

juillet 2011

Point d'information

Etat des lieux et propositions d'amélioration du dispositif de gestion des Autorisations temporaires d'Utilisation (ATU)

1 – Le constat plus de 15 ans après

1.1 Rappel

- Le dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) a été mis en place en France en 1994. Il introduit l'autorisation obligatoire et préalable de l'Afssaps pour toute utilisation de médicament sans AMM en France en dehors du cadre des essais cliniques.
- Les ATU répondent au besoin thérapeutique en permettant la délivrance et la prise en charge de médicaments utiles à de nombreux malades tout en fournissant un cadre qui apporte des garanties aux différents acteurs (les patients mais aussi les professionnels de santé). C'est un dispositif important au plan de la santé publique et de l'accès au soin. A titre d'exemple, en 2011 ont ainsi pu être mis à la disposition des patients les plus gravement atteints deux nouvelles antiprotéases pour le traitement de l'hépatite C ainsi que deux nouvelles molécules dans le traitement du mélanome métastatique très attendues.
- L'ATU est une mesure dérogatoire à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) inscrite dans le code de la santé publique (articles L 5121-12 et R 5121-68 à 71). Elle peut être accordée, à titre exceptionnel, si le médicament vise à traiter une pathologie rare ou grave, s'il n'y a pas de traitement alternatif approprié et si l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées (s'agissant de l'ATU de cohorte/ATUC) ou présumées (pour ce qui concerne les ATU nominatives/ATUN).
- Il y a 2 types d'ATU :

- l'ATU dite nominative (ATUN), délivrée pour un seul malade nommément désigné ne pouvant participer à un essai clinique, à la demande et sous la responsabilité d'un médecin et dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour lui et que :

- soit son efficacité et sa sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques, (c'est-à-dire qu'il y a des données disponibles) (article L 5121-12 a)
- soit une issue fatale à court terme pour le patient est, en l'état des thérapeutiques disponibles, inéluctable (article L 5121-12 b). La loi a été modifiée ainsi en 2007 pour permettre l'octroi d'ATU lorsque les connaissances sur le produit sont peu ou pas disponibles sous réserve d'un pronostic vital fatal à court terme.

L'ATU est accordée pour la durée du traitement et est renouvelable. Depuis 2007, il peut y avoir, à la demande de l'Agence, un suivi des patients selon un protocole d'utilisation thérapeutique et du recueil d'information (PUT).

- l'ATU de cohorte (ATUC), concerne, elle, un groupe de patients pour une indication précise.

L'ATU de cohorte est demandée par la firme, qui doit s'engager à déposer une demande d'AMM, dans un délai fixé par la firme. L'avis de la Commission d'AMM est obligatoire (pas de délai d'instruction fixé).

Le dossier à fournir par la firme dans la demande d'ATUC est fixé par voie réglementaire et décrit dans un avis aux demandeurs d'ATU élaboré et publié par l'Afssaps sur son site internet.

L'ATUC est accordée avec un résumé des caractéristiques du produit, une notice patient et un étiquetage spécifique, comme pour une AMM.

Tous les patients de la cohorte sont traités et surveillés suivant des critères établis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) établi par l'Afssaps selon un modèle qu'elle publie sur son site internet. L'information ainsi collectée par la firme est remontée régulièrement pour analyse à l'Afssaps.

Cette ATU concerne des médicaments fortement présumés efficaces et d'un profil de sécurité acceptable, ayant atteint un stade avancé de leur développement, par exemple avec un dossier d'AMM en cours d'évaluation ou de rédaction. L'ATU est accordée pour un an et est renouvelable.

Ne sont pas soumises à ATU :

- théoriquement, les poursuites de traitement en fin d'essai clinique qui doivent faire plutôt l'objet d'un amendement au protocole initial,
 - l'utilisation « hors AMM » d'un médicament ayant une AMM en France.
- Les médicaments concernés sont :
 - soit de vieux produits bénéficiant généralement d'une AMM à l'étranger et pouvant faire finalement en France partie de l'arsenal thérapeutique usuel voire du traitement de référence. Par exemple, les formes pédiatriques d'IEC et autres antihypertenseurs ;
 - soit des produits en développement, avec un projet de dépôt d'AMM, dans l'indication demandée en ATU ou non ;
 - soit des produits en cours d'évaluation d'AMM, le plus souvent en procédure centralisée ;
 - autres situations/médicaments : ATU nominatives pour palier à des suspensions ou des retraits d'AMM (quelques patients ont toujours besoin du produit (ex. Nizoral)), à des refus d'AMM en France même si AMM ailleurs (ex. Simdax), à des arrêts de commercialisation par les firmes, à des impossibilités d'inclure les patients dans les essais cliniques.
 - L'évaluation réalisée par l'Agence porte sur :
 - le médicament lui-même, sur les données disponibles de qualité, efficacité, tolérance ;
 - les alternatives disponibles sur le territoire français.

L'évaluation est interne et externe. Elle doit être souvent menée rapidement pour ce qui concerne les ATU nominatives.

1.2 Quelles sont les difficultés rencontrées ?

- Des ATU ressenties comme remplaçant ou freinant de façon indue la mise en place d'essais cliniques en France.
- Une certaine pérennisation des vieux produits en ATU nominative avec certaines ATU qui se prolongent à tort.
- La pression individuelle des situations de nième ligne (ex. cancer ; VIH ; VHC ; SLA...) en l'absence de données d'efficacité et de tolérance et alors qu'un grand nombre de patients sont potentiellement concernés.
- Un coût ressenti comme excessif malgré l'existence d'un dispositif réglementaire de gestion des coûts *a posteriori* par le CEPS (aucune obligation réglementaire à la gratuité des médicaments).
En pratique, on remarque que les médicaments peuvent être toujours payants ou toujours gratuits au début puis payants dès qu'ils ont une AMM à l'étranger et que les coûts peuvent être importants même en l'absence d'AMM à l'étranger.
- Une remontée de données d'efficacité et de tolérance non systématique pour ce qui concerne les ATUN, principalement liée au manque de moyens humains à l'Agence pour établir et suivre les protocoles d'utilisation thérapeutiques ; ces PUT sont obligatoires pour ce qui concerne les ATUC.
Ces données devraient idéalement être utilisées à d'autres fins que la pharmacovigilance (efficacité, utilisation pour la Commission de transparence..).
- Un dispositif d'ATUN complexe et lourd pour ce qui concerne les acteurs du système de santé : autorisation préalable patient par patient, demande du médecin et du pharmacien hospitaliers, importation, stockage, étiquetage particuliers...

1.3 Des chiffres 2010

- ATU nominatives :
 - 22 800 ATUN (initiales + renouvellement) ; 360 refus (chiffres à peu près constants avec le temps)
 - 15 400 patients (5 500 enfants) dont les ¾ concernent le top 40 des médicaments
 - 240 médicaments en ATUN dont les 40 premiers couvrent les ¾ des patients
 - 70 nouveaux médicaments « demandés » ;
 - parmi les 40 premiers, la moitié (21) des médicaments a une AMM dans un autre EM et correspondent à 6245 patients soit 40% de la totalité des patients.
- ATUC : 10 nouvelles demandes, 9 renouvellements ou modifications.

Au total pour ce qui concerne les ATU nominatives :

- des ATUN trop nombreuses ;
- un dispositif compliqué, lourd ;
- une tendance à la pérennisation ou à une durée longue avant une AMM hypothétique ;
- une collecte de données d'efficacité difficile à mettre en œuvre.

2 - Projet relatif aux conditions d'octroi des ATU

L'objectif des ATU et de l'Agence doit être de garantir :

- l'accès précoce à l'innovation ;
- une réponse au besoin thérapeutique ;
- la qualité ;
- la sécurité ;
- l'équité d'accès ;
- la prise en compte du contexte humanitaire,

et de privilégier un statut/dispositif idoine pour d'une part ne pas contourner l'AMM et d'autre part instaurer un retour d'information sur la sécurité et l'efficacité des produits.

Il convient donc de favoriser l'AMM, l'ATU de cohorte, voire la mise en place d'essais cliniques, fonction de l'avancement des connaissances sur le produit.

1.1 Principes d'octroi des ATU

- S'il existe une AMM à l'étranger pour ce médicament, il est demandé aux firmes de demander une AMM en France.
- Aucune ATU nominative ne devrait être considérée par l'Agence si une demande d'ATU de cohorte ou d'AMM n'est pas soumise par la firme.
Dès réception du dossier, de telles demandes d'ATUN pourront être considérées, sans préjuger de la réponse qui y sera apportée.
- Un délai maximum d'instruction des demandes d'ATU de cohorte par l'Agence serait proposé (2 à 4 mois).
- Les autres cas de demandes d'ATU nominatives ne seraient considérées que :
 - o Si un essai clinique d'enregistrement ou d'accès étendu est en cours sur le territoire national ;
 - o En cas exceptionnel et individuel d'engagement du pronostic vital à court terme (exemple des antidotes).

1.2. Suivi des patients

Le suivi actif des patients concernés en ATUN est à systématiser, non seulement sur la tolérance mais aussi sur l'efficacité (cf. Plan cancer, Plan maladies rares, Assises du médicament), au moins pour les médicaments n'ayant pas d'AMM à l'étranger ou prescrits dans une indication différente.

La mise en œuvre de protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueils d'informations ne requiert pas de modification de la réglementation mais des moyens humains supplémentaires pour les élaborer et les suivre.

1.3. Le risque d'installer l'usage hors AMM

Compte tenu que de nombreuses demandes d'ATUN concernent des indications différentes de la future AMM, l'utilisation « hors AMM » peut être déjà en partie identifiée avant même l'octroi de l'AMM. Actuellement cette information est transférée par note de l'Afssaps à la DGS et à la DSS. L'obligation de déposer et d'instruire un dossier d'ATU de cohorte permettrait d'anticiper cette pratique.

1.4. La fourniture gratuite des produits

Elle est souhaitable et source d'équité entre les produits.

L'Allemagne en a fait une règle pour les ATU de cohorte.

Pour l'imposer, il faudrait l'inscrire dans la réglementation française, au moins pour les produits qui n'ont aucune AMM.