenaient à chaque fois du PUT de l'ATUc et du PUT de l'ATUun.

Enfin, les données d'ATU ne sont quasi pas mentionnées dans le SMR, l'ASMR ou la population cible.

Tableau 13 - Synthèse des résultats concernant la disponibilité des données d'ATU pour l'évaluation médico-scientifique par la CT

Expression en nombre de dossiers	ATUc	ATUc + ATUn avec PUT	ATUn seule sans PUT	ATUn avec PUT
ATU mentionnée dans l'avis	47/48 97,9%	5/5 100%	16/19 84,2%	2/2 100%
Données d'ATU présentes dans l'avis	27/47 57,4%	4/5* 80%	3/16 18,8%	2/2 100%
Parmi les avis dans lesquels des données d'ATU étaient disponibles				
Les <b>caractéristiques des patients</b> ayant bénéficié de l'ATU sont présentes dans l'avis	26/27 96,3%	4/4 100%	2/3 66,7%	2/2 100%
Des données d' <b>efficacité</b> sont disponibles	15/27 55,6%	3/4 75%	0/3 0%	0/2 0%
Des données de <b>tolérance</b> sont disponibles	21/27 77,8%	3/4 75%	1/3 33,3%	1/2 50%
Les données d'ATU sont mentionnées dans le <b>SMR</b>	1/27 3,7%	0/4 0%	1/3 33,3%	0/2 0%
Les données d'ATU sont mentionnées dans l' <b>ASMR</b>	2/27 7,4%	0/4 0%	0/3 0%	0/2 0%
Les données d'ATU sont mentionnées dans la <b>population cible</b>	4/27 14,8%	1/4 25%	1/3 33,3%	0/2 0%

\* Sur les 4 avis dans lesquels des données d'ATU étaient présentes, les données provenaient de l'ATUn avec PUT et dans un cas seulement de l'ATUn uniquement

### 3.1.3.2 Mise en perspective des précédents résultats avec la durée de la période d'autorisation temporaire d'utilisation

Au vu des résultats précédents, il paraissait intéressant de rapprocher ces résultats avec la durée effective durant laquelle des données pouvaient être collectées.

Les résultats, obtenus par trois calculs de délais différents, sont présentés dans le Tableau 14.

.

Tableau 14 - Durée de la période d'ATU : approximation par trois calculs différents

<b>Durée de la période ATUc (n = 53 dossiers) - Durée en jours</b>	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum**
Durée entre l'octroi de l'ATUc et l'AMM	261	85	0	2176 (≈ 6 ans)
<b>Durée entre l'octroi de l'ATUc et le dépôt du dossier à la HAS</b>	<b>311</b>	<b>136</b>	<b>31</b>	<b>2205 (≈ 6 ans)</b>
Durée entre l'octroi de l'ATUc et la fin de prise en charge au titre de l'ATUc*	379	235	61	2268 (≈ 6 ans)

\* Pour deux dossiers, la date de fin de prise en charge au titre de l'ATUc n'a pas pu être retrouvée. Elle a donc été approximée par la date de début de prise en charge au titre du post-ATU

\*\* Les trois valeurs de maximum correspondent au même dossier

La durée moyenne de la période d'ATU est d'environ 10 mois si on considère l'approximation prenant comme limites l'octroi de l'ATUc et le dépôt du dossier à la HAS, et d'un peu plus d'un an en considérant une approximation plus large.

La médiane est comprise entre 85 et 235 jours, et la durée maximale s'élève à environ 6 ans et correspond, dans les trois évaluations, à la spécialité NEOFORDEX® (dexaméthasone) ayant obtenu son statut d'ATUc en avril 2010 et une AMM en mars 2016.

Les moyennes et médianes respectives de chaque évaluation sont très éloignées, témoignant d'une grande dispersions des valeurs.

La Figure 24 permet de mettre en évidence l'étendue des valeurs avec la représentation en « boîte à moustaches » ou « *box plot* ». La partie droite de la figure met en évidence l'existence de plusieurs valeurs extrêmes ou aberrantes (« *outliers* ») définies comme étant supérieures à 1,5 fois l'intervalle inter-quartile à partir du quartile supérieur.

En retirant ces valeurs des calculs, la durée moyenne de la période d'ATU s'élève à 167 jours pour la période [Date d'octroi ATUc – AMM] (n = 49 dossiers), 270 jours pour la période [Date d'octroi ATUc – Fin de l'ATUc] (n = 48 dossiers) et à 200 jours pour la période [Date d'octroi ATUc – Dépôt du dossier à la HAS] (n = 48 dossiers).

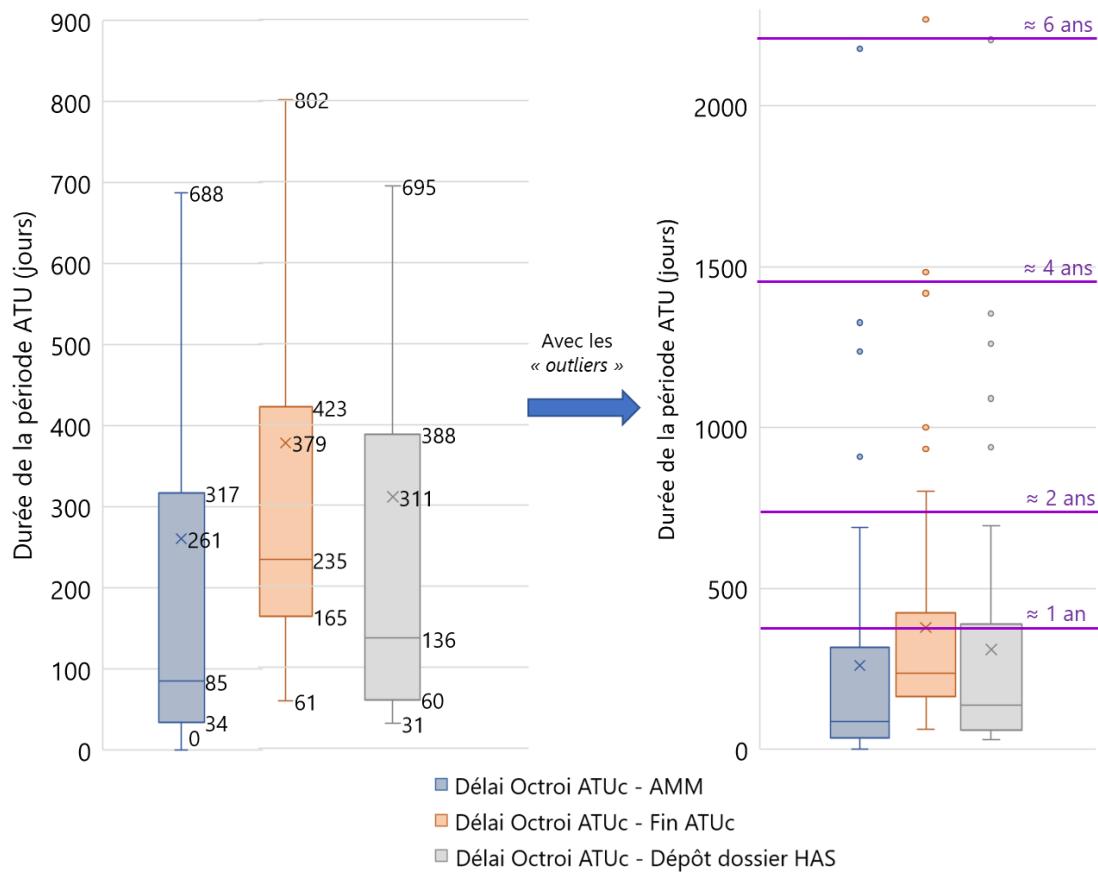


Figure 24 - Evaluation de la période d'ATU selon 3 méthodes (présentation sous forme de box plot)

La Figure 25 met en évidence, de façon empirique et comme cela est prévisible, que plus la durée de la période d'ATU est longue, plus les avis concernés contiennent des données d'ATU, quelle que soit la nature de l'autorisation (73 % versus 44 %).

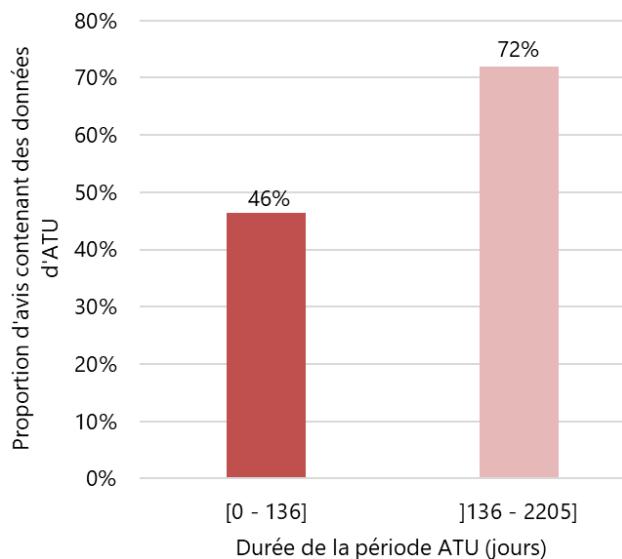


Figure 25 - Proportion d'avis contenant des données d'ATU en fonction de la durée de la période d'ATU

### **3.1.3.3 Demande de données complémentaires par la commission de la transparence et demande de réévaluation**

La CT peut demander à être destinataire des résultats futurs d'études demandées par d'autres institutions (EMA notamment) que l'on nomme les « attendus ».

De même, la CT peut demander dans l'avis qu'elle rend que le laboratoire fournit, dans un délai souvent précisé de l'ordre de 1 à 5 ans, des données complémentaires concernant le médicament évalué sous forme d'études post-inscription (EPI). Cette demande est exprimée dans le paragraphe « Recommandations, demande de données » de l'avis définitif. Depuis novembre 2019, la HAS rend disponible la liste des médicaments pour lesquels des EPI sont en cours (40).

De plus, comme indiqué dans le paragraphe 1.2.5.1 page 36, la CT peut attribuer un SMR suffisant conditionnel, dont le maintien est conditionné au dépôt de nouvelles données permettant la réévaluation dans un délai maximum de 5 ans. De plus, une réévaluation du médicament peut être demandé sans que le SMR attribué soit conditionnel.

Le Tableau 15 présente les résultats concernant les demandes de données complémentaires émises par la CT après rendu d'un avis définitif.

La CT a demandé à être destinataire des résultats des « attendus » et/ou que le laboratoire fournit des données complémentaires pour 43 dossiers « ATU » sur les 74 instruits (58,1 %) durant la période d'analyse.

Pour un même dossier, la CT peut demander les résultats des « attendus », ainsi que la mise en place d'un registre ou d'un recueil afin d'obtenir des données d'efficacité et de tolérance en « vie réelle ». Dans un petit nombre de cas (4 et 5 dossiers respectivement), la CT a expressément demandé dans ses recommandations d'avoir les données d'ATU et/ou de post-ATU lorsqu'elles seront disponibles.

Tableau 15 - Demande de données complémentaires par la CT après avis définitif

	Nombre de dossiers	
Demande de données (quelle que soit la nature)	43/74	58,1%
Destinataire des "attendus"	32/43	74,4%
Demande de données sous forme de <b>registre ou de recueil</b>	18/43	41,9%
Demande de <b>données ATU</b>	4/43	9,3%
Demande de <b>données post-ATU</b>	5/43	11,6%

Enfin, la CT a demandé une réévaluation pour 20 médicaments ayant fait l'objet d'une ATU (soit 27 % des dossiers) lorsque des données complémentaires seraient disponibles.

Pour 2 d'entre eux, le SMR suffisant voté est conditionné à une réévaluation. Il s'agit des spécialités BAVENCIO® (avélumab) (41) et BESPONSA® (inotuzumab ozogamicine) (42) indiqués respectivement dans le carcinome à cellules de Merkel prétraité par chimiothérapie et leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire. Un SMR faible a été voté dans une partie de leur indication (insuffisant dans le reste de l'AMM).

Les réévaluations de ces deux spécialités devraient arriver, le délai pour le rendu des données complémentaires ayant été fixé respectivement à 1 et 2 ans.

### **3.1.4 Devenir des médicaments en post-autorisation temporaire d'utilisation**

Au vu des résultats précédents, il paraissait intéressant de pousser le raisonnement en étudiant la période de post-ATU tant sur le versant de sa durée que du devenir des médicaments.

Sur la base des 74 dossiers « ATU », la période de post-ATU a pu être estimée pour 69 d'entre eux (Tableau 16).

Tableau 16 - Approximation de la durée de la période de post-ATU

Durée de la période de post-ATU (jours)	Effectif (nombre de dossiers)	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
Dossiers pour lesquels le calcul pouvait être réalisé	69	577	432	34	1582 (4 ans et 4m.)
Dossiers pour lesquels la date de fin de prise en charge était connue (publication au JO effective)	43*	493	428	34	1370 (3 ans et 9m.)
Dossiers pour lesquels les médicaments sont toujours en post-ATU**	26	715	481	152	1582 (4 ans et 4m.)

\* L'effectif de 43 dossiers est différent de l'effectif de 48 dossiers utilisé pour calculer la période de la clôture à la publication au JO (cf. Figure 22) car la période de post-ATU n'a pas pu être estimée pour 3 dossiers, et la date de fin de prise en charge au titre du post-ATU n'a pas été retrouvée sur le « tableau dispositif pérenne » malgré une publication au JO pour les 2 autres dossiers.

\*\* La période de post-ATU a été approximée comme étant la durée entre l'octroi de l'ATUc et la date de dernière version du « tableau dispositif pérenne » pris en compte pour cette analyse, le 01/03/2020.

La période de post-ATU est, en moyenne, de 577 jours soit environ 9 mois plus longue que la période d'ATU. En termes de médiane, elle est 3 fois plus longue.

Le maximum atteint correspond à la spécialité RAXONE®, en post-ATU depuis le 01/11/2015.

Les moyennes et médianes respectives de chaque évaluation sont très éloignées, témoignant d'une grande dispersions des valeurs.

La Figure 26 permet de mettre en évidence l'étendue des valeurs avec la représentation en « boîte à moustaches » ou « box plot ».

Pour les médicaments n'ayant pas encore fait l'objet d'une publication au JO, il est à noter que 75 % des valeurs (boîte de couleur orange) sont comprises entre 370 et 1002 jours (soit entre 1 an et presque 3 ans). Cette dispersion des durées est beaucoup plus importante que pour les spécialités publiées au JO (boîte verte). De plus, 3 valeurs aberrantes (« outliers ») ont été mises en évidence pour la deuxième estimation, et aucune pour les deux autres.

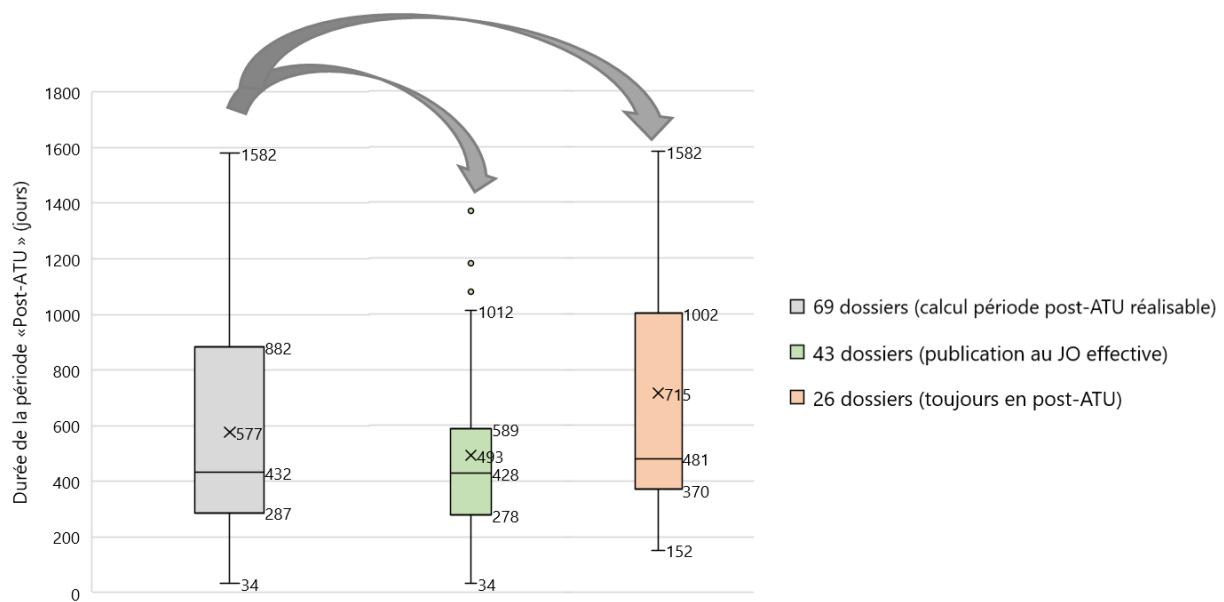


Figure 26 - Evaluation de la période de post-ATU selon 3 méthodes (présentation sous forme de box plot)

La Figure 27 présente le devenir des médicaments préalablement sous ATU présents dans l'échantillon analysé.

La légende « NA » concerne les médicaments pour lesquels des SMR insuffisants dans l'ensemble de l'AMM ont été votés par la CT.

Sur l'année 2019, 13 dossiers n'ont, à la date du 2 mars 2020, pas encore fait l'objet d'une publication au JO, alors qu'ils ont fait l'objet d'un avis favorable de la commission pour leur prise en charge.

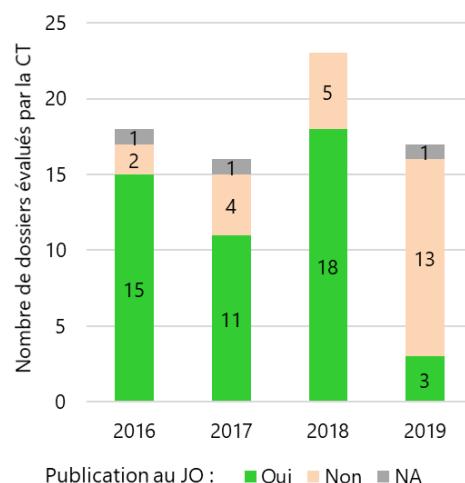


Figure 27 - Publication au JO (au 02/03/2020) des spécialités évaluées par la CT durant la période d'analyse

### **3.2 Retour d'expérience d'un centre hospitalier universitaire sur la gestion des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation et en post-autorisation temporaire d'utilisation**

La gestion des spécialités sous ATU représente un défi pour les acteurs hospitaliers comme le montre la Figure 28. Les différents points de cette figure seront repris dans les paragraphes suivants. Les retours d'expérience présentés ci-après sont celles du CHU de Rouen : certains enjeux et défis sont communs à tous les établissements de santé, la façon de les relever est propre à chacun d'entre eux.



Figure 28 - Enjeux et défis des médicaments sous ATU pour les acteurs hospitaliers

#### ***3.2.1 Demande d'accès à un traitement sous autorisation temporaire d'utilisation***

Pour rappel, la demande d'accès à un traitement sous ATU dépend de la nature même de cette dernière, notamment en termes de destinataire et de durée de validité de l'accord obtenu.

Avant décembre 2019, le médecin remplissait manuellement un formulaire Cerfa identique à tous les médicaments sous ATUn avec la possibilité de justifier la demande par un texte libre. Ce formulaire était transmis par télécopie à l'ANSM après validation de la demande par la PUI.

L'ANSM a décidé de moderniser et sécuriser le circuit des ATUn. Le système de formulaire Cerfa et de télécopie a été abandonné et remplacé par la plateforme informatique e-saturne.

L'ouverture de cette plateforme s'est faite quelques mois après la mise en place d'un référentiel des spécialités sous ATUn et de critères d'octroi (37).

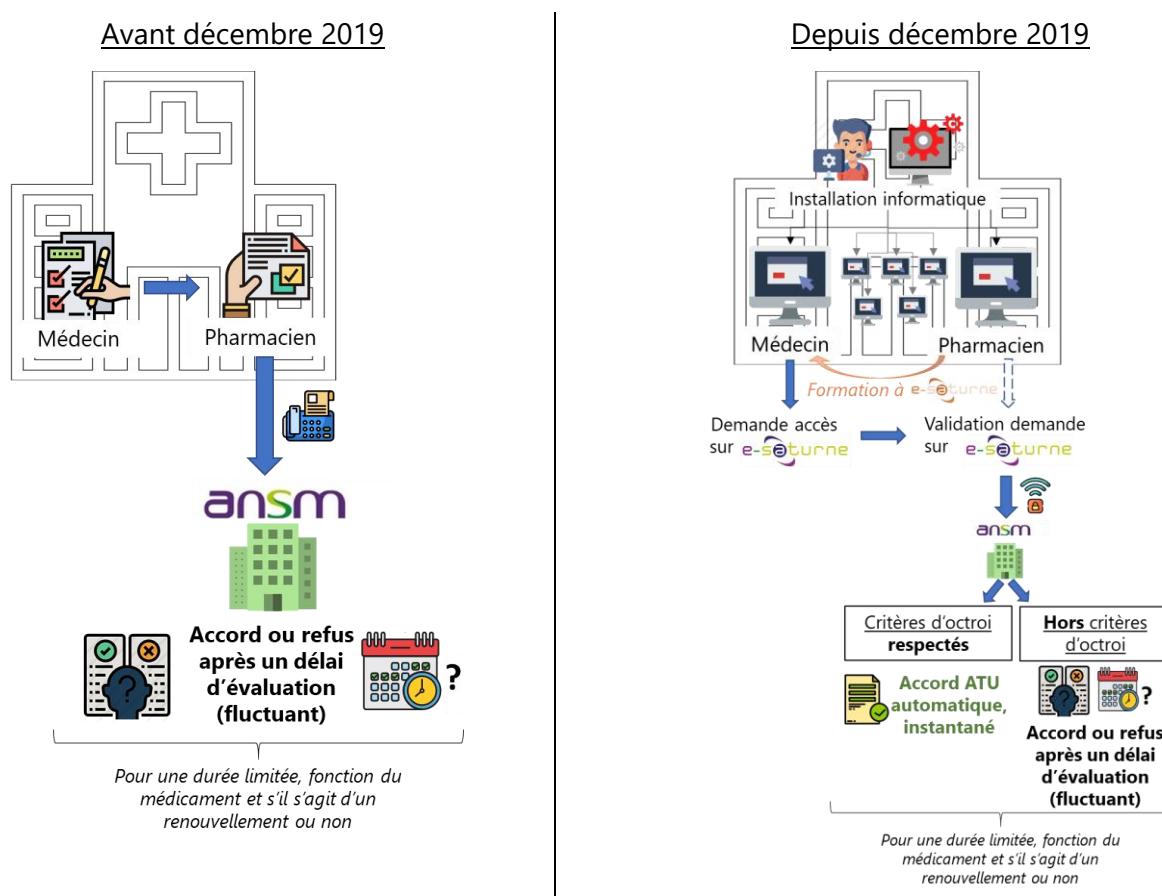


Figure 29 - Changement du mode de demande d'accès à un médicament sous ATUn

La Figure 29 résume les étapes successives nécessaires à l'obtention d'un accord d'accès à un médicament sous ATUn avec l'ancien système par télécopie (mis en œuvre jusqu'en décembre 2019), et avec le nouveau système de la plateforme e-saturne.

Il est à noter que ce processus est nécessaire également pour les renouvellements d'accord, car comme précisé en début de manuscrit, les accords sont valables pour une durée limitée à un an maximum.

L'accès à la plateforme e-saturne est subordonné à l'utilisation d'une carte « professionnel de santé » (détenue par les médecins et pharmaciens théssés) et à l'installation de plugins informatiques.

De plus, cela a nécessité une formation des médecins prescripteurs. Au CHU de Rouen, la formation a été gérée par les pharmaciens et l'interne du secteur « Rétrocessions et médicaments à statut particulier », et s'est réalisée par téléphone ou lors d'un rendez-vous.

L'obtention d'un accord via e-saturne est instantané dès la transmission de la demande par le pharmacien hospitalier lorsque la prescription respecte les critères d'octroi de la spécialité.

Enfin, grâce à la plateforme e-saturne, un accord obtenu dans un premier établissement de santé peut être récupéré par un deuxième établissement lorsqu'un patient est transféré (hospitalisation) ou qu'il souhaite changer de PUI dispensatrice dans le cas de la rétrocension.

### ***3.2.2 La gestion de l'approvisionnement des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation***

Dans le cas des médicaments sous ATU, la mise sous traitement d'un patient n'est possible que si un accord a été obtenu (par l'ANSM ou par le laboratoire). De ce fait, la commande d'un médicament sous ATU doit être accompagnée de ce dernier, et celle d'un médicament sous ATUc du numéro du patient dans la cohorte.

C'est pour cela que l'instauration de ce type de traitement n'est pas immédiate et nécessite un délai afin de s'approvisionner.

Les délais d'approvisionnement peuvent être plus ou moins longs selon la nationalité du laboratoire exploitant, et si un stock de médicaments est présent en France ou non.

Il est donc essentiel pour la PUI de prendre en compte ces délais et de suivre de près les stocks en médicaments sous ATU car aucun « surstockage » n'est possible.

Il est à noter l'existence de plusieurs ATU dites « d'urgence » qui ne répondent pas aux mêmes règles d'approvisionnement que les autres ATU et ATUc. Ces médicaments peuvent être des antidotes (comme le LEGALON-SIL® (silibinine) utilisé en cas d'intoxication à certains champignons), ou de recours urgent et d'utilisation peu fréquente (comme la spécialité MALACEF® (artesunate) indiqué dans l'accès grave de paludisme à *Plasmodium falciparum*). Attendre la réception du traitement suite à une demande d'accès n'est pas envisageable ; la détention d'un stock d'urgence peut être demandée par les établissements de santé auprès de l'ANSM afin de permettre la prise en charge rapide des patients en situation d'urgence. La vérification du respect des critères d'octroi décrits dans le référentiel (16) est réalisée avant la dispensation, et la demande sur e-saturne est envoyée *a posteriori*.

### ***3.2.3 Les défis de la dispensation des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation***

Les médicaments sous ATU sont dispensés par la PUI, que le patient soit hospitalisé ou ambulatoire. Dans le deuxième cas, le mode de dispensation est la rétrocession hospitalière. Ce mode particulier de dispensation, qui n'est pas propre aux médicaments sous ATU, nécessite une bonne information des médecins et des patients.

Une information claire doit être faite au patient concernant le statut du médicament (prise en charge dérogatoire et temporaire) et son mode de dispensation.

Selon le maillage des établissements de santé en France, certaines zones peuvent être éloignées d'un établissement de santé réalisant l'activité de rétrocession, demandant aux patients d'être acteurs de leur santé et de s'organiser. Le médecin doit bien être au fait que l'approvisionnement en traitement n'est possible que patient par patient, et qu'une instauration ne peut être faite juste après l'obtention de l'accord.

L'autre difficulté de ce type de médicaments au statut particulier est qu'ils ne possèdent pas toujours de RCP ni de notice ou de conditionnement en français. Cela est surtout valable pour les ATUn, plus précoce dans l'accès au marché que les ATUc qui ont bien souvent un RCP et un conditionnement qui est quasiment celui prévu pour la commercialisation.

### ***3.2.4 Le recueil de données en période d'autorisation temporaire d'utilisation***

Comme évoqué précédemment, le recueil de données en période d'ATU est possible *via* le PUT. Ce PUT contient notamment les fiches de suivi que le médecin doit compléter et le pharmacien contre-signer avant transmission au laboratoire. Autrement dit, les informations d'efficacité et de tolérance qui seront présentes dans le dossier de demande de remboursement adressé à la HAS proviennent de ce PUT, lorsque les médicaments en possèdent un.

Selon la spécialité, les fiches de suivi sont à compléter mensuellement, trimestriellement ou annuellement. Des données d'efficacité et de tolérance sont toujours demandées. En pratique, les modalités de remplissage ne sont pas optimales. Certains laboratoires font des rappels aux médecins et pharmaciens afin qu'elles soient complétées.

De plus, *via* le remplissage de la demande e-saturne, le médecin renseigne un certain nombre de données telles que l'âge et le sexe du patient, l'indication du médicament, les médicaments concomitants prescrits dans le cadre de la pathologie ainsi que l'efficacité et la tolérance du traitement (texte libre). A la différence des PUT où le remplissage n'est pas toujours réalisé, ces données recueillies par l'ANSM sont systématiques et plus facilement exploitables maintenant qu'une plateforme informatique est mise en place.

### **3.2.5 Période dite de « post-autorisation temporaire d'utilisation » : de nouveaux défis avec la codification à l'indication**

Au moment du passage en post-ATU, les obligations réglementaires et la gestion inhérentes à ces médicaments au statut particulier diminuent : il n'est plus nécessaire d'obtenir un accord préalable à l'utilisation de la spécialité et des commandes peuvent être passées afin de créer un stock.

De plus, un RCP avec la totalité des informations concernant la spécialité est disponible du fait d'une AMM valide, le conditionnement est finalisé (mentions et notice d'information en français). En revanche, le recueil de données n'est plus formalisé comme avec le PUT.

Cependant, l'usage des médicaments en post-ATU s'est récemment complexifié pour les hospitaliers avec la nécessité de faire remonter les indications des médicaments en ATU et post-ATU afin d'être pris en charge.

Un contrôle plus appuyé des prescriptions de médicaments en post-ATU a donc été mis en place et cela a nécessité une nouvelle organisation pour améliorer la communication entre prescripteurs et pharmaciens afin de faciliter la transmission de cette nouvelle donnée qu'est l'indication.

En pratique, au CHU de Rouen, des fiches de recueil d'indications ont été mises en place et devaient accompagner toute prescription de médicaments en post-ATU rétrocédables<sup>10</sup>.

Ce nouveau mode de fonctionnement a été diffusé aux prescripteurs via la commission médicale d'établissement (CME) et par courriel.

Avant chaque dispensation (que ce soit pour un patient hospitalisé ou un patient ambulatoire), le secteur « Rétrocessions et médicaments à statut particulier » vérifie l'indication choisie par le prescripteur et la trace dans la fiche patient afin qu'elle puisse être remontée par le Département de l'information médicale pour le remboursement.

---

<sup>10</sup> Ces fiches n'ont pas été mises en place pour les médicaments en post-ATU réservés à l'usage hospitalier car la vérification de l'indication est plus facile (dossier patient, contact direct avec le médecin prescripteur) et sont principalement des chimiothérapies intra-veineuses faisant l'objet d'une validation pharmaceutique avant préparation par la pharmacotechnie.

La grande majorité des prescriptions respectait les indications prises en charge au titre du post-ATU. Dans quelques rares cas, l'indication « restreinte » prise en charge n'était pas respectée et impliquait donc que le coût du traitement resterait à la charge de l'établissement. Lorsqu'un médicament onéreux était concerné, son utilisation faisait l'objet d'une validation par les membres de la commission des médicaments et dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) et le vice-président de la CME.

Enfin, la récupération de l'indication est plus complexe lorsque la prescription émane d'un autre centre hospitalier ou d'un médecin de ville, nécessitant une coopération entre les PUI afin d'obtenir l'information.

## 4. Discussion

Les résultats présentés sont sources de remarques et questionnements et sont discutés dans les paragraphes qui suivent.

### 4.1 Discussion autour des choix méthodologiques réalisés

La période d'étude sur les quatre dernières années a permis d'analyser un nombre plus important de dossiers (notamment « ATU »), un déséquilibre naturel et inhérent à un accès précoce réservé à un certain type de médicaments (présumés innovants, répondant à un besoin médical mal voire non couvert, ...) existant entre les médicaments préalablement sous ATU et ceux n'ayant pas fait l'objet d'une ATU.

Plusieurs choix méthodologiques de simplification de la base de données initiale ont été réalisés et sont exposés dans la partie Matériel et Méthodes page 66.

Dans ce panel important de plus de 200 dossiers, l'étendue des valeurs de plusieurs variables était très importante avec des valeurs extrêmes retrouvées. C'est notamment le cas de la durée des périodes entre la VA et l'AMM, et des périodes d'ATU et de post-ATU, visibles par une moyenne bien supérieure à la médiane.

De ce fait, l'expression en médiane, en indiquant le maximum retrouvé permettait d'être plus informatif qu'une moyenne seule. Dans certains cas où cela paraissait intéressant devant l'écart existant entre la majorité des valeurs et quelques cas isolés, la représentation en « *box plot* » a permis de mettre en évidence ces valeurs extrêmes, et de refaire les calculs en les retirant.

Les résultats obtenus à partir de l'étude rétrospective sont descriptifs, aucun test statistique n'a été réalisé.

Le délai d'instruction par la HAS a été exprimé de différentes façons, les dossiers « ATU » ayant été à chaque fois séparés des dossiers « Hors ATU ». Un test statistique de comparaison de moyennes par exemple aurait certes permis de mieux comparer ces deux groupes entre eux, mais la problématique de départ n'était pas celle-ci ; l'objectif était d'évaluer la durée de l'intervention de la HAS par rapport au délai réglementaire fixé à 180 jours (allant de l'AMM au JO), et d'analyser des événements pouvant l'influencer afin de mieux comprendre sa composition.

De plus, au vu des petits effectifs de dossiers retrouvés dans les calculs de délais d'instruction « partiels », (le sous-groupe des dossiers « ATU » avec pré-dépôt avait un effectif de 13, ce qui est très faible), les statistiques descriptives étaient plus appropriées.

Si des tests statistiques étaient envisagés dans le cadre d'un autre travail, il serait nécessaire de prendre en compte les facteurs influençant extérieurs que sont notamment les changements d'organisation du SEM et de la CT: modification des missions de la commission, changement des modalités de suspension en cas d'audition fin 2018, changement de l'organisation des auditions, création de créneaux prioritaires pour certaines PIC (traitements destinés à la population pédiatrique et « ATU » notamment) à partir de fin 2019, ....

Concernant la disponibilité de données cliniques recueillies pendant la période d'ATU pour l'évaluation médico-scientifique par la CT, séparer les dossiers en fonction de la présence ou non d'un PUT était le choix méthodologique de départ. Le corollaire est l'existence de petits effectifs (effectif du groupe des ATU avec PUT s'élevait à 2).

La réalisation de ce même type d'étude sur une plus longue période permettrait peut-être d'obtenir des effectifs plus importants rendant plus robustes les résultats obtenus.

## 4.2 Que nous apprend l'échantillon étudié ?

L'échantillon analysé était composé de l'ensemble des dossiers de demande d'inscription instruits par la HAS en procédure complète entre 2016 et 2019.

La « grande famille des ATU » est diversifiée : certains membres représentaient une innovation thérapeutique notamment par leur mécanisme d'action et par le bouleversement qu'ils entraînaient dans la prise en charge des patients (thérapies géniques avec KYMRIAH® (tisagenlecleucel) et YESCARTA® (axicabtagène ciloleucel)). D'autres avaient pour objectif de couvrir un besoin médical mal voire non couvert dans une population cible restreinte (comme le CYSTADROPS® (mercaptamine) dans la cystinose, ou LAMZEDE® (velmanase alfa) dans l'alpha-mannosidose). Enfin, certaines spécialités ne représentaient pas une innovation thérapeutique en tant que tel car les principes actifs étaient connus, mais leur forme galénique leur conférait une réponse à un besoin médical mal couvert dans certaines sous-populations telles que celle des enfants ou des sujets âgés (AMGLIDIA® (glibenclamide) en suspension buvable dans le diabète sucré de l'enfant ou NOYADA® (captopril) en suspension buvable pour les patients ne pouvant avaler les comprimés dans diverses pathologies cardiaques).

La connaissance du type d'ATU octroyée ainsi que les dates d'octroi et de fin de prise en charge au titre de l'ATU pour chaque spécialité était très importante dans le cadre de ce travail. Alors que la majorité de ces données ont été extraites du site internet de l'ANSM, il est à noter que le type d'ATU a parfois été codé par rapport à l'avis de la CT, le « tableau dispositif pérenne » ou le « tableau de vie des ATU », document interne au CHU de Rouen, lorsque l'information ne pouvait être trouvée sur le site de l'ANSM.

Par exemple, la spécialité IASOTOC® (Gallium (<sup>68</sup>Ga) édotréotide) a été sous ATUn. Cette information a été retrouvée sur l'avis de la HAS, mais n'a pas été retrouvée sur le site de l'ANSM.

Une autre interrogation qui subsiste est le statut de la spécialité AMGLIDIA® (glibenclamide). Evaluée en février 2019 par la CT, elle est toujours sur la liste des ATUn en cours sur le site de l'ANSM, et elle n'est pas présente sur la liste du dispositif pérenne post-ATU.

L'obtention du statut ATU n'est pas synonyme de « traitement de rupture » ou d'innovation thérapeutique (nouveaux principes actifs, nouveaux mécanismes d'action) et ne présage pas forcément un SMR important et une ASMR modérée à majeure ; l'obtention du statut et l'avis rendu par la CT ne sont pas co-dépendants, et ne correspondent pas à la même échelle, individuelle et collective respectivement.

En revanche, le fait que les médicaments ayant fait l'objet d'une ATU reçoivent plus souvent un SMR important et la présence d'une ASMR signent, pour ceux concernés, que la CT a reconnu une réponse à un besoin médical mal voire non couvert.

### **4.3 Que nous apprennent les délais d'instruction ?**

En préambule de ce travail, il a été rappelé que le délai réglementaire séparant l'AMM de la publication au JO des modalités de prise en charge d'un médicament remboursable devait être de 180 jours. Ce délai intègre à la fois la phase d'évaluation par la CT et la phase de la négociation du prix avec le CEPS lorsque celle-ci est applicable. L'étude rétrospective a retrouvé des délais plus longs.

L'analyse des délais d'instruction par la HAS dans l'échantillon analysé a retrouvé des délais moyens allant de 146 jours (dossiers « ATU ») à 174 jours (dossiers « Hors ATU »), temps de suspension compris, et de 200 jours en « temps réel », quelle que soit la nature du dossier (« ATU » ou « Hors ATU »).

L'observation de plusieurs événements en cours d'instruction pouvant influencer les délais a identifié l'impact qui semble non négligeable du pré-dépôt : un gain de 23 et 40 jours en moyenne a été retrouvé, mais ces résultats se fondent sur un petit effectif de dossiers (13 dossiers « ATU » et 24 dossiers « Hors ATU »), le dispositif de pré-dépôt étant, sur la période de l'étude, peu utilisé par les laboratoires.

Une analyse sur un plus grand nombre de dossiers, prenant en compte l'année 2020 durant laquelle le dispositif a fait l'objet d'une promotion plus appuyée de la part de la HAS, serait intéressante afin à mener.

Une réflexion a été mise en place au sein du SEM et de la CT afin d'améliorer ces délais.

Il est important de garder à l'esprit que le nombre de séances de CT par an reste stable sur la période d'étude. Le temps consacré aux dossiers d'inscription de médicaments ayant fait l'objet d'une ATU, ou ceux présumés innovants est au cœur des préoccupations, afin que ces dossiers soient priorisés et évalués dans les meilleurs délais. Des créneaux spécifiques concernant notamment ce type de médicaments été mis en place depuis la fin de l'année 2019.

Cependant, d'autres facteurs doivent être pris en compte. D'une part, certaines missions de la CT restent les mêmes : l'évaluation des génériques et biosimilaires est toujours d'actualité, et même s'ils sont évalués en procédure simplifiée (normalement, l'adoption ne nécessite pas une deuxième séance de CT après examen), cela participe à occuper des créneaux de séance ; de même, la commission a répété sa volonté de réévaluer les médicaments au regard de nouvelles données apportées par le laboratoire (études post-inscription) et de faire un suivi plus important de ces dossiers.

D'autre part, de nouvelles missions s'ajoutent avec la prise en charge dérogatoire temporaire (sur la base des 5 critères d'éligibilité) et l'évaluation des RTU. De plus, des réévaluations de médicaments ou de classes thérapeutiques sont enclenchées.

De même, le changement d'organisation des auditions risque d'avoir un impact. En effet, alors que jusqu'à fin 2018, une suspension des délais était instaurée entre l'envoi de l'avis adopté et la date d'audition car correspondant à une période durant laquelle le SEM ou la CT n'intervenaient pas sur les dossiers. Aucune suspension n'est maintenant appliquée, un délai de 45 jours maximum étant appliqué. Sur l'échantillon analysé, les durées de suspension pour cause d'audition étaient respectivement de 66 et 82 jours pour les dossiers « ATU » et « Hors ATU ».

Il sera intéressant de voir sur l'année 2020 et les suivantes comment cette période fixée à 45 jours maximum fait varier le délai total, « en temps réel » (de date à date) de l'intervention de la HAS.

En prenant un peu plus de recul et en mettant en perspective le délai d'instruction de la HAS par rapport au processus complet d'accès au marché allant de l'AMM à la publication au JO, plusieurs éléments sont à relever.

En médiane, la durée du processus complet est de 448 jours pour les dossiers « ATU », et 330 jours pour les dossiers « Hors ATU » (cf. Figure 22). La période d'intervention de la HAS représente en médiane respectivement 38% et 48% de la durée totale du processus pour les dossiers « ATU » et « Hors ATU », et la période [Clôture-JO] représente respectivement en médiane 55% et 28%.

En retirant les valeurs extrêmes, la durée de la période [Clôture-JO] est presque deux fois plus longue pour les dossiers « ATU » que « Hors ATU » (241 *versus* 126 jours). Cela met en évidence que l'étape de négociation du prix est plus longue, les enjeux économiques pour les laboratoires étant importants. En effet, pour rappel, un système de remboursement de la différence entre le prix pratiqué en période d'ATU et de post-ATU et le prix fixé, lorsque le premier est supérieur, est mis en place.

De plus, il est intéressant de noter qu'une différence importante entre dossiers « ATU » et dossiers « Hors ATU » existe pendant la période [AMM – VA]. La durée est de 32 jours en médiane pour les dossiers « ATU » et de 76 jours en médiane pour les dossiers « Hors ATU ». La moyenne du deuxième groupe est très élevée avec un délai de 259 jours. Cela signe la présence de nombreuses valeurs extrêmes faisant augmenter la moyenne, et peut s'expliquer par le fait qu'un certain nombre de spécialités ont une AMM ancienne, avec une demande de remboursement sur l'une des listes d'inscription (notamment celle des assurés sociaux donc la ville) qui s'est faite que plus tardivement.

C'est notamment le cas de la spécialité CHAMPIX® (varénicline), qui a eu son AMM en 2006 et un avis rendu par la CT en 2007 concernant la liste des collectivités. De 2007 à 2017 (année à laquelle le dossier CHAMPIX® a été instruit), la spécialité n'était pas remboursée en ville. Ce délai de quasiment 11 ans (entre 2006 et 2017), constituant une valeur extrême dans l'échantillon, impacte la valeur de la moyenne. Concernant les dossiers « ATU », ce genre de chiffre n'est pas retrouvé, la demande de remboursement fait suite à l'obtention de l'AMM dans un délai d'un mois environ dans la grande majorité des cas.

L'amélioration des délais doit se faire à plusieurs niveaux, celui de la HAS, mais aussi celui du CEPS et du ministère de la santé. Cela était hors champ du cadre de ce travail, mais il serait intéressant de pousser la réflexion en regardant les spécialités qui ont fait l'objet de l'intervention du CEPS. Cela nécessiterait d'analyser de plus près les publications au JO afin de vérifier la nature des listes sur lesquels les médicaments ont été effectivement inscrits<sup>11</sup>.

#### **4.4 Que nous apprend le niveau de présence des données d'autorisation temporaire d'utilisation dans les avis rendus par la commission de la transparence ?**

La période d'ATU peut être une source intéressante de données d'utilisation, en complément des données issues des essais cliniques, certes plus robustes d'un point de vue méthodologique, mais aussi provenant d'une population plus homogène et moins représentative de celle ciblée après la mise à disposition effective du médicament.

La question de la disponibilité de ce type de données d'efficacité et de tolérance a été décrit comme un axe de travail par l'ANSM (22), et la HAS insiste sur sa volonté d'en être destinataire dans sa doctrine (11).

Les résultats présentés dans le Tableau 13 mettent en évidence un manque de disponibilité des données ATU lors de l'évaluation médico-scientifique par la HAS.

Il a été fait le choix de présenter les résultats en tenant compte de la nature même de l'ATU et de la présence ou non d'un PUT. Cela vient du fait que la présence d'un PUT influence la disponibilité de données d'ATU car, pour rappel, cela nécessite le remplissage de fiches de suivi comprenant des données d'efficacité et de tolérance pour assurer la suite du traitement. Malgré la faiblesse des effectifs de certains sous-groupes, les résultats semblent montrer un impact positif du PUT sur la présence de données.

L'autre paramètre à prendre en compte, et qui influe grandement la disponibilité des données en période d'ATU, est le raccourcissement progressif de cette période.

---

<sup>11</sup> Pour rappel, le CEPS intervient pour la négociation du prix dans le cas d'une inscription sur la liste des assurés sociaux ou d'une inscription sur la liste en sus (milieu hospitalier).

En effet, la durée effective durant laquelle les laboratoires peuvent récolter des données est de l'ordre de 311 jours en moyenne et 136 jours en médiane en prenant comme bornes l'octroi de l'ATUc et le dépôt du dossier à la HAS (cf. Tableau 14). En prenant une estimation minorée (à savoir de l'octroi de l'ATUc à l'obtention de l'AMM), cette période était de 261 jours en moyenne, et 85 jours en médiane. Sachant qu'en pratique, un délai pouvant être de l'ordre d'un à 3 mois, existe entre l'obtention de l'ATUc et la mise en place réelle de l'ATUc, cette période d'ATU est, dans de nombreux cas, finalement courte, et ne permet pas un recul important sur les données qui pourraient en être extraites.

De plus, avant que les résultats recueillies *via* le PUT puissent être transmis à la HAS, une validation préalable des données est faite par l'ANSM. Ce délai n'est pas évaluable mais est à prendre en compte d'autant plus lorsque la période entre l'octroi de l'ATUc et le dépôt est déjà court.

Au vu de cet élément de discussion, il est légitime de s'interroger sur la mise à profit de la période de post-ATU afin de recueillir des données complémentaires. En effet, avec une période d'ATU qui tend à se réduire, et un délai de mise à disposition effective qui ne diminue pas, la période de post-ATU s'allonge. Cela peut s'expliquer en partie par la négociation du prix avec le CEPS, lorsque cela est applicable, qui peut être longue dans certains cas.

Pour rappel, sur l'échantillon de dossiers analysés, la période de post-ATU est 3 fois plus longue que la période d'ATU en médiane (9 mois de plus en moyenne).

Le recueil de données durant cette période n'est pas formalisé comme cela est le cas pour la période d'ATU avec les PUT.

Il est à noter que dans certains cas, des données post-ATU ont été fournies lors de l'évaluation par la HAS ; c'est le cas de KYMRIAH® (tisagenlecleucel) et YESCARTA® (axicabtagène ciloleucel).

Au moment de leur demande d'inscription, les médicaments ont déjà commencé à être disponibles au titre du post-ATU. De ce fait, le recueil de ces données n'est pas toujours réalisable pour le dépôt de dossier auprès de la HAS dans le cadre de l'inscription, mais peuvent être utiles pour de futures réévaluations. La CT est d'ailleurs demandeuse de ce type de données comme cela a été fait pour 5 dossiers (cf. paragraphe 3.1.3.3 page 100).

Ainsi, formaliser le recueil de données en post-ATU est un réel enjeu afin d'étayer, au cours des réévaluations, les données provenant des essais cliniques avec des données d'utilisation sur une population plus large.

#### **4.5 Que nous apprend le devenir des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation ?**

Dans ce travail, une attention particulière a été portée sur le devenir des médicaments préalablement sous ATU et évalués par la HAS en vue de leur inscription, notamment durant leur période de post-ATU.

Comme indiqué dans la Figure 27, 24 dossiers (34%) n'ont pas encore fait l'objet d'une publication au JO parmi lesquels 6 ont reçu un avis favorable au remboursement il y a plus de deux ans. Cela signe une nouvelle fois la complexité de l'étape de négociations économiques ministérielles faisant intervenir le CEPS.

L'une des difficultés a été de comprendre ce que certains médicaments étaient devenus après leur évaluation par la HAS. Les données réglementaires telles que l'inscription au dispositif pérenne (dispositif post-ATU) ont été recueillies à partir du site du ministère de la santé ; cette liste est mise à jour mensuellement, rendant impossible l'accès aux anciennes versions. De ce fait, l'obtention des dates d'entrée et de sortie du dispositif pérenne n'était pas évidente, surtout pour les médicaments évalués en 2016 et 2017 par la HAS.

Le « tableau de vie des ATU », document interne au CHU de Rouen, et l'enregistrement des listes précédentes de dispositif pérenne par le secteur « Rétrocessions et médicaments à statut particulier » du CHU, ont permis de récolter des données complémentaires, sans pouvoir atteindre l'exhaustivité.

La spécialité DESCovy® (emtricitabine/ténofovir alafenamide) indiquée dans le traitement des patients atteints du VIH, a fait l'objet d'une ATU et n'a pas figuré sur la liste du dispositif pérenne pour les poursuites de traitement.

Un autre cas particulier concerne les médicaments préalablement sous ATU ayant reçu un SMR insuffisant dans l'ensemble de leur indication AMM. Leur publication au JO n'est donc jamais effective, et leur prise en charge de façon « pérenne » impossible.

Par exemple, la spécialité RAXONE® (idébénone) qui a fait l'objet d'ATU et d'une ATUc, a reçu un SMR insuffisant dans l'ensemble de son AMM en mars 2016 (43). Une dépêche APMNews en date du 10/12/2019 (44) informe que le laboratoire titulaire de l'AMM a fait une requête auprès du Conseil d'état réclamant la prise en charge de la spécialité suite au refus d'inscription, ce dernier la rejetait. Cette spécialité est toujours prise en charge au titre du post-ATU (version au 1<sup>er</sup> mars 2020 du tableau de dispositif pérenne) depuis le 01/11/2015.

De plus, il est légitime de s'interroger sur la mise à disposition depuis plusieurs années de certaines ATUc sans qu'une demande d'AMM ait été validée.

La spécialité QIZENDAY® (biotine), sous ATUc depuis juin 2016, n'est plus prise en charge par l'assurance maladie du fait d'un délai dépassé pour le dépôt de l'AMM (pour rappel, le laboratoire exploitant avait retiré sa demande d'AMM en décembre 2017 et n'en avait pas représenté une). Cette spécialité fait l'objet actuellement d'une fourniture gratuite aux hôpitaux pour les patients déjà traités (pas d'instauration autorisée).

A l'inverse, des spécialités telles qu'OSPOLOT® (sultiame) sont sous ATUc depuis mars 2015, et sont toujours pris en charge. Même s'il est rappelé dans le décret n°2017-707 du 02 mai 2017 (17) qu'un délai d'un an maximum doit s'écouler entre l'ATUc et la demande d'AMM, cet exemple n'est pas isolé et il est légitime de se demander quand une mise à disposition effective sera envisagée pour les patients, en rappelant que le statut d'ATU est censé être temporaire.

Enfin, il est important de rappeler que l'inscription sur la liste en sus par le ministère de la santé dépend notamment du SMR (qui doit être important), de l'ASMR et de l'existence ou non de CCP. Pour autant, la question de l'inscription sur la liste en sus ne fait pas partie du raisonnement des membres de la CT lors de leur évaluation scientifique et de leur vote.

Les conditions d'inscription de la liste en sus, qui n'était pas l'objet de ce travail, fait aujourd'hui débat comme en témoigne la dépêche APMNews du 27/01/2020 intitulé « Liste en sus : la HAS appelle à trouver une solution pour les médicaments refusés malgré un SMR suffisant » (45).

C'est ainsi que la spécialité QARZIBA® (dinutuximab), préalablement sous ATUn, indiquée dans le traitement du neuroblastome, a reçu un SMR important et une ASMR IV dans une partie de son indication et a été inscrite sur la liste des collectivités le 5 octobre 2018. Devant sa non-inscription sur la liste en sus, le ministère de la santé a mis en place un financement dérogatoire dans un cadre d'usage restreint afin de permettre son accès aux établissements de santé (sans cette enveloppe, l'achat de ce traitement serait à la charge de ce dernier sans prise en charge par l'assurance maladie) (46).

## **4.6 Que nous apprend le retour d'expérience d'un centre hospitalier universitaire ?**

### ***4.6.1 E-saturne : un outil qui reste encore à apprivoiser***

Comme évoqué dans le paragraphe 3.2.1 page 104, la plateforme e-saturne a changé les habitudes des acteurs hospitaliers. Cette nouvelle organisation des demandes d'ATUn a nécessité que les établissements de santé se mettent en ordre de marche.

Tout d'abord d'un point de vue informatique et matériel, l'ancien système par formulaire papier et télécopie ne requérait pas beaucoup d'équipement. L'accès à la plateforme e-saturne a nécessité l'intervention du service informatique des établissements de santé sur l'ensemble des postes informatiques concernés (installation de plugins). De plus, des lecteurs de carte « professionnel de santé » sont obligatoires pour pouvoir se connecter. Certains établissements ont dû en faire l'acquisition afin de pouvoir continuer à saisir des demandes d'accès, et de renouveler les accords arrivés à expiration.

De plus, même si la plateforme e-saturne a été conçue afin d'être le plus facilement utilisable et le plus intuitif possible, avec plusieurs mois de recul et l'évolution progressive de la plateforme, il est à noter que la gestion de l'outil informatique par les médecins prescripteurs n'est pas encore optimale et nécessite l'intervention de l'équipe pharmaceutique pour aider au bon déroulé du processus.

Le principal avantage de cette plateforme est l'obtention d'un accord de façon instantané en cas de respect des critères d'octroi. Avec l'ancien système de télécopie, le principe des critères d'octroi n'existe pas et l'ensemble des demandes était analysé par l'ANSM avec un délai pouvant être fluctuant, de 24h à plusieurs jours même lorsqu'il s'agissait d'un renouvellement.

La plateforme e-saturne et la mise en place de critères d'octroi ont comme deuxième avantage une meilleure lisibilité et prédition sur la décision qui sera rendue par l'ANSM, surtout lorsque les critères d'octroi sont respectés.

#### ***4.6.2 L'approvisionnement en médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation et en post-autorisation temporaire d'utilisation***

Malgré l'obtention d'un accord instantané pour un médicament sous ATUn respectant les critères d'octroi, l'instauration chez un nouveau patient devra attendre l'approvisionnement initial. En pratique, cet élément est à rappeler aux médecins prescripteurs qui souhaiteraient démarrer le traitement dès l'obtention de l'accord.

Il paraissait intéressant d'évoquer un cas particulier récent qui est celui de la spécialité TRIKAFTA® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) dont le critère d'octroi est le traitement de la mucoviscidose grave engageant le pronostic vital. L'accord octroyé par l'ANSM n'a pas suffi pour accéder au traitement. Le laboratoire exploitant a demandé aux médecins de saisir un grand nombre de données médicales (sévérité de la maladie évaluée par des tests cliniques, antécédents, type de mutation, ...) sur une plateforme informatique afin de valider ou non l'accès au traitement.

Cela a nécessité une coopération médecin-pharmacien importante car ce dernier n'avait, au départ, pas d'accès à la plateforme afin de gérer l'approvisionnement.

Un long délai a eu lieu, de l'ordre de plusieurs mois, entre l'obtention de l'accord par l'ANSM et la mise sous traitement des patients, dans un contexte où il était souhaitable qu'elle soit la plus rapide possible. A ce jour, tous les patients pour lesquels un accord de l'ANSM a été obtenu n'ont pas encore pu être traités.

La gestion de l'approvisionnement en médicaments en post-ATU revêt une autre difficulté, celle du stock fait par un établissement de santé. Un juste-milieu doit être trouvé car la publication au JO peut arriver à tout moment, et le mode de dispensation peut souvent s'en trouver changé. Un stock trop faible rendrait difficile une instauration rapide chez un nouveau et l'assurance de la continuité de traitement pour les autres, et un sur-stock serait pénalisant pour l'établissement, surtout dans le cas des médicaments destinés aux officine de ville (sauf pour les traitements double circuit). En effet, les PUI sont autorisées à rétrocéder ces derniers pendant une courte période de 4 jours, après quoi les seules consommations de traitement seront celles de l'hospitalisation.

#### ***4.6.3 Des outils mis en place pour faciliter et sécuriser la dispensation des médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation***

Les deux principaux enjeux de la dispensation de ce type de traitement est la bonne information du prescripteur et du patient. Des outils doivent être mis à disposition des acteurs hospitaliers afin de faciliter et sécuriser la dispensation des médicaments sous ATU.

Au sein de l'ex région Haute-Normandie, une carte régionale a été réalisée par l'Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMéDIT) faisant figurer l'ensemble des établissements de santé réalisant l'activité de rétrocéSSION (47). Au CHU, elle est remise par la PUI aux médecins lors de la formation à e-saturne, et aux patients lorsque leur lieu d'habitation est éloigné du CHU.

La connaissance du maillage régional est essentielle afin que le médecin prescripteur puisse guider le patient vers un établissement de santé plus proche du domicile que le CHU lorsque cela est possible, et diriger sa demande d'ATU vers la PUI qui réalisera la rétrocéSSION lorsque ce n'est pas celle du CHU.

Les préparateurs en pharmacie qui sont au contact quotidien des patients, ont besoin d'outils d'aide à la dispensation en l'absence d'un RCP ou d'informations résumées sur les bases de données médicamenteuses. Des fiches conseils « professionnels de santé » et « patients » ont été rédigés par les OMéDIT mais ne couvrent pas toutes les spécialités concernées.

Au CHU de Rouen, des fiches de synthèse sont rédigées, pour l'ensemble des médicaments sous ATU, par les pharmaciens avec l'ensemble des informations nécessaires à la dispensation : posologie et conseils de prise, principaux effets indésirables, conditions de stockage, ... Plusieurs sources sont utilisées comme le RCP étranger, la brochure investigateur, les documents fournis par le laboratoire, ...

#### ***4.6.4 La problématique du recueil de données en période d'autorisation temporaire d'utilisation à l'hôpital***

Le remplissage des PUT conditionne normalement la poursuite du traitement, mais dans les faits, comme rappelé dans le rapport du Sénat de juin 2018 (25) « la visibilité sur les résultats des données d'efficacité et de tolérance, dont le recueil est pourtant intangible à l'octroi d'une ATU, peut faire défaut ».

La problématique des PUT est prise au sérieux par l'ANSM qui prévoit, dans son programme de travail de 2019 (22) la mise en place d'un groupe de travail inter-agences (la HAS en faisant partie) pour refondre le cadre des PUT avec comme objectif global le « renforcement de l'exigence de la qualité et de la robustesse des données recueillies dans le cadre du suivi des patients traités dans le cadre du PUT ».

En pratique, le remplissage des PUT par les médecins n'est pas optimal. Le suivi des médicaments sous ATU est complexe pour les pharmaciens hospitaliers et les prescripteurs, laissant peu de temps disponible au recueil de données.

Il serait intéressant que les systèmes d'information (logiciels de prescription, de gestion pharmaceutique et de dossiers patients) soient plus inter-opérables et que la saisie puisse se faire en temps réel au moment de la consultation de suivi.

Cela constitue une piste de recherche intéressante afin d'assurer un recueil plus exhaustif des données d'efficacité et de tolérance en vie réelle.

Sans une modernisation du mode de saisie des données d'efficacité et de tolérance via les fiches de suivi, il apparaît difficile que cette activité gagne en exhaustivité.

Concernant les médicaments sous ATUn sans PUT, la saisie de demandes d'accès sur e-saturne permet à l'ANSM de colliger des données d'utilisation intéressantes de type nombre de patients par indication, posologie et événements indésirables.

La mise en place de la plateforme e-saturne permettra sans doute une meilleure exploitation des données par l'ANSM que par l'ancien système de télécopie.

Un retour aux établissements de santé serait également intéressant à mettre en place, surtout lorsque des spécialités sous ATUn concernent un grand nombre de patients, afin que les acteurs de santé puissent avoir une vision plus globale de leur efficacité et leur tolérance.

C'est notamment le cas de la spécialité STRATTERA® (atomexétine) utilisée dans les troubles de déficit de l'attention/hyperactivité chez plus de 50 patients au CHU de Rouen. Les médecins et pharmaciens seraient intéressés pour être destinataires d'un retour global en termes d'efficacité et de tolérance sur l'ensemble de leurs patients.

#### **4.7 Que nous apprennent les réformes actuelles s'ajoutant à ce paysage décrit ?**

Les dispositifs ATU et post-ATU sont actuellement en pleine mutation.

Certaines réformes avaient pour objectif d'élargir l'accès précoce et répondaient à un besoin exprimé par les professionnels de santé : c'est ainsi que les ATUc d'extension ont permis un accès précoce à des spécialités possédant déjà une AMM dans une ou plusieurs indications, les mettant à disposition de façon dérogatoire plusieurs mois avant ce qui aurait été possible avec l'accès de droit commun.

De même, la réglementation a évolué pour permettre un accès précoce pour des indications n'ayant pas fait l'objet d'ATU (procédure dérogatoire). Il est d'ailleurs légitime de s'interroger sur l'impact que cette réforme pourrait avoir. Elle constitue, dans un certain sens, une alternative possible aux dispositifs ATU et post-ATU, et il sera intéressant d'observer dans les mois et années qui arrivent, le niveau de recours à cette option, et la stratégie choisie par les laboratoires pour permettre un accès précoce à leurs traitements.

De plus, il est intéressant de réfléchir au fait que les médicaments ayant obtenu leur AMM après une ATU (sans passage par l'ATUc) ne peuvent bénéficier à de nouveaux patients en période de post-ATU. Cela pose une question de santé publique.

Les hypothèses peuvent être le fait que le statut d'ATU ne permet pas forcément de définir une cohorte de patients répondant à des critères communs comme c'est le cas pour l'ATUc et la demande d'accès ne se fait pas dans une indication bien précise (même si les critères d'octroi existent et offrent un cadre d'usage, ils ne doivent pas obligatoirement être respectés pour accéder au traitement). De plus, est-ce une façon d'inciter au passage en ATUc avant l'obtention de l'AMM lorsque cela est possible ?

A cela s'ajoute le fait que le nombre d'ATU octroyées reste important mais semble bénéficier à moins de patients. Dans la LFSS pour 2020, il a été décidé de limiter le nombre d'ATU octroyée par spécialité, sans doute dans un souci de promouvoir le passage en ATUc, apportant une garantie supplémentaire d'une demande d'accès de façon pérenne (une demande d'AMM devant être déposée dans l'année après l'obtention du statut d'ATUc).

Il sera intéressant de suivre ce point dans les années à venir, et de continuer à suivre ces spécialités sous ATU depuis plusieurs années sans qu'une demande d'AMM ne soit faite.

Enfin, les réformes actuelles traduisent la volonté d'une surveillance plus importante de l'utilisation des médicaments sous ATU et en post-ATU, avec un durcissement des règles d'accès au remboursement pour les établissements de santé. Cette volonté s'inscrit dans une démarche de bon usage, mais également traduit la question actuelle de la soutenabilité financière de l'accès précoce.

## CONCLUSION

Les dispositifs ATU et post-ATU permettent à des patients de bénéficier de nouvelles thérapies répondant à un besoin médical mal voire non couvert, dans des pathologies pouvant engager le pronostic vital, de façon précoce.

Ces dispositifs revêtent de nombreux enjeux pour les autorités sanitaires, les professionnels de santé et les patients.

Ce travail avait pour objectif d'aborder plusieurs problématiques et enjeux relatifs à ces médicaments au statut particulier.

Pour la HAS et plus particulièrement la CT, l'enjeu majeur est de rendre un avis sur le bien-fondé de leur prise en charge par l'assurance maladie dans les meilleurs délais car même si l'accès au traitement est précoce, il se réalise sous certaines conditions et ne préjuge pas du devenir du médicament.

Ce processus est rythmé par plusieurs étapes dont la durée est parfois difficilement compressible pour le rendre plus efficient. L'examen du dossier peut être long du fait de l'analyse de données cliniques complexes, nécessitant parfois l'intervention d'un, parfois plusieurs, experts externes choisis pour leur expertise dans le domaine d'application concerné et indispensable à l'évaluation scientifique des données cliniques dans des domaines thérapeutiques ciblés. La programmation du passage du dossier en commission, qui est souhaitée la plus rapide possible du fait d'une volonté de prioriser ces médicaments pouvant bouleverser la prise en charge des patients, se heurte au nombre peu extensible de séances annuelles de la CT avec des missions nombreuses et en pleine mutation. La phase contradictoire qui suit peut rallonger le temps d'instruction d'un dossier en cas de demande d'audition, cette dernière demandant également une programmation dans les meilleurs délais. Les délais d'instruction représentent donc un réel enjeu, et doivent être améliorés afin de répondre à la réglementation. Des outils tels que le pré-dépôt peuvent participer à leur amélioration, et mériteraient d'être plus utilisés par les laboratoires.

Dans les faits, les médicaments ayant fait l'objet d'une ATU et évalués par la CT ont finalisé leur développement clinique, mais le recul sur l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi n'est pas optimal. L'expérience tirée de l'utilisation dans le cadre de l'ATU est une réelle source de données complémentaires.

A la vue de l'étude menée sur 4 années d'instruction de dossiers de demande d'inscription, ces dernières sont trop peu présentes. Cela peut s'expliquer par un recueil au travers du PUT qui n'est pas obligatoire pour toutes les ATU, une durée de la période d'ATU qui se raccourcit avec un dépôt de dossier auprès de la HAS qui se veut de plus en plus précoce, mais aussi par le manque de praticité du remplissage de ces fiches de suivi.

L'autre piste de réflexion est la formalisation du recueil de données lors de la période de post-ATU, qui a tendance à s'allonger contrairement à la phase ATU. Les données issues de cette période représentent une source importante de connaissance qui pourrait servir pour la réévaluation de ces médicaments plus que pour l'évaluation initiale par la HAS en vue du remboursement. L'utilisation des médicaments durant cette période se rapproche des conditions d'utilisation en vie réelle, tout en sachant qu'elle reste « cadrée » surtout depuis la nécessité de coder les indications dans lesquels ils sont utilisés afin que les établissements de santé soient remboursés.

En outre, ces médicaments au statut particulier représentent un enjeu important pour les établissements de santé. Les modes de gestion de l'approvisionnement, de la prescription, de la dispensation et du suivi sont particuliers et nécessitent une attention particulière de la part des pharmaciens hospitaliers et des médecins. Il est de leur devoir de garder à l'esprit, et d'informer les patients, que la mise à disposition n'est pas forcément pérenne, qu'elle est avant tout temporaire et dérogatoire. Les patients doivent être, plus que jamais, acteurs de sa santé du fait du mode de dispensation particulier qu'est la rétrocéSSION, lorsque cela est applicable. Ces médicaments constituent une chance de plus pour eux, mais l'accès peut devenir plus contraignant surtout dans les zones où le maillage des établissements de santé n'est pas serré.

Enfin, les réformes actuelles de l'accès précoce traduisent la volonté d'élargir le dispositif au plus grand nombre de patients (avec l'ATUc d'extension notamment), tout en gardant en tête la question prenante de la soutenabilité financière de ce système, qui est plus que jamais d'actualité, avec les nouvelles thérapies innovantes et anticancéreuses notamment, arrivant progressivement sur le marché.

## Bibliographie

1. Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie (JOCE du 11/02/1989). Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A31989L0105>
2. LEEM. Dossier thématique « Accès au marché ». 2019. Disponible sur : <https://www.leem.org/acces-au-marche> [cité 3 mars 2020]
3. HAS. La HAS présente son plan d'action pour les médicaments innovants (communiqué de presse). Haute Autorité de Santé. 2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3148262/fr/la-has-presente-son-plan-d-action-pour-les-medicaments-innovants](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3148262/fr/la-has-presente-son-plan-d-action-pour-les-medicaments-innovants) [cité 3 mars 2020].
4. Conseil stratégique des industries de santé. Dossier de presse du 10/07/2018. Disponible sur : [https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2018/07/dossier\\_de\\_presse\\_-\\_conseil\\_strategique\\_des\\_industries\\_de\\_sante\\_-\\_10.07.2018.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2018/07/dossier_de_presse_-_conseil_strategique_des_industries_de_sante_-_10.07.2018.pdf) [cité 3 mars 2020]
5. Règlement (CE) n°726/2004 du 31/03/2004 - procédures pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JOUE du 30/04/2004). Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3A122149>
6. Décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé (JOFR du 22/08/2019). 2019-855 août 20, 2019. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038940078&dateTexte=20200327>
7. Décret n° 2019-818 du 1er août 2019 relatif à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge au titre de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale et des médicaments génériques et biologiques similaires (JOFR du 03/08/2019). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038873188&dateTexte=20200327>
8. HAS. Règlement intérieur de la commission de la transparence. 2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri\\_ct\\_version\\_07112012\\_vf\\_f.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri_ct_version_07112012_vf_f.pdf) [cité 13 sept 2019]
9. HAS. Procédure d'évaluation anticipée « Fast-tracking ». 2019. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fast\\_track\\_22072019.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fast_track_22072019.pdf) [cité 13 sept 2019]

10. HAS. Charte de déontologie. Novembre 2008. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-06/charте\\_deontologie\\_has.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-06/charте_deontologie_has.pdf) [cité 11 mars 2020]
11. HAS. Doctrine de la commission de la transparence « Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement ». 2018. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine\\_10102018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf) [cité 13 sept 2019]
12. Code de la sécurité sociale - Article R163-3 (JOFR du 03/08/2019). Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?jsessionid=2823662A5E813757688D3E9F8002E430.tplgfr44s\\_2?idArticle=LEGIARTI000038897654&cidTexte=LEGITEXT000006073189&categorieLien=id&dateTexte=](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?jsessionid=2823662A5E813757688D3E9F8002E430.tplgfr44s_2?idArticle=LEGIARTI000038897654&cidTexte=LEGITEXT000006073189&categorieLien=id&dateTexte=)
13. CEPS. Rapport d'activité 2018. 25/11/2019. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps\\_rapport\\_d\\_activite\\_2018\\_20191122.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2018_20191122.pdf) [cité 31 mars 2019]
14. Code de la sécurité sociale - Article L162-16-5 (JOFR du 23/12/2018). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950872&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20190301>
15. ANSM. Qu'est-ce-qu'une autorisation temporaire d'utilisation? Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0) [cité 1 août 2019]
16. ANSM. Référentiel des ATU nominatives. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/(offset)/2) [cité 1 août 2019]
17. Décret n° 2017-707 du 2 mai 2017 relatif à la valeur maximale du délai de dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché faisant suite à une autorisation temporaire d'utilisation d'une ou plusieurs indications d'un médicament (JORF du 04/05/2017). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034566979&dateTexte=20200327>
18. APMNews. Le laboratoire CTRS obtient de la CJUE le retrait de l'AMM d'un concurrent de son médicament orphelin Orphacol\*. 23/06/2015. Disponible sur : <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=262571> [cité 7 avr 2020]
19. ANSM. PUT: Spécialités soumises à un protocole d'utilisation thérapeutique. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/(offset)/5) [cité 11 mars 2020]
20. ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation). Médicament en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou en post-ATU. Disponible sur : <https://www.atih.sante.fr/medicament-en-autorisation-temporaire-d-utilisation-atu-ou-en-post-atu> [cité 1 sept 2019]

21. ANSM. Rapport d'Activité 2018. 12/09/2019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-son-rapport-d-activite-2018-Point-d-information> [cité 31 mars 2020]
22. ANSM. Programme de travail 2019. 2019. Disponible sur : [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjG\\_s2jt9zoAhVKOBoKHWr3DgwQFjAAegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.anasm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F161317%2F2111679%2Fversion%2F1%2Ffile%2FANSM\\_Programme-Travail-2019.pdf&usg=AOvVaw1VEcgljWcaBYJApU\\_58cLO](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjG_s2jt9zoAhVKOBoKHWr3DgwQFjAAegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.anasm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F161317%2F2111679%2Fversion%2F1%2Ffile%2FANSM_Programme-Travail-2019.pdf&usg=AOvVaw1VEcgljWcaBYJApU_58cLO) [cité 31 mars 2020]
23. Ministère de la santé. ATU - Autorisations temporaires d'utilisation. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisations-temporaires-d-utilisation> [cité 27 mars 2020]
24. HAS. Rapport d'activité 2018 de la commission de la transparence. 2019. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/ra\\_2018\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/ra_2018_ct.pdf) [cité 1 sept 2019]
25. Daudigny Y, Deroche C, Guillotin V. Médicaments innovants: consolider le modèle français d'accès précoce - Rapport d'information n°569, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales. Juin 2018. Disponible sur : <https://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html> [cité 1 août 2019]
26. Code de la sécurité sociale - Article R163-32-1 (JOFR du 22/08/2019). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000038944999&dateTexte=&categorieLien=id>
27. Arrêté du 11 octobre 2019 pris pour l'application du décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé (JOFR du 16/10/2019). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000039223488&categorieLien=id>
28. Ministère des solidarités et de la santé. Procédures relatives à l'arrêté du 11/10/2019 pris pour l'application du décret n° 2019-855 du 20/08/2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé. Octobre 2019. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche\\_procedures\\_externes\\_-\\_acces\\_precoce\\_151019.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_externes_-_acces_precoce_151019.pdf) [cité 3 mars 2020]
29. HAS. Avis de la commission de la transparence concernant la prise en charge dérogatoire du ZYNTEGLO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18334\\_ZYNTEGLO\\_PECT\\_AvisDef\\_CT18334.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18334_ZYNTEGLO_PECT_AvisDef_CT18334.pdf) [cité 3 mars 2020]

30. Code de la sécurité sociale - Article L162-16-5-4 (JOFR du 23/12/2018). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037859322&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20190301>

31. APMNews. Faute de remboursement, Elmiron\* va cesser d'être commercialisé en France. 16/01/2020. Disponible sur : <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=346002> [cité 5 avr 2020]

32. Laboratoire INRESA. Lettre aux professionnels de santé concernant l'arrêt de commercialisation de la spécialité ELMIRON. 03/01/2020. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/ELMIRON-100-mg-gelule-Rupture-de-stock-Arret-de-commercialisation> [cité 5 avr 2020]

33. APMNews. Des patients interpellent le ministère de la santé sur l'absence de remboursement d'Elmiron\*. 22/01/2020. Disponible sur : <https://www.apmnews.com/depeche/140968/346261/des-patients-interpellent-le-ministere-de-la-sante-sur-l-absence-de-remboursement-d-elmiron> [cité 7 avr 2020]

34. APMNews. Non remboursement d'Elmiron\*: l'Association française d'urologie interpelle à son tour le ministère de la santé. 24/02/2020. Disponible sur : <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=347654> [cité 7 avr 2020]

35. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'action et des comptes publics. Note d'information interministérielle N° DGOS/PF4/DSS/1C/2019/73 du 02/04/2019 relative à la mise en œuvre du codage de l'indication dans laquelle un médicament bénéficiant d'une prise en charge au titre d'une autorisation temporaire d'utilisation ou du dispositif «post-ATU». 2019. Disponible sur : <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=44493>

36. Décret n° 2019-410 du 3 mai 2019 portant application de l'article L. 162-16-5-3 du CSS en matière de prise en charge d'une spécialité au titre des articles L. 162-16-5-1-1 et L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale (JOFR du 05/05/2019). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038438787&dateTexte=20200327>

37. ANSM. e-saturne: demande d'ATU nominative. Disponible sur : [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) [cité 7 août 2019]

38. Commission des comptes de la sécurité sociale. Fiches éclairages du rapport de la Commission des comptes de la sécurité sociale sur l'évolution récente des dépenses de médicaments sous ATU. Septembre 2017. Disponible sur : [https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2017/FICHE\\_ECLAIRAGE/CCSS-FICHE\\_ECLAIRAGE-SEPT\\_2017-EVOLUTION%20RECENTES%20DEPENSES%20MEDICAMENT%20SOUS%20ATU.pdf](https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2017/FICHE_ECLAIRAGE/CCSS-FICHE_ECLAIRAGE-SEPT_2017-EVOLUTION%20RECENTES%20DEPENSES%20MEDICAMENT%20SOUS%20ATU.pdf) [cité 31 mars 2020]

39. HAS. Médicaments: les délais de traitement des dossiers d'accès au remboursement. 2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3148258/fr/medicaments-les-delais-de-traitement-des-dossiers-d-acces-au-remboursement](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3148258/fr/medicaments-les-delais-de-traitement-des-dossiers-d-acces-au-remboursement) [cité 3 mars 2020]

40. HAS. Les études post-inscription pour les médicaments. Haute Autorité de Santé. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3113800/fr/les-etudes-post-inscription-pour-les-medicaments](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3113800/fr/les-etudes-post-inscription-pour-les-medicaments) [cité 22 mars 2020]

41. HAS. Avis de la commission de la transparence concernant la spécialité BAVENCIO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16584\\_BAVENCIO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT16584.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16584_BAVENCIO_PIC_INS_Avis3_CT16584.pdf) [cité 9 avr 2020]

42. HAS. Avis de la commission de la transparence concernant la spécialité BESPONSA. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT16460\\_BESPONSA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT16460.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT16460_BESPONSA_PIC_INS_Avis3_CT16460.pdf) [cité 9 avr 2020]

43. HAS. Avis de la commission de la transparence concernant la spécialité RAXONE. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14749\\_RAXONE\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14749.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14749_RAXONE_PIC_INS_Avis3_CT14749.pdf) [cité 27 mars 2020].

44. APMNews : Le Conseil d'Etat rejette une requête de Santhera réclamant la prise en charge de Raxone\*. 10/12/2019. Disponible sur : <https://www.apmnews.com/depeche/140968/344602/le-conseil-d-etat-rejette-une-requette-de-santhera-reclamant-la-prise-en-charge-de-raxone>

45. APMNews. Liste en sus: la HAS appelle à trouver une solution pour les médicaments refusés malgré un SMR suffisant. 27/01/2020. Disponible sur : <https://www.apmnews.com/depeche/140968/346495/liste-en-sus-la-has-appelle-a-trouver-une-solution-pour-les-medicaments-refuses-malgre-un-smr-suffisant> [cité 25 mars 2020]

46. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'action et des comptes publics. Note d'information N°DGOS/PF2/DSS/1C/2018/216 du 18 septembre 2018 relative à la mise en place d'un financement dérogatoire à titre exceptionnel et temporaire pour la spécialité pharmaceutique QARZIBA® (dinutuximab beta) dans le traitement du neuroblastome de haut risque.pdf. Disponible sur : [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/09/cir\\_43980.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/09/cir_43980.pdf) [cité 25 mars 2020]

47. OMéDIT Normandie. Affiche « La rétrocession: un circuit particulier pour obtenir certains médicaments ». Disponible sur : <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/19961/affiche-retrocession-ex-hn-v4.pdf> [cité 9 avr 2020]

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**Marion BARDIN**

**Médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation : enjeux et défis pour la Haute Autorité de Santé et les Hôpitaux**

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 135 pages

**RESUME**

L'accès au marché d'un médicament remboursable nécessite l'intervention d'un grand nombre d'acteurs dont la Haute Autorité de Santé (HAS) et la commission de la transparence (CT) lors de la phase réglementaire. La mise à disposition effective d'un médicament peut être longue. En France, les dispositifs d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et de « post-ATU » permettent un accès précoce, dérogatoire et temporaire à certains traitements avant que cette phase réglementaire soit finalisée. Ces médicaments au statut particulier nécessitent une gestion particulière pour les acteurs hospitaliers.

Les objectifs de ce travail sont de discuter des enjeux et problématiques des médicaments sous ATU pour la HAS et les Hôpitaux. Une étude rétrospective des dossiers instruits par la HAS entre 2016 et 2019 a permis d'approfondir la question des délais d'instruction et de la disponibilité de données cliniques recueillies au cours de cette période d'ATU pour l'évaluation médico-scientifique par la HAS. Le retour d'expérience du centre hospitalier universitaire (CHU) de Rouen a permis d'analyser les exigences et les contraintes de la mise à disposition de ces médicaments auprès des patients.

L'étude rétrospective a mis en évidence un délai moyen d'instruction par la HAS plus long que celui de 180 jours, intégrant à la fois l'évaluation par la HAS de l'accès au remboursement et les négociations économiques ministérielles, prévu dans la réglementation. L'analyse des événements pouvant influencer ce délai a permis de mieux comprendre sa composition et de mettre en évidence des étapes difficilement compressibles.

De plus, les données cliniques recueillies lors de cette période d'ATU ne sont que trop peu disponibles pour l'évaluation médico-scientifique par la HAS. Or, la période d'ATU pourrait constituer une source supplémentaire de données en vie réelle si elle était plus exploitée, tout comme la période de post-ATU qui a tendance à s'allonger contrairement à cette première.

Le retour d'expérience du CHU de Rouen a mis en évidence les enjeux d'approvisionnement et de dispensation de ces médicaments au statut particulier mais également l'impact des réformes et évolutions actuelles sur les acteurs hospitaliers.

Des réformes récentes ont permis d'élargir le périmètre du dispositif d'ATU, mais l'enjeu des délais d'accès au marché des médicaments bénéficiant de ce statut est plus que jamais d'actualité, d'autant que la question de la soutenabilité financière de l'accès précoce reste au cœur des préoccupations.

**MOTS CLES :** autorisation temporaire d'utilisation – Haute Autorité de Santé – délais d'instruction – rétrocessions – accès au marché

**JURY**

Président : Professeur Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH

Directeur de thèse : Docteur Mathilde Grande, Pharmacien, instance HAS

Membres de jury : Professeur Pascal Paubel, Pharmacien, Professeur associé - PH  
Docteur Carine Busin, Pharmacien, instance HAS  
Docteur Charlotte Orsini, Pharmacien

**DATE DE SOUTENANCE :** 24 avril 2020