

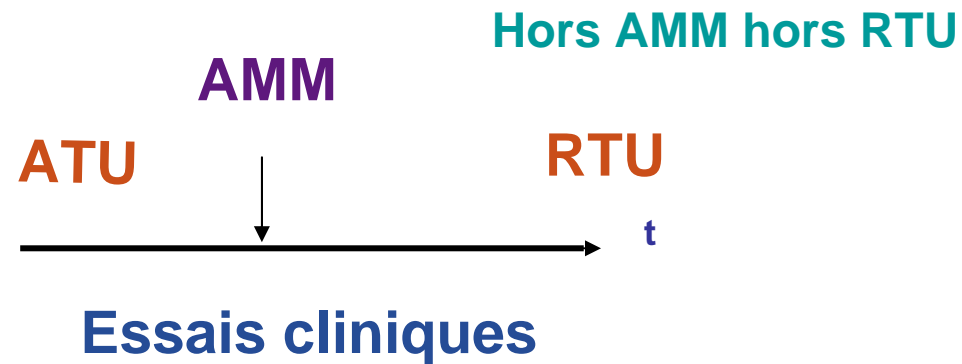
ATU, RTU, essais cliniques

Point de situation

Cécile Delval- Directeur
Direction de l'Évaluation

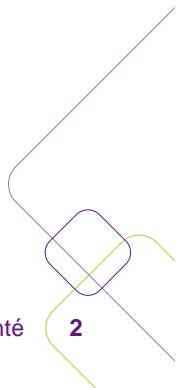


Favoriser un accès rapide, large et encadré à l'innovation pour tous les patients





Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)





L'ATU, c'est quoi ?

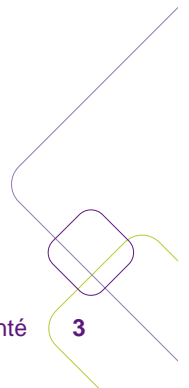
procédure exceptionnelle, française, dérogatoire,
depuis 1994,

◆ qui

- permet l'accès
- à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France
- quand il y a un besoin thérapeutique non couvert

◆ et contrôlée par l'ANSM

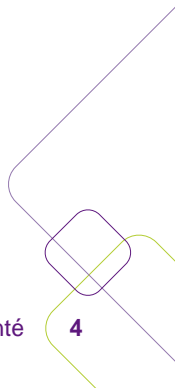
**Toute utilisation de spécialité sans AMM en France
en dehors d'un essai clinique est soumise
à autorisation préalable de l'ANSM**





L'ATU.... procédure dérogatoire à l'AMM

- ◆ Ne peut se substituer à un essai clinique
- ◆ Ne doit pas freiner la mise en œuvre ou la poursuite d'essais cliniques
- ◆ N'a pas pour objectif de permettre la prolongation d'un traitement initié dans le cadre d'un essai clinique; la poursuite doit s'effectuer dans le cadre d'un amendement au protocole





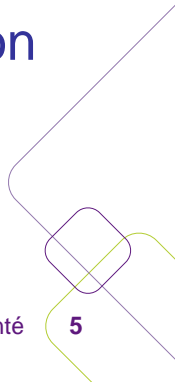
L'ATU : de quels médicaments s'agit-il ?

◆ Médicaments sans AMM en France :

- Soit autorisés à l'étranger (AMM)
 - ❖ Souvent de vieux produits
 - ❖ Formes pédiatriques
- Soit en cours de développement ou AMM en cours d'évaluation
- parfois désignés médicaments orphelins

◆ Autres situations :

- Suspension, refus ou retrait d'AMM, arrêts de commercialisation
- mais un besoin pour certains patients
Ex : Nizoral® et Cushing





2 types d' ATU

ATU de cohorte / ATU nominative

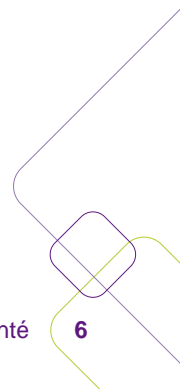
en commun :

↪ caractère exceptionnel,

↪ pour un médicament destiné à traiter une maladie grave ou rare,

↪ en l'absence de traitement approprié et disponible

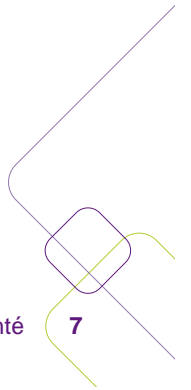
↪ lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée





ATU cohorte

- ◆ à la demande d'un laboratoire / engagement AMM
- ◆ pour un groupe de patients
- ◆ sécurité et efficacité fortement présumées
- ◆ ATU pour un an , renouvelable
- ◆ ATU avec RCP, notice, étiquetage
- ◆ suivi obligatoire des patients et collecte de données selon un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT)



▶ ATU nominative

- ◆ À la demande et sous la responsabilité d'un médecin hospitalier (établissement de santé)
- ◆ via une PUI
- ◆ pour un patient nommément désigné
- ◆ ne pouvant participer à un EC
- ◆ sécurité et efficacité présumées



L'évaluation des ATU par l'ANSM

Evaluation

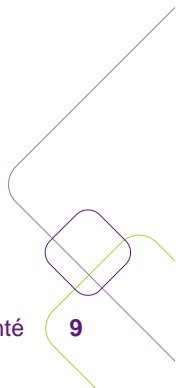
- ◆ du médicament
 - ❖ qualité
 - ❖ sécurité
 - ❖ efficacité
- ◆ du contexte médical
 - ❖ la maladie
 - ❖ les alternatives thérapeutiques

Durée de l'évaluation

ATU Cohorte : 2 à 4 mois (processus similaire / parallèle à l'AMM)

ATU nominative : quelques heures à semaines (fonction de la connaissance)

↳ Pas de durée fixée par la loi



Pharmacovigilance

→ en accord avec le PUT

- ◆ suivi organisé de chaque patient selon le PUT
- ◆ remontée des informations : médecin → laboratoire
- ◆ un CRVP responsable du suivi national
- ◆ rapports de synthèse à l'ANSM
 - laboratoire → CRPV responsable + ANSM
 - évaluation par le CRPV et l'ANSM
- ◆ Retour d'information vers prescripteurs
résumés des rapports de synthèse

→ en l'absence de PUT

notification spontanée des EI par les médecins (CRPV- firme) + PSUR

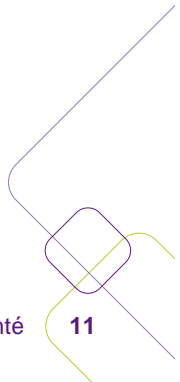


Information

Publication sur le site Internet ANSM

www.ansm.sante.fr , rubrique ATU

- ❖ Protocoles d'Utilisations Thérapeutiques
 - ✓ RCP
 - ✓ Notice patient
- ❖ Résumés des rapports de synthèses
- ❖ Liste des ATU C en cours
- ❖ Liste des ATU n
- ❖ Liste des ATU C arrêtées





Des chiffres ...

◆ ATUN

en 2012 : les chiffres restent globalement stables et élevés

- 220 Médicaments (> 1000 depuis 1994)
- ~ 26330 ATUn et 560 refus
- ~ 15 000 patients/an (30% enfants)
- Environ 60 à 70 nouveaux médicaments demandés par an.

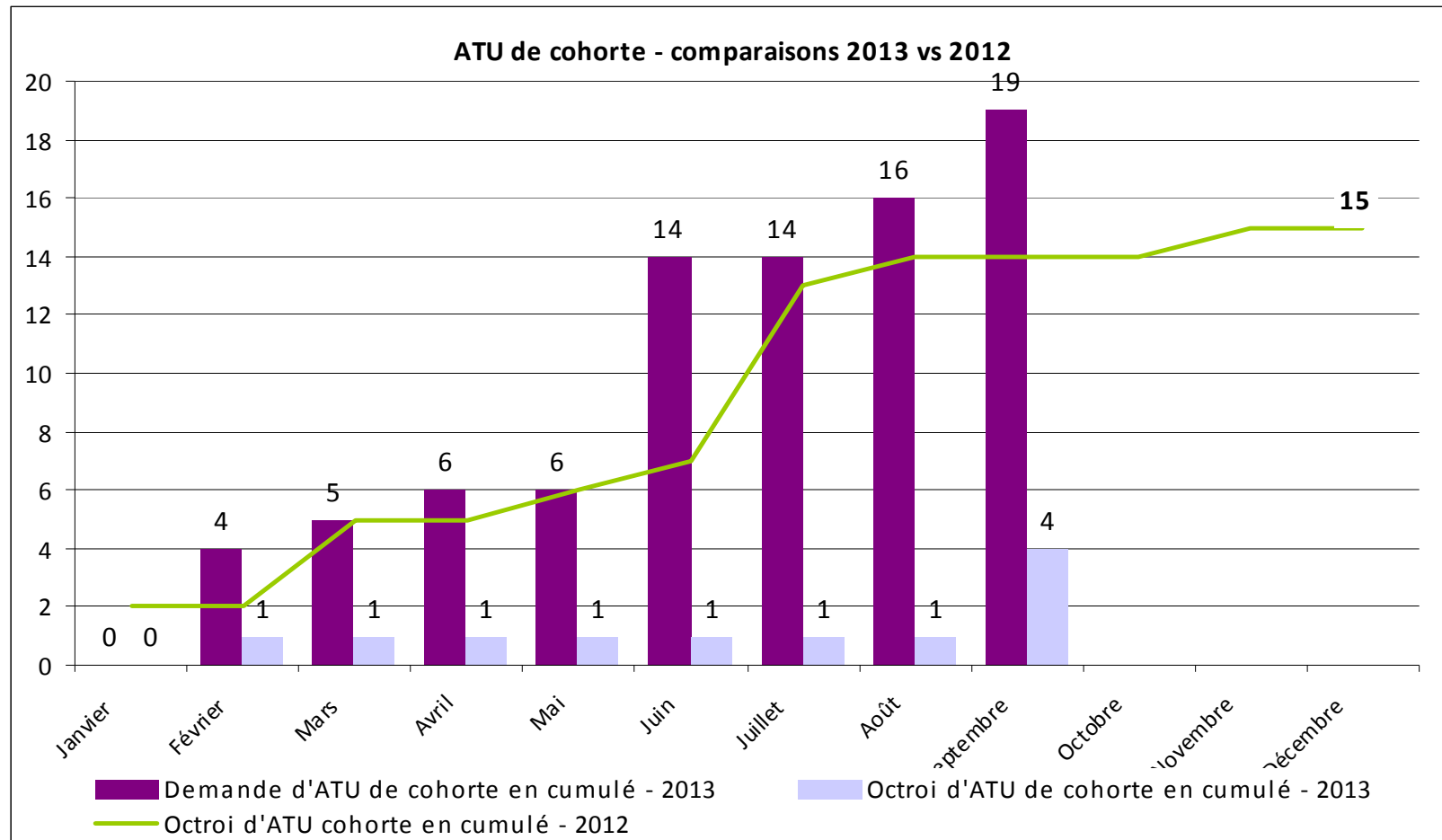
◆ ATUC

- Depuis 1994 : 125 médicaments (164 spécialités)
- Une cinquantaine d'avis négatifs
- Durée : quelques mois à plusieurs années – en général ~1 an
- En 2012, 15 nouvelles ATUc – 7 en 2011

◆ Évolution vers une AMM :

- 17 spécialités (sur 186 mises à disposition) ont obtenu une AMM en 2012, 16 en 2011

Favoriser un accès rapide, large et encadré à l'*innovation* pour tous les patients





Innovations thérapeutiques mises à disposition plusieurs mois avant l'AMM

- ◆ Cancérologie/hématologie :
 - Thérapies ciblées : vemurafenib, crizotinib, ruxolitinib, régorafenib
 - Abiratérone
- ◆ Hépatite C : bocéprévir, télaprévir ; actuellement Sofosbuvir et Siméprévir
- ◆ Maladies rares :
 - Parmi les 63 AMMc accordées pour les médicaments orphelins, env 70% disponibles en ATU, 34 mois en moyenne avant l'AMM
 - Ivacaftor en 2012
- ◆ Tous les nouveaux médicaments du VIH (les antiprotéases en 96), sclérose en plaques, anti TNF,...



PLFSS 2014 article 48

Concerne la période entre l'arrêt des ATU et la commercialisation effective avec fixation du prix

↳ Pour les poursuites de traitement, ATUn ou ATUC :

Poursuite de la prise en charge sauf si indication refusée pour l'AMM (B/R <0)

↳ Pour les nouveaux patients :

→ le médicament bénéficiait d'une ATU Cohorte

si indication = ATUc et dans l'AMM ⇒ prise en charge

si indication ≠ ATUc et dans l'AMM ⇒ évaluation par HAS

si indication hors AMM ⇒ pas de prise en charge sauf si extension d'indication en cours d'évaluation

→ le médicament était disponible via des ATUn

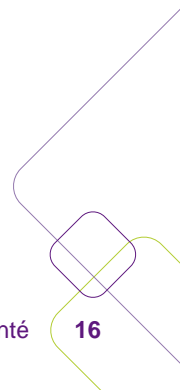
Mesure dérogatoire avec prise en charge pour les AMM obtenues avant le 1^{er} juillet 2014





Au total (1) :

- ◆ L'ATU est un dispositif utile et indispensable pour la santé publique mais, ne pas le détourner !
- ◆ L'AMM doit demeurer la norme à privilégier, ne pas la contourner
- ◆ Éviter le temporaire qui dure (nouvelle loi décembre 2011)
- ◆ Optimiser le suivi des patients : généralisation des PUT
- ◆ Tout en veillant à l'égalité d'accès, la qualité, la sécurité et la prise en compte du contexte individuel



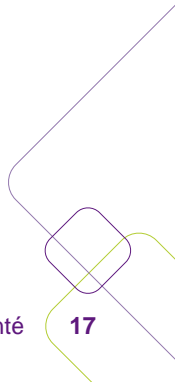


Au total (2)

- ◆ Les ATU nominatives :
 - Très nombreuses, 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.

- ◆ La procédure d'ATU de cohorte doit être privilégiée, notamment dans le contexte du PLFSS 2013

- ◆ Depuis 2013, politique ANSM d'extension des ATUc, en remplacement des ATUn, en incitant les laboratoires à faire évoluer leurs spécialités vers une ATUc/AMM



Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)



Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (article L. 5121-12-1 du CSP) → Décret n°2012-742 du 9 mai 2012

Loi n° 2012-1404 du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2013

Le nouvel encadrement du hors AMM issu de la loi du 29 décembre 2011

PRINCIPE :

La prescription d'une spécialité pharmaceutique doit être conforme à son AMM.

DEROGATION :

La prescription d'une spécialité non conforme à son AMM est possible si en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée :

Une RTU est établie par
l'ANSM

ou

Si le prescripteur le juge
Indispensable au regard
des données acquises de
la science

Autres textes relatifs au hors AMM

Objectif → remboursement

- Médicaments chers

Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 (modifié en 2008) relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale

Protocole thérapeutique temporaire (**PTT**) (4 ans)

- Maladies rares ou ALD

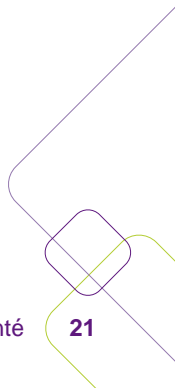
Décret n° 2012-740 du 9 mai 2012 relatif à la prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation ou de certains produits et prestations

Article 56 de la LFSS 2007 → arrêtés de prise en charge (3 ans)



Pourquoi un nouvel encadrement du hors AMM?

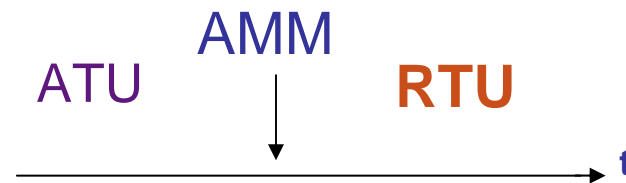
- Renforcement de la sécurité d'utilisation des médicaments dans l'intérêt des patients ;
- Information et suivi des patients
- Acquisition de données de sécurité et d'efficacité des produits concernés
- Equité d'accès aux traitements



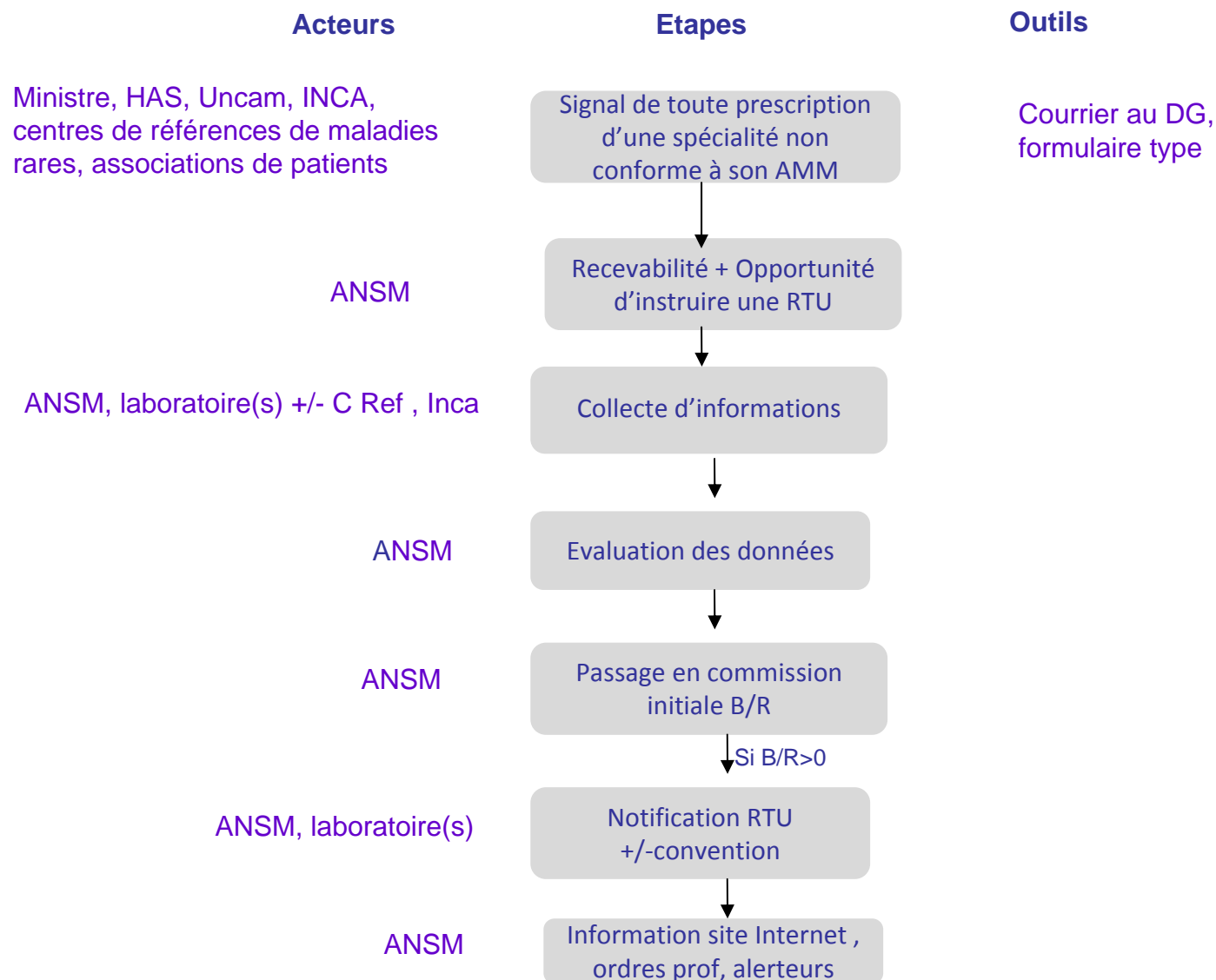
Conditions pour que l'ANSM élabore des RTU

- Besoin thérapeutique **identifié** (absence d'alternative médicamenteuse appropriée autorisée)
- Utilisation hors AMM **établie**
- Rapport Bénéfices/Risques présumé **favorable**

Sont concernées toutes les spécialités avec AMM
Dispositif temporaire : Durée de validité (3 ans max)



PROCESSUS DE TRAITEMENT D'UN DOSSIER DE RTU





« Signalements » hors AMM : état des lieux

Centres Références Maladies rares (CRMR) :

Enquête DGS/DGOS de 2012 : 550 signalements de 69 CRMR

10% non recevables

75 signalements « argumentés » (~ 60 aine de médicaments ou classes thérapeutiques)

Priorisation à mener (participation CRMR)

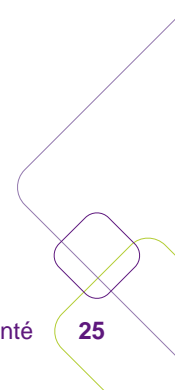
Réévaluation des PTT (n=55) et articles 56 (n=36)

Elaboration de RTU si enjeu de rapport B/R et suivi particulier nécessaire

Point de situation : 22 dossiers en cours d'instruction dont 18 princeps concernent les maladies rares



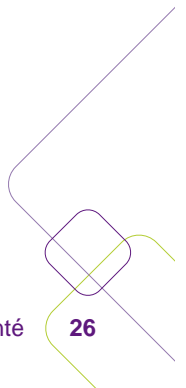
Essais cliniques





La recherche clinique

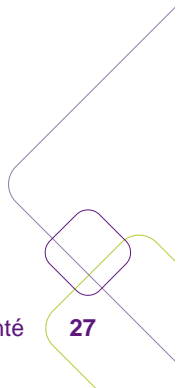
- ◆ Recherche clinique : l'innovation pour tous les patients
 - permet de mieux diagnostiquer : un diagnostic amélioré et de plus en plus précoce...
 - permet de mieux traiter : les traitements personnalisés, la médecine de demain...
 - permet de mieux accompagner : un accompagnement sur mesure...





Les missions de l'ANSM

- ◆ « L'autorité compétente se prononce **au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale**, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes ». (*Article R1123-29 du Code de la Santé Publique*)





Evaluation des essais: ANSM / CPP : qui fait quoi ?

◆ ANSM :

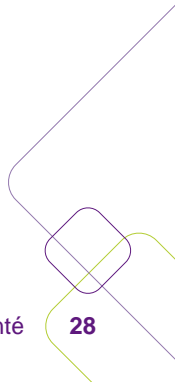
EVALUATION SCIENTIFIQUE

(notamment qualité et sécurité des produits testés)

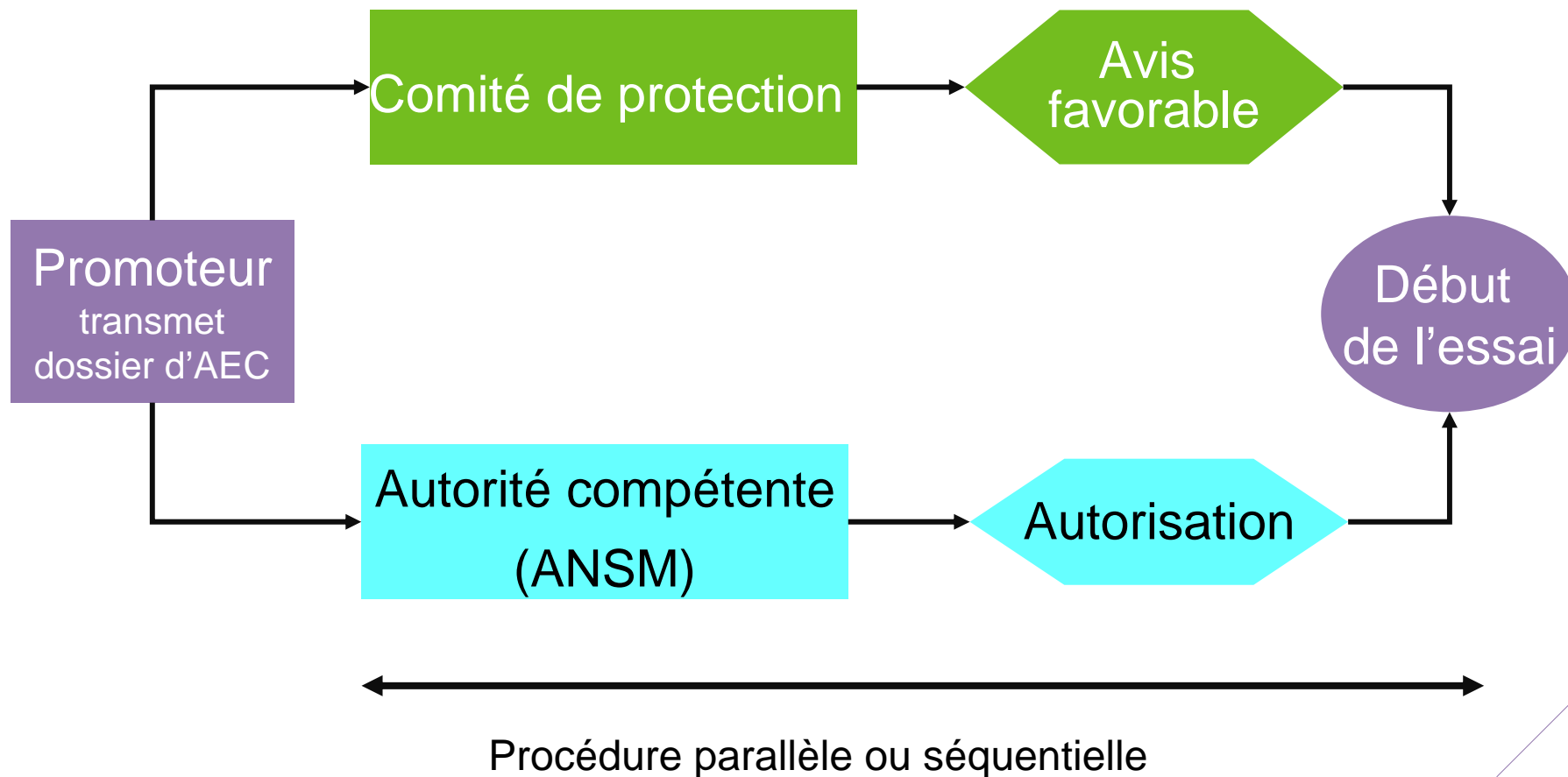
Objectif : Sécurité des participants inclus dans l'essai

◆ CPP (Comite de Protection des personnes)

- Information et consentement
- Statistiques
- Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnités
- Qualification des investigateurs / Lieux de recherche



La procédure d'autorisation globale



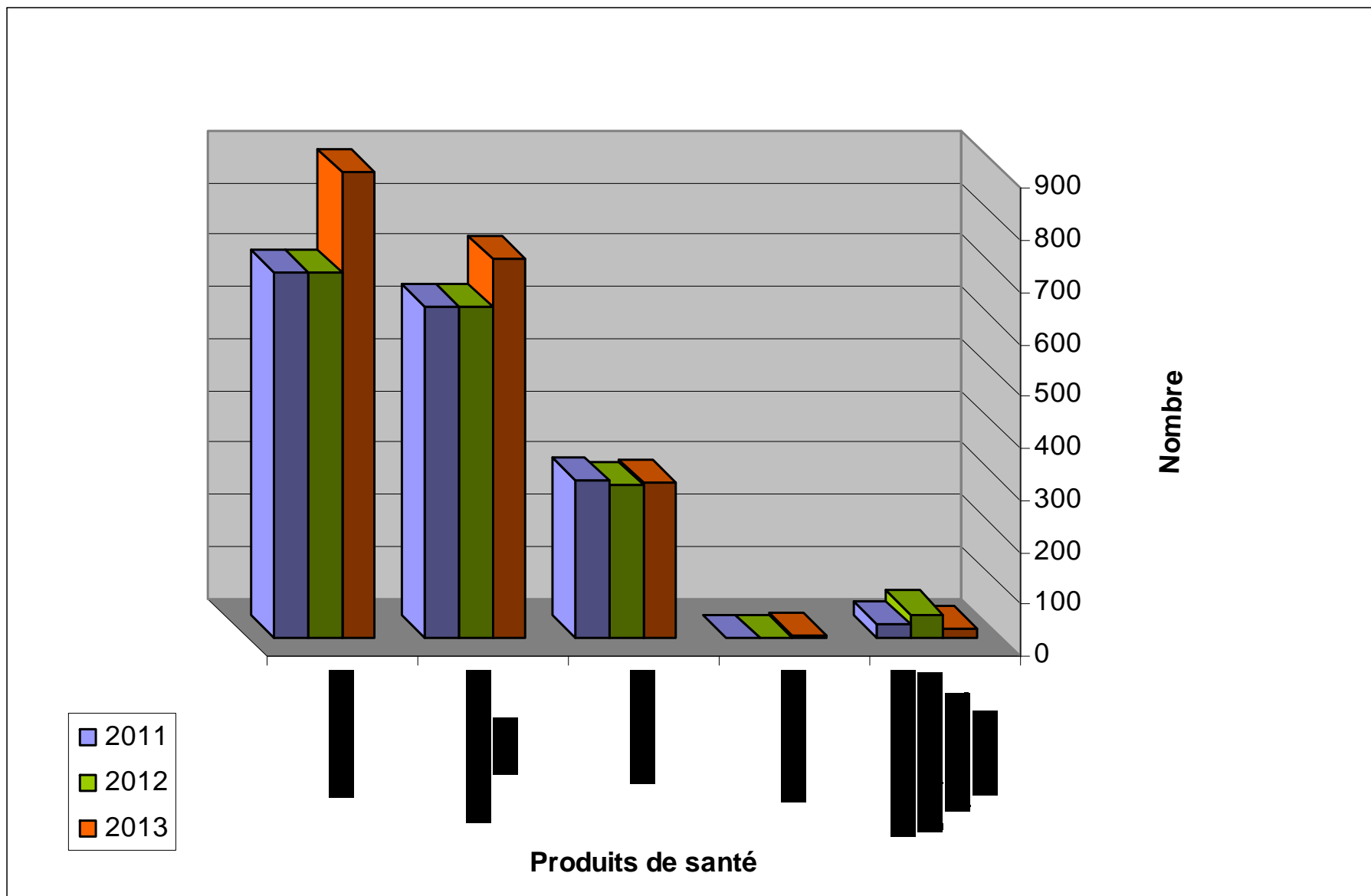
Quelques chiffres

Nombre d'essais cliniques autorisés à l'ANSM	2011	2012	2013
Médicaments	704	705	899
Hors Produits de Santé	641	640	733
DM/DMDIV	306	296	301
Cosmétologie	nc [1]	nc [1]	5
Thérapie cellulaire	17	29	10
Thérapie génique	6	11	9
Autres (PSL[2], tissus, organes)	4	7	1

[1] nc = non communiqué

[2] PSL = produit sanguin labile

Nombre d'essais cliniques autorisés



Quelques chiffres - Essais médicaments

◆ Phases

- Phase 1 : ~ 20 %
- Phase 2 : ~ 32 %
- Phase 3 : ~ 36 %
- Phase 4 : ~ 12 %

◆ Promoteur

- Industriel 70 % / Institutionnel 30 %

◆ Domaines thérapeutiques

- ONCO : 28 % (2011) 36 % (2012)
- SNC : 18 % (2011) 16 % (2012)
- Infectieux : 13 % (2011) 10 % (2012)



Inspection EC (?)

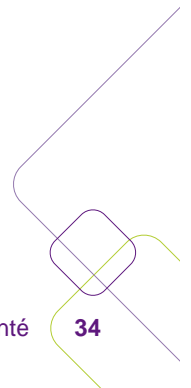
Inspection des essais cliniques des médicaments	2010	2011	2012
Inspections sur site	53	48	54
- dont en France	27	32	30
- dont en France	26	16	24
Mises en demeure		1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	1	2



Essais cliniques : Perspectives - Quelles pistes ?

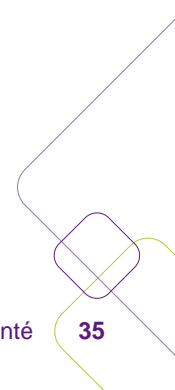
Problématique posée = Comment améliorer la compétitivité française des essais cliniques tout en assurant la sécurité des personnes susceptibles d'être incluses ?

- ◆ Place des associations de patients ? Implication dans la rédaction / relecture des protocoles de recherche ?
- ◆ Problématique liées au financement des essais cliniques
- ◆ Labellisation des centres de recherches ?





Conclusion



► Objectif de l'ANSM

Pour tous les patients, favoriser un accès à l'innovation:

- ↳ rapide,
- ↳ large
- ↳ encadré

→ associations de patients : partie prenante au cœur du dispositif et acteur majeur dans la remontée d'information



Merci pour votre attention

