

## Dispositifs dérogatoires de prescription «hors AMM»

### 1. AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

#### 1.1. Réglementation

- [1] Conformément à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, l'AFSSAPS peut délivrer, à titre exceptionnel, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'AMM en France. Il s'agit de médicaments destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares pour lesquelles il n'existe pas de traitement approprié commercialisé en France.
- [2] Ces médicaments sont délivrés uniquement dans un cadre hospitalier à des patients hospitalisés ou dans le cadre de la rétrocession.
- [3] Il existe deux types d'ATU :
- [4] – les ATU de cohorte accordées pour un groupe de patients et qui concernent des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques menés dans l'objectif d'une demande d'AMM. Ces ATU sont demandées par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation du médicament et délivrées après avis de la commission d'AMM. Elles sont valables pour une durée d'un an renouvelable. Elles sont subordonnées à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations<sup>1</sup>. Elles sont accordées sous réserve qu'une demande d'AMM est déposée en parallèle ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.
- [5] - les ATU nominative accordées pour un malade déterminé ne pouvant participer à une recherche biomédicale, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur. Une telle prescription est possible dès lors que les médicaments sont susceptibles de présenter un bénéfice pour le patient et que soit leur efficacité et leur sécurité sont présumées, soit une issue fatale à court terme pour le patient est inéluctable (en l'état des connaissances scientifiques). Ce type d'ATU peut être subordonné à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information.
- [6] Dans les deux cas, le code de la santé publique permet à l'AFSSAPS de suspendre ou retirer l'ATU si son titulaire ne respecte pas les conditions qui ont été fixées ou pour des motifs de santé publique.

---

<sup>1</sup> Ce protocole comporte notamment : les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU; le résumé des caractéristiques du produit (RCP), les modalités pratiques d'utilisation, de prescription et de délivrance du médicament ; les modalités de surveillance des patients traités ; les modalités de recueil d'informations ; les obligations/dispositions en matière de pharmacovigilance.

- [7] Les médicaments faisant l'objet d'ATU sont pris en charge à prix libre par l'assurance maladie (circulaire du 11 avril 2007).
- [8] L'article L5121-9-1 du code de la santé publique autorise désormais l'AFSSAPS à délivrer des autorisations pour des « raisons de santé publique justifiées » (« AMM sui generis ») lorsque ce médicament est autorisé dans un autre Etat membre de l'Union européenne et qu'aucune demande d'AMM n'a été déposée en France<sup>2</sup>. Ces autorisations pourraient être accordées soit au laboratoire qui dispose de cette AMM dans un autre état membre, soit à un autre laboratoire après appel d'offres. Le décret d'application de cette disposition est en cours d'instruction.

## **1.2. Mise en œuvre et suivi**

- [9] Depuis leur création en 1994, une ATU de cohorte a été délivrée pour 125 médicaments (substances actives) correspondant à 164 spécialités (3 en 2009) et 13 sont actuellement en cours. Une cinquantaine de demandes ont été refusées (aucune depuis 2009). Si la majorité de ces ATU ont eu une existence très courte, certaines ont été reconduites pendant plusieurs années avant qu'une AMM ne soit accordée (près de 10 ans pour la Thalidomide)<sup>3</sup>. On observe toutefois un net raccourcissement de la durée de ces ATU (moins d'un an, sauf quelques rares exceptions, sur la période 2008-2010). Les ATU de cohorte qui n'ont abouti à une AMM sont très rares.
- [10] Les ATU nominatives sont, quant à elles, nettement plus nombreuses : l'AFSSAPS en a délivré 22 257 en 2009, correspondant à 232 spécialités pharmaceutiques et 15 000 patients environ (34% d'enfants et 18% de personnes âgées de plus de 65 ans). 419 demandes ont été refusées (1.8% des demandes). Certaines spécialités pharmaceutiques font l'objet d'ATU nominatives depuis plusieurs années<sup>4</sup>. En 2009, seuls 9% des médicaments disponibles en ATU nominatives ont obtenu une AMM. Certaines spécialités pharmaceutiques « basculent » parfois vers une ATU de cohorte grâce au développement des essais cliniques et l'élévation du niveau de preuve.
- [11] S'agissant des ATU de cohorte, le suivi de tous les patients est assuré par le laboratoire pharmaceutique (conformément au protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information élaboré par l'Afssaps) qui en transmet une analyse à échéance régulière (3 ou 4 mois) à l'AFSSAPS et à un CRPV référent. Les résumés de ces rapports sont, après validation par l'AFSSAPS, diffusés aux différents utilisateurs du médicament (prescripteurs, pharmaciens, CRPV...).
- [12] La mise en œuvre du suivi des patients bénéficiant d'une ATU nominative incombe à l'AFSSAPS. Jusqu'à présent peu fréquents, ces protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information pourraient être développés dans le cadre des plans Cancer et Maladies rares.

---

<sup>2</sup> selon les estimations de l'AFSSAPS, plus d'un tiers des ATU nominatives pourraient bénéficier d'une AMM sui generis

<sup>3</sup> La reconduction pendant plusieurs années de certaines ATU de cohorte serait liée à des raisons historiques : la mise en place du dispositif en 1994 et la nécessité d'encadrer les prescriptions « sans AMM » les plus problématiques à l'époque.

<sup>4</sup> Il s'agit souvent de « vieux » médicaments qui ne présentent pas un intérêt financier suffisant pour que le laboratoire concerné fasse une demande d'AMM.

## 2. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES TEMPORAIRES

### 2.1. Réglementation

[13] Le décret n° 2008-1121 du 31 août 2008 relatif aux « contrats de bon usage des médicaments et des produits et prestations » (article D. 162-9 à 16 du CSS) précise que pour qu'un établissement de santé bénéficie du remboursement intégral des spécialités pharmaceutiques financés en sus des groupes homogènes de séjour (GHS), leur utilisation doit être conforme à l'AMM, aux « protocoles thérapeutiques temporaires » (PTT) établis par l'AFSSAPS, l'INCA ou la HAS, A défaut et par exception, le prescripteur garde la possibilité d'argumenter sa prescription et de faire référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues à comité de lecture.

[14] Les objectifs poursuivis par ce dispositif sont doubles :

- favoriser le bon usage des médicaments coûteux en garantissant le bien fondé de leurs prescriptions ;
- garantir une accessibilité égale au traitement pour tous les patients.

[15] Ce dispositif doit désormais prendre en compte la politique de gestion dynamique de la liste en sus (médicament et dispositifs médicaux) engagée par la DSS et la DGOS en 2009 dans le cadre du plan d'action « liste en sus ». Cette politique s'est en effet traduite par la réintégration dans les tarifs des GHS de 5 médicaments anticancéreux génériques en 2010 (campagne tarifaire 2010), puis de 2 autres médicaments anticancéreux en 2011 (campagne tarifaire 2011).

### 2.2. Mise en œuvre et suivi

[16] L'AFSSAPS, l'HAS et l'INCa ont adopté une méthodologie commune d'élaboration de ces PTT. S'agissant des médicaments, l'INCa prend en charge les PTT relatifs aux anticancéreux et l'AFSSAPS ceux relatifs aux autres spécialités pharmaceutiques<sup>5</sup>.

[17] Ces protocoles, qui correspondent à des situations jugées « temporairement acceptables », sont élaborés à partir d'une analyse critique de la littérature scientifique et d'avis d'experts (cliniciens, thérapeutes, méthodologistes, pharmaciens...) avant d'être validés par l'organisme concerné, conformément à ses procédures internes (comité de qualification des situations « hors-AMM » pour l'AFSSAPS). Pour les anticancéreux, ces PTT s'intègrent dans les référentiels nationaux de bon usage des médicaments publiés par l'INCA.

[18] La durée maximale d'un PTT est de 4 ans.

---

<sup>5</sup> La HAS avait la tâche d'élaborer les PTT relatifs aux dispositifs médicaux, à ce jour aucun PTT n'a été élaboré.

- [19] La méthodologie générale élaborée par l'AFSSAPS, l'INCA et la HAS prévoit la possibilité d'une réévaluation des PTT, sur la base de nouvelles données provenant de l'AMM (élargissement éventuel des indications), de la pharmacovigilance (via les centres régionaux de pharmacovigilance), des enquêtes de pratiques réalisées via les rapports d'étape annuel des contrats de bon usage pilotés par les observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omédit) et des travaux scientifiques (publications). S'agissant des anticancéreux, cette réévaluation se fait annuellement à travers l'actualisation des référentiels nationaux de bon usage des médicaments.
- [20] 142 PTT sont actuellement en vigueur (dont un tiers d'anticancéreux), correspondant à une cinquantaine de médicaments (certains PTT s'appliquent à plusieurs spécialités d'une même classe thérapeutique). Le volume de prescriptions associé n'est pas connu.

### **3. PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE DES MALADIES RARES ET DES ALD (« ARTICLE 56 »)**

#### **3.1. Réglementation**

- [21] L'article 56 de la LFSS 2007 (codifié à l'article L. 162-17-2-1 du CSS) prévoit que, « lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée et remboursable, toute spécialité pharmaceutique, prescrite en dehors du périmètre des biens et services remboursables (spécialité prescrite dans une indication thérapeutique non remboursable ou spécialité non inscrite sur la liste des spécialités remboursables) pour le traitement d'une affection de longue durée ou d'une maladie rare, peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge par l'assurance maladie à condition que cette spécialité figure dans un avis ou une recommandation relatifs à une catégorie de malades formulés par la HAS après consultation de l'AFSSAPS. »
- [22] La prise en charge par l'assurance maladie, d'une durée maximale de 3 ans, est décidée par le ministre après avis de l'UNCAM et devient effective après publication d'un arrêté.
- [23] Celui-ci peut fixer des conditions de prise en charge particulières et prévoir l'obligation pour le laboratoire de déposer une demande d'AMM (pour la spécialité ou l'indication considérée). Il peut aussi comporter l'obligation, pour le laboratoire, de mettre en place un suivi particulier des patients. En cas de non respect de ces conditions deux ans après la publication de cet arrêté, le comité économique des produits de santé peut prononcer une pénalité pouvant aller jusqu'à 10% du chiffre d'affaires réalisé en France par l'entreprise pour le produit considéré.
- [24] L'objectif est donc de garantir l'accès aux soins pour les patients atteints de certaines pathologies, dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire.

#### **3.2. Mise en œuvre et suivi**

- [25] La HAS peut être saisie par le ministre de la santé ou l'UNCAM. Elle peut aussi s'autosaisir sur un certain nombre de sujets, comme les produits de santé figurant dans les protocoles nationaux de diagnostic et de soins ou les guides d'affection longue durée.

- [26] L'élaboration d'un avis de la HAS comporte plusieurs étapes, notamment l'information des associations de patients et des industriels concernés ainsi que la consultation de l'AFSSAPS<sup>6</sup>. Sur cette base, la HAS évalue le bien fondé du remboursement dérogatoire en délimitant les indications, la stratégie thérapeutique et la population cible. Ce travail d'évaluation prend en compte les données cliniques issues de la littérature et des avis d'experts. L'avis est rendu par le collège de la HAS après consultation des commissions internes compétentes.
- [27] A ce jour, 10 arrêtés ont été pris (dont 4 en 2009 et 4 en 2010) sur la base des avis rendus par la HAS. Plusieurs de ces arrêtés concernent plusieurs spécialités pharmaceutiques. Une demande du ministère de la santé portant sur une dizaine de produits serait en cours d'instruction.
- [28] Alors que le code de la sécurité sociale prévoit qu'un suivi particulier des patients peut être imposé, seul l'arrêté du 8 octobre 2009 relatif à la Thalidomide impose au laboratoire concerné de mettre en place un « observatoire des prescriptions », sans fixer les modalités de ce suivi. D'une façon générale, ni le code de la sécurité sociale, ni la méthodologie élaborée par la HAS ne précisent les conditions de mise en œuvre du suivi des patients bénéficiant de ce régime dérogatoire.
- [29] De même, ce n'est que très récemment que deux arrêtés pris au titre de l'article 56 ont imposé aux industriels concernés de déposer (dans un délai de 3 ans) une demande d'extension d'AMM, sous peine de sanctions<sup>7</sup>.

---

<sup>6</sup> Méthode d'élaboration d'un avis et d'une recommandation relatifs à l'article L.162-17-2-1, janvier 2009

<sup>7</sup> Arrêtés du 3 mai 2011 relatifs aux Alpha-bloquants et au Circadin ;