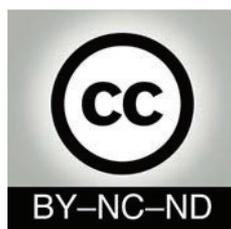




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 – LYON 1  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Thèse n°23

**THÈSE**

pour le **DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 5 mars 2021 par

Mme Inès POURADIER DUTEIL

Née le 23 Juillet 1995

à Paris XV (75)

\*\*\*\*\*

**LE DISPOSITIF D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION ET SES  
ÉVOLUTIONS FACE AUX ATTENTES DES PATIENTS**

\*\*\*\*\*

JURY

Madame SIRANYAN Valérie, Présidente et Directrice, Professeure universitaire

Monsieur LOCHER François, Professeur émérite

Madame LECUELLE Caroline, Docteur en pharmacie

Madame SEPOT-BOUCHERIT Lola, Docteur en pharmacie

## UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique Hamda BEN HADID
- Vice-président du Conseil d'Administration Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche Jean-François MORNEX
- Vice-président de la Formation et de la Vie Universitaire Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTÉ

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et VINCIGUERRA Biologiques	Directrice : Mme Christine
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M Behzad Shariat
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directeur : Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Christophe VITON
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences financières et d'assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

# UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB-Faculté de Pharmacie Lyon

## LISTE DES DÉPARTEMENTS PÉDAGOGIQUES

### DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALÉNIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GÉNÉRALE, PHYSIQUE ET MINÉRALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALÉNIQUE – COSMÉTOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU – PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Monsieur Eloïde THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

### DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTÉ**

Madame Valérie SIRANYAN (Pr)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ÉCONOMIE DE LA SANTÉ**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
- **INGÉNIERIE APPLIQUÉE À LA SANTÉ ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU – enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU – enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHÉMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)  
Madame Delphine HOEGY (AHU)

## **DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE SCIENCES DU MÉDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THÉRAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINÉTIQUE ET ÉVALUATION DU MÉDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

## **DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU - PH)  
Monsieur Michel TOD (PU – PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIELS**

Monsieur Aline INIGO PILLET (MCU - enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Pauline LOUBERT (MCU - enseignant contractuel temps partiel)

## DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HÉMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU - PH - HDR)  
Madame Florence MORFIN (PU - PH)  
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU - HDR)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU - PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU - PH)  
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)  
Madame Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MÉDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)  
Madame Camille LOURS (AHU)  
Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

## DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLÉCULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**  
Madame Pascale COHEN (Pr)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU - HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)  
Monsieur Alexandre JANIN (AHU)  
Madame Nadjat LEBSIR (ATER)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

## **INSTITUT DE LA PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU- enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU- enseignant contractuel temps partiel)

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

## Table des matières

Remerciements .....	12
Liste des tableaux .....	14
Liste des figures .....	15
Liste des annexes.....	16
Liste des acronymes .....	17
Introduction.....	19
PARTIE 1 : L'autorisation temporaire d'utilisation.....	20
1.    Juridiction, octroi et organisation du dispositif d'ATU .....	21
1.1.    Définition .....	21
1.2.    Examen d'une demande d'ATU : autorités compétentes.....	22
1.3.    Deux ATU distinctes : ATU de cohorte et ATU nominative.....	23
1.3.1.    Les autorisations temporaires d'utilisation de cohorte.....	23
1.3.1.1.    Conditions requises.....	23
1.3.1.2.    Chiffres-clé .....	24
1.3.2.    Les autorisations temporaires d'utilisation nominatives .....	24
1.3.2.1.    Conditions requises.....	24
1.3.2.1.1.    ATUn classique : .....	25
1.3.2.1.2.    ATUn dérogatoire :.....	25
1.3.2.2.    Procédure de demande d'ATUn via e-Saturne .....	25
1.3.2.3.    Chiffres-clé .....	27
1.4.    Suivi et financement des ATU .....	28
1.4.1.    Le protocole d'utilisation thérapeutique.....	28
1.4.1.1.    Définition.....	28
1.4.1.2.    Champs d'application du PUT .....	29
1.4.1.3.    Rapport de synthèse pour les ATU soumises à un PUT.....	29

1.4.2.	Pharmacovigilance des médicaments sous ATU .....	30
1.4.2.1.	ATU soumises à un PUT .....	30
1.4.2.2.	ATU non soumises à un PUT .....	30
1.4.3.	Financement des ATU .....	31
1.4.3.1.	Financement des ATU en cours.....	31
1.4.3.2.	Cas des ATUc : le système d'indemnité.....	31
1.4.3.3.	Cas des ATUn et autres cas particuliers : système de compensation .....	32
1.4.3.3.1.	Les ATUn .....	32
1.4.3.3.2.	Autres cas particuliers.....	32
1.4.3.4.	Financement en phase post-ATU.....	33
1.4.3.5.	Coûts générés par les ATU .....	34
2.	ATU : Objectifs, historique et limites des ATU.....	37
2.1.	Objectifs du processus.....	37
2.1.1.	Un accès équitable aux thérapies innovantes.....	37
2.1.2.	Un accès rapide aux thérapies innovantes .....	37
2.2.	Histoire de l'ATU.....	39
2.2.1.	ATU un système créé dans un contexte d'épidémie de VIH.....	39
2.2.2.	L'ATU, un système pionnier en Europe.....	41
2.2.2.1.	Le cas d'autre pays européens .....	41
2.2.2.2.	Caractéristiques distinctives du système français.....	44
2.2.2.3.	Influence de l'UE dans l'usage compassionnel.....	45
2.3.	Limites du système.....	46
2.3.1.	Frein au dépôt d'AMM et délais post-ATU longs.....	46
2.3.2.	Des inégalités d'accès subsistent.....	48
2.3.3.	Envolée des coûts .....	48
2.4.	Vers une simplification du dispositif : LFSS 2021 .....	49
2.4.1.	Accès précoce .....	50

2.4.2.	Accès compassionnel.....	51
2.4.3.	Synthèse sur la réforme des ATU.....	52
PARTIE 2 : ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET ATU.....		56
1.	Les associations de patients.....	57
1.1.	Définition .....	57
1.1.1.	Émergence des associations de patients .....	57
1.1.1.1.	Les maladies chroniques.....	57
1.1.1.2.	L'épidémie de VIH.....	58
1.1.1.3.	Fin de la toute-puissance médicale.....	58
1.1.2.	Fondement juridique.....	59
1.1.2.1.	Loi de 1901 .....	59
1.1.2.2.	Agrément des associations de patients .....	60
1.1.3.	Chiffres-clé .....	62
1.1.4.	Financement des associations de patients.....	63
1.1.4.1.	Cotisation et membres .....	63
1.1.4.2.	Etat (rapport entre ?).....	63
1.1.4.3.	Industries de santé .....	63
1.2.	Champ d'action des associations de patients en France.....	65
1.2.1.	ADP : un acteur essentiel auprès des patients et aidants .....	65
1.2.2.	Collaboration avec l'industrie pharmaceutique .....	66
1.2.3.	ADP et collaboration avec l'État.....	67
1.2.3.1.	Place des ADP dans la démocratie sanitaire.....	67
1.2.3.1.1.	Le patient expert .....	68
1.2.3.1.2.	Représentant des usagers .....	68
1.2.3.1.3.	Limites de la démocratie sanitaire .....	72
1.2.3.2.	Prolongement des objectifs de l'État.....	73
2.	Entretiens auprès de membres d'associations de patients .....	74

2.1.	Objectifs .....	74
2.2.	Recueil de témoignages auprès de membres d'ADP.....	74
2.3.	Méthodologie .....	75
2.4.	Résultats .....	76
2.4.1.	Efficienc e du système.....	76
2.4.2.	Rôle concret des ADP dans le dispositif d'ATU .....	77
2.4.2.1.	Intervention dans la décision d'octroi d'ATU .....	77
2.4.2.1.1.	Comparatif entre l'AMM et l'ATU .....	77
2.4.2.1.2.	Point de vue des ADP sur leur place dans la décision d'octroi d'ATU 79	
2.4.2.2.	Cas de la pédiatrie : collaborer avec les pédiatres au sujet des ATU .....	80
2.4.3.	Angle politique .....	81
2.4.3.1.	Une position délicate pour les ADP .....	81
2.4.3.2.	Maîtrise budgétaire des ATU.....	81
2.4.4.	Point d'amélioration .....	82
2.4.4.1.	Collecte et remontée des infos PUT .....	82
2.4.4.2.	L'ATU ne doit pas freiner les dépôts d'AMM .....	83
2.4.4.3.	Donner du poids au ADP dans l'octroi d'ATU et la fixation du prix.....	84
2.4.4.4.	Échelle européenne.....	85
2.4.5.	Mise en regard des résultats avec la LFSS pour 2021 .....	85
2.5.	Discussion .....	87
2.5.1.	Intérêts des entretiens conduits.....	87
2.5.2.	Critiques de la méthode .....	87
	Conclusion.....	89
	Bibliographie.....	91
	Annexes.....	100

## Remerciements

A ma Présidente de jury et Directrice de thèse,

Madame le professeur Valérie SIRANYAN,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en suis très reconnaissante.

Merci pour l'intérêt porté à mon travail et pour vos conseils

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse avec bienveillance.

Aux membres du jury,

Monsieur LOCHER,

Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

Merci aussi de vous être tant investi dans la filière pharmacien-entrepreneur.

Ce cursus me permet aujourd'hui de travailler dans un domaine qui me passionne.

Caroline,

Je suis ravie d'avoir fait ta connaissance !

Merci de te rendre disponible pour faire partie de ce jury.

Merci pour l'intérêt que tu portes à mon sujet.

Lola,

Merci pour ton aide dans ce travail.

Tu m'as bien motivée dans cette dernière ligne droite !

Merci aussi pour ton amitié et ton soutien sur lesquels je peux toujours compter.

Aux membres d'associations de patients qui m'ont aidée dans mon travail,

Un merci tout particulier à Monsieur Mazens et à Madame Vergely.

Merci d'avoir donné de votre temps pour échanger avec moi.

Votre aide très précieuse m'a permis d'intégrer la voix des patients dans ma thèse,

A toute ma famille

A mes parents,

Merci de m'avoir poussée et soutenue dans ce que j'ai pu entreprendre.

Merci de m'avoir donné les moyens de réussir tout au long de mes études.

A mes frères et ma sœur, mon beau-frère et mon neveu  
A mes grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines,

Quelle chance de faire partie d'une famille nombreuse et soudée !

A mes amis,

A tous mes amis rencontrés durant mes années pharma.  
A mes si chères pharmacopines,  
Que de belles rencontres, de soirées et de bons moments passés ensemble.  
Ce n'est, je l'espère, pas fini !  
Merci d'être derrière moi et de me donner le sourire !

A mes amis de longue date ou plus récents.  
Rencontrés à Lyon, Valence ou ailleurs lors de diverses occasions.  
Qu'il est agréable de pouvoir compter sur vous.  
Un merci tout particulier à Iris qui a courageusement relu et corrigé mon manuscrit.

A mes collègues,

Que ce soit lors de mon boulot étudiant en officine,  
Lors de mes stages dans l'industrie pharmaceutique,  
Vous m'avez appris, fait confiance, poussée  
Vous avez contribué à bâtir mon projet professionnel et je vous en remercie.

Un grand merci à toutes les personnes que j'aurais pu oublier qui ont été présentes pour moi et  
m'ont accompagnée durant ces belles années.

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre d'ATUn accordées de 2007 à 2018 (16) .....	28
Tableau 2 : Évolution de la dépense au titre des dispositifs d'ATU et de post-ATU pour les années 2014 à 2016 (24).....	34
Tableau 3 : Évolution de la dépense au titre des dispositifs d'ATU et de post-ATU pour les années 2017 à 2019 (16).....	35
Tableau 4 : Type de programme d'usage compassionnel, procédure et durée de l'étude des demandes dans 7 États membres (37) .....	43
Tableau 5 : Importation, payeur, cadre juridique dans sept États membres (37).....	44
Tableau 6 : Thérapies ayant fait l'objet de recommandations de la part de l'EMA (38).....	46
Tableau 7 : Lieux d'expression des représentants des usagers (67).....	72
Tableau 8 : Problèmes identifiés lors des entretiens et mis au regard de la LFSS pour 2021..	86

## Liste des figures

Figure 1 : Bonne pratique de demande d'ATU (14) .....	27
Figure 2 : Processus de notification des EI intervenus pour un médicament sous ATU et soumis à un PUT .....	30
Figure 3 : Processus de notification des EI intervenus pour un médicament sous ATU non soumis à un PUT .....	31
Figure 4: Modalités de financement des spécialités bénéficiant du dispositif ATU et post-ATU. (22) .....	34
Figure 5 : Délais moyens d'accès au marché des pays de l'UE (27) .....	38
Figure 6: Présence ou absence de réglementations dans les États membres de l'UE relatives à l'usage compassionnel (35).....	42
Figure 7 : Délais moyens et médians de la procédure d'évaluation et de fixation du prix de médicaments ayant fait l'objet d'une ATU – Source LEEM (24) .....	47
Figure 8 : Répartition des dispositifs d'accès aux nouvelles thérapies actuels sous deux voies distinctes (45) .....	50
Figure 9 : Comparaison du dispositif d'accès précoce et du dispositif d'accès compassionnel (45) .....	54
Figure 10 : Processus de demande d'agrément (52).....	61
Figure 11 : De l'octroi d'AMM à la mise à disposition du médicament sur le marché .....	78
Figure 12 : De l'octroi d'ATU à la fixation du prix du médicament sous ATU .....	79

## Liste des annexes

Annexe 1 : Formulaire de demande d'ATUc .....	100
Annexe 2 : Liste des ATUc – site de l'ANSM au 12/09/2020.....	105
Annexe 3 : E-Saturne – Manuel utilisateur – Créer une demande d'ATUn.....	107
Annexe 4 : E-Saturne – Manuel utilisateur – Faire une demande de renouvellement d'ATUn .....	113
Annexe 5 : Référentiel des ATUn – Site de l'ANSM – mise à jour le 12/09/2020 .....	116
Annexe 6 : Plan de rédaction du rapport périodique de synthèse .....	123
Annexe 7: Montant de l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé pour les médicaments bénéficiant/ayant bénéficié d'une ATU ou étant/ayant été en post-ATU – Mars 2020.....	128
Annexe 8 : Demande d'agrément d'une association d'usagers du système de santé.....	130
Annexe 9 : Extrait de la Base Transparence Santé – Avantages perçues par les associations usager de santé – Semestre 1 2019 .....	135

## Liste des acronymes

**AC** : Accès Compassionnel

**ADP** : Associations de patients

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANRS** : Agence Nationale de Recherches sur le Sida

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**AP** : Accès Précoce

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**ASCO** : American Society of Clinical Oncology

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**ATUc** : Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte

**ATUn** : Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

**CEPS** : Comité Économique des Produits de Santé

**CEESP** : Commission Évaluation Économique et de Santé Publique

**CHMP** : Committee for Medicinal Products for Human Use

**CODEEM** : Comité de Déontologie des Entreprises du Médicament

**CRUQPC** : Commission des Relations avec les Usagers et de la Qualité de la Prise en Charge

**CSIS** : Conseil Stratégique des Industries de Santé

**CSP** : Code de Santé Publique

**CT** : Commission de Transparence

**DGS** : Direction Générale de la Santé

**DP**: Direction Produits

**EFPIA** : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

**EMA** : European Medicines Agency

**ETP** : Éducation Thérapeutique du Patient

**EI** : Effet indésirable

**FAS** : France Assos Santé

**FFD** : Fédération Française des Diabétiques

**FFIP** : Fond de Financement des Innovations Pharmaceutiques

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HPST** : Hôpital, Patient, Santé et Territoire

**JO** : Journal Officiel

**LFSS** : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

**OCDE** : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

**PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur

**PUT** : Protocole d'Utilisation Thérapeutique

**RCP** : Résumé des Caractéristiques Produit

**RTU** : Recommandation temporaire d'utilisation

**SIDA** : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

**STAMP**: Safe and Timely Access to Medicines for Patients

**UE** : Union Européenne

**UNCAM** : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

**VIH** : Virus d'immunodéficience humaine

## Introduction

Le système d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est typiquement français. Il a été créé en 1994 pour favoriser l'accès précoce aux trithérapies contre le virus d'immunodéficience humaine (VIH).

Ce statut particulier permet d'apporter un cadre à l'utilisation de médicaments sans autorisation de mise sur le marché (AMM). Ceux-ci sont utilisés à titre exceptionnel, en dehors du cadre des essais cliniques, pour le traitement de maladies graves et pour les patients en situation d'impasse thérapeutique. Les données disponibles sur ces médicaments se doivent également de soulever un bénéfice réel pour les malades. Depuis sa mise en place, le système n'a cessé d'évoluer pour tenter de répondre au mieux à l'enjeu que constitue l'accès précoce aux nouvelles thérapies.

Pour de nombreux patients atteints de maladies graves et en situation d'impasse thérapeutique, l'ATU est parfois la seule option envisageable pour accéder précocement à des thérapies n'ayant pas encore obtenu d'AMM en France.

Aujourd'hui, les associations de patients (ADP) font partie intégrante du système de soin français et s'intègrent dans la démarche de démocratie sanitaire initiée par l'État. Des membres d'ADP siègent dans différentes instances de santé et prennent part aux décisions de politiques sanitaires.

Ainsi, on peut se demander comment s'organise le système d'autorisation temporaire d'utilisation en France, mais aussi quelle place est réservée aux associations de patients dans ce dispositif.

Cette thèse a pour objet de dresser un panorama précis du dispositif d'ATU, de son organisation et de ses évolutions. Nous nous pencherons aussi sur la place des ADP dans le système de soin français, et nous appuierons plus particulièrement notre propos sur leur place dans le dispositif d'ATU.

Dans une première partie, il sera nécessaire de définir l'ATU, ses objectifs et ses évolutions au cours du temps. Puis, dans une seconde partie, nous verrons comment les ADP prennent part au système de soin français. Grâce à des entretiens conduits auprès de membres d'ADP, nous étudierons l'impact qu'elles peuvent avoir dans l'octroi d'ATU ainsi que leur ressenti sur la place qui leur est faite dans ce système.

## **PARTIE 1 : L'autorisation temporaire d'utilisation**

Dans ce premier chapitre, il s'agira de bien comprendre ce à quoi correspond le système d'ATU ainsi que ses enjeux.

Dans un premier temps, nous définirons l'ATU, son cadre juridique et ses conditions d'octroi. Nous verrons que deux types distincts d'ATU coexistent et que chacun a des spécificités qui lui sont propres. Nous évoquerons la façon dont le système est régulé et comment s'applique la pharmacovigilance pour les ATU, un point crucial pour assurer la sécurité des patients étant donné que le bénéfice des médicaments bénéficiant d'une ATU n'est pas certain, et que la sécurité n'est pas systématiquement soutenue par des essais cliniques. Enfin, nous ferons un état des lieux sur le financement des ATU, mais aussi sur le coût qu'elles génèrent.

Puis, dans un second temps, nous verrons dans quel contexte est apparu le système d'ATU. Ses principaux objectifs n'ont pas évolué et sont principalement orientés autour d'un souci d'équité et d'un accès précoce aux nouvelles thérapies pour les patients. Bien qu'efficace ce système démontre certaines limites que nous tenterons d'élucider. Enfin, nous verrons que la refonte complète du dispositif est apparue nécessaire et nous en parcourrons les grandes lignes.

# 1. Juridiction, octroi et organisation du dispositif d'ATU

## 1.1. Définition

Les ATU sont inscrites depuis 1994 dans le Code de la Santé Publique (CSP) à l'article 5121-12 (1). Ce système fait écho à une volonté de l'Union Européenne (UE) de promouvoir un accès précoce aux thérapies innovantes via l'usage compassionnel. Ce terme désigne, à l'échelle de l'UE, toute procédure permettant dans un État membre l'accès précoce à une thérapie n'ayant pas reçu d'AMM de la part de l'Agence compétente de ce même État.

L'ATU permet donc l'usage compassionnel sur le sol français : il s'agit d'une procédure dérogatoire à l'AMM. C'est un statut à caractère exceptionnel qui peut être octroyé par l'agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé (ANSM) pour certains médicaments répondant à des critères stricts. En premier lieu, l'ATU s'adresse aux thérapies ne bénéficiant pas d'une AMM et n'étant pas sujets à un essai clinique en France. S'ils font l'objet d'un essai clinique, l'ATU pourra s'adresser aux patients ne remplissant pas les critères d'inclusion de l'essai clinique.

De plus, un médicament ne peut faire l'objet d'une ATU que s'il remplit a minima les conditions suivantes :

- La spécialité est destinée à être utilisée dans le cadre de maladies rares ou graves (traitement, prévention, diagnostique), et lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Il n'existe pas, à l'heure de la demande, de traitement approprié et/ou disponible sur le marché.
- Son efficacité et sa sécurité d'emploi sont a minima présumées en l'état des connaissances scientifiques. (2)

En raison de leur statut particulier, les médicaments sous ATU sont soumis à des conditions de prescription étroites qui varient selon la molécule (prescription hospitalière, hospitalière initiale ou par un spécialiste). Ils sont dispensés par des pharmacies à usage intérieur (PUI) pour un usage hospitalier ou en rétrocession. (3)

Les ATU n'ont pas d'objectif d'investigation. C'est pourquoi l'obtention d'une ATU ne doit pas freiner les essais cliniques qui sont les seuls à supporter scientifiquement l'évaluation de la balance bénéfique/risque. Une ATU n'a pas pour but de durer dans le temps, c'est un statut transitoire, l'AMM est à privilégier. Enfin, pour des motifs de santé publique ou si les

conditions ayant permis l'octroi de l'ATU ne sont plus rassemblées, le directeur général de l'ANSM peut modifier, suspendre ou retirer une ATU. (4)

## 1.2. Examen d'une demande d'ATU : autorités compétentes

L'octroi d'une ATU se fait par l'ANSM après évaluation de la demande et des éléments fournis par le demandeur. En fonction du type d'ATU, nous verrons dans la partie suivante que différentes conditions sont requises.

L'évaluation de chaque demande est instruite par la Direction Produits (DP) de la gamme thérapeutique concernée, en lien avec le référent « ATU » de la direction de l'évaluation de l'ANSM.

Le rôle des DP est défini comme suit sur le site de l'ANSM : « *Évaluer et instruire à des fins d'autorisation les demandes d'essais cliniques, d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), d'AMM, de visas publicitaires et de modifications de ces autorisations.* » Les DP compétentes dans l'octroi d'ATU sont au nombre de quatre et sont chacune spécialisée dans des domaines thérapeutiques précis (5):

- Oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques.
- Cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie
- Neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions.
- Vaccins, médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares.

Pour l'évaluation du dossier de demande d'ATU, la DP peut solliciter l'avis d'autres instances, notamment de l'un des quinze comités scientifiques permanents. Ceux-ci sont composés a minima d'un représentant des usagers et couvrent respectivement différentes aires thérapeutiques : (6)

- Produits sanguins labiles et donneurs de sang
- Thérapie et risque cardiovasculaire
- Médicaments de dermatologie
- Médicaments de diagnostic et de médecine nucléaire
- Oncologie et hématologie

- Sécurité et qualité des médicaments
- Sécurisation de l'utilisation des médicaments
- Reproduction, grossesse et allaitement
- Pédiatrie
- Psychotropes, stupéfiants et addictions
- Surveillance et pharmacovigilance
- Hémovigilance
- Matéiovigilance et réactovigilance
- Interface avec le réseau de toxicovigilance
- Contrôle de qualité des dispositifs médicaux

### 1.3. Deux ATU distinctes : ATU de cohorte et ATU nominative

Si tout médicament se doit de respecter les critères communs évoqués précédemment pour obtenir une ATU, celles-ci sont de deux types. Elles sont définies par l'article L601-2 du CSP (7), et chacune comporte des contraintes spécifiques. Ainsi, nous allons dans une première partie étudier l'ATU de cohorte (ATUc) et ses spécificités, puis nous nous intéresserons à l'ATU nominative (ATUn).

#### 1.3.1. Les autorisations temporaires d'utilisation de cohorte

##### 1.3.1.1. Conditions requises

L'ATUc est octroyée par l'ANSM à la demande du titulaire des droits d'exploitation de la spécialité. Le laboratoire doit adresser sa demande via un formulaire type (Annexe 1) incluant les éléments suivants : (8)

- Le nom du médicament, ses caractéristiques (dosage, forme, substance active) et son indication.
- L'identification du demandeur
- Les éléments mettant le médicament au regard du champ d'application de la procédure centralisée d'AMM. En effet, la procédure centralisée est obligatoire si le demandeur répond « OUI » à la question 1.1, 1.2 ou 1.3 et optionnelle s'il répond « OUI » à la question 1.4 ou 1.5.
- Le médicament doit remplir les critères d'octroi d'ATU : médicament destiné à traiter, à prévenir ou à diagnostiquer une maladie grave ou rare, sans traitement approprié disponible et avec une sécurité présumée.

- Le demandeur doit avoir fait une demande d'AMM. Dans le cas contraire, il s'engage à faire un dépôt d'AMM dans un délai fixé.
- État du médicament en France et à l'étranger : recherche en cours, AMM ou pré-AMM obtenue dans des pays étrangers, place du médicament dans l'arsenal thérapeutique français, estimation du nombre de patients susceptibles de bénéficier de la thérapie en France.
- Enfin, plusieurs documents doivent obligatoirement être fournis à l'ANSM s'il y a lieu. C'est le cas de tous les documents pouvant motiver l'octroi d'une ATUc : résultats d'essais thérapeutiques, AMM obtenue dans un pays étranger, désignation du médicament comme un médicament orphelin, avis scientifique, ...

Si une ATUc est octroyée, elle a une durée d'un an. Elle est renouvelable sur demande du laboratoire dans les deux mois précédant la date d'expiration de l'ATUc.

L'ATUc s'adresse à un groupe de patients. Ceux-ci doivent être traités et surveillés selon un protocole établi : le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT). Toutes les informations issues de ce protocole sont recueillies et font l'objet de rapports à intervalles réguliers.

Enfin, toute spécialité soumise à une ATUc se doit d'avoir un résumé des caractéristiques produit (RCP), une notice destinée aux patients et un étiquetage valide.

#### 1.3.1.2. Chiffres-clé

À ce jour (12/09/2020), selon l'ANSM (9), 36 spécialités sont soumises à une ATUc. En faisant abstraction des différents dosages qui existent pour une même spécialité, cela correspond à 29 molécules. (Annexe 2)

### 1.3.2. Les autorisations temporaires d'utilisation nominatives

#### 1.3.2.1. Conditions requises

L'ATUn est octroyée par l'ANSM à la demande et sous la responsabilité d'un médecin hospitalier. La demande doit être initiée par le prescripteur, en collaboration avec la PUI rattachée à l'établissement hospitalier dans lequel exerce le médecin.

L'ATUn s'adresse à un patient nommément désigné et identifié. Les motivations d'une demande d'ATUn doivent être clairement établies par le prescripteur dans le dossier de demande d'ATUn. (10)

Le prescripteur s'engage à informer le patient sur les caractéristiques du médicament et sur les éléments inhérents au statut particulier d'ATU. La procédure d'information doit être inscrite dans le dossier médical du patient.

L'ATUn est accordée pour une durée précise dans la limite maximum d'un an. Elle est renouvelable sur demande du médecin si le traitement nécessite d'être prolongé.

#### 1.3.2.1.1. ATUn classique :

L'ATUn dite classique ne peut être délivrée par l'ANSM que dans l'un des cas suivants :

- Il y a eu une demande d'ATUc ou d'AMM pour le médicament concerné. Si ce n'est pas le cas, le laboratoire s'engage à déposer une telle demande dans un délai déterminé.
- Un essai clinique est en cours en France ou en cours de demande.

Les spécialités bénéficiant d'une ATUn classique sont systématiquement soumises à un PUT.  
(11)

#### 1.3.2.1.2. ATUn dérogatoire :

Si le médicament ne remplit pas les conditions évoquées ci-dessus, une ATUn dérogatoire peut être octroyée par l'ANSM. C'est notamment le cas dans les trois situations suivantes :

- L'attirail thérapeutique actuel n'est pas suffisant pour répondre aux besoins du patient et pourrait très probablement entraîner des conséquences graves pour celui-ci.
- Le médicament a fait l'objet d'une suspension de commercialisation ou l'indication sollicitée diffère de celle autorisée.
- Une demande d'autorisation d'essai clinique ou d'ATUc a été refusée dans l'indication thérapeutique sollicitée. Le prescripteur et le patient sont informés des motifs dudit refus.

Dans ces trois cas de figure, il doit exister une présomption d'efficacité et de sécurité ainsi qu'un bénéfice individuel pour le patient. Les médicaments soumis à une ATUn obtenue à titre dérogatoire feront l'objet d'un suivi déterminé par l'ANSM au cas par cas. (11)

#### 1.3.2.2. Procédure de demande d'ATUn via e-Saturne

Depuis le 4 Mars 2019 l'ANSM a mis en place une plateforme, e-Saturne, pour effectuer les demandes d'ATUn de façon informatique. Depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2020, toute demande d'ATUn doit passer via la plateforme sans quoi elle ne sera pas traitée.

Ce nouveau dispositif permet de dématérialiser les demandes, d'améliorer la transparence et de simplifier les échanges entre le prescripteur, la PUI et l'ANSM. De plus, cela simplifie les exploitations statistiques puisque les données sont extractibles facilement et en temps réel. (12)

Lorsqu'un prescripteur sollicite une ATUn pour un patient, il doit dans un premier temps consulter le référentiel des ATUn. Il comporte pour chaque spécialité référencée les critères d'octroi, les conditions d'utilisation, le RCP (pour les médicaments autorisés à l'étranger) et le PUT (s'il y a lieu). La procédure à suivre pour faire une demande d'ATUn est renseignée en Annexe 3.

Lors d'une demande plusieurs cas de figure sont envisageables :

- **Cas n°1** : la demande est conforme au référentiel et aux critères d'octroi. La forme, le dosage et l'aire thérapeutique sont automatiquement remplis. Le PUT, s'il y a lieu, est téléchargeable via e-Saturne. Le prescripteur doit uniquement renseigner la posologie, choisir l'indication codifiée (si elle n'existe pas se référer au cas n°2). Enfin, le prescripteur doit s'engager sur la conformité de sa demande avec les critères d'octroi d'ATUn pour le médicament sollicité. En théorie, dans ce cas, la validation est automatique et donnera lieu à un avis favorable de l'ANSM.
- **Cas n°2** : la demande correspond à une spécialité listée dans le référentiel, mais les conditions d'octroi ne sont pas remplies. La forme et le dosage sont automatiquement remplis. Le prescripteur doit renseigner la posologie et motiver sa demande en notifiant la nature de la différence d'indication et en justifiant sa demande via des pièces justificatives. Le délai de réponse de l'ANSM sera dépendant du délai de constitution du dossier et de son évaluation.
- **Cas n°3** : la demande ne porte pas sur une spécialité listée dans le référentiel. Le prescripteur doit remplir tous les champs relatifs au médicament, à sa forme, au dosage, à la posologie, à l'indication, au domaine thérapeutique, et joindre toute pièce jugée utile pour examiner la demande. Comme pour le cas n°2, le délai de réponse de l'ANSM va être variable.

Pour renouveler une ATUn il suffit de sélectionner la demande initiale et de solliciter son renouvellement. Certaines informations supplémentaires relatives à l'efficacité et aux effets indésirables (EI) du traitement instauré sont demandées cf Annexe 4.

Dans tous les cas, avant d'envoyer la demande à la PUI, le prescripteur doit s'engager à faire remonter à l'ANSM toute information qu'il jugera importante ainsi qu'à respecter les mentions à caractère légal portant sur l'information du patient.

Puis, le pharmacien responsable de la PUI, après vérification de la demande d'ATUn, est tenu de la valider pour la transmettre à l'ANSM. (13)

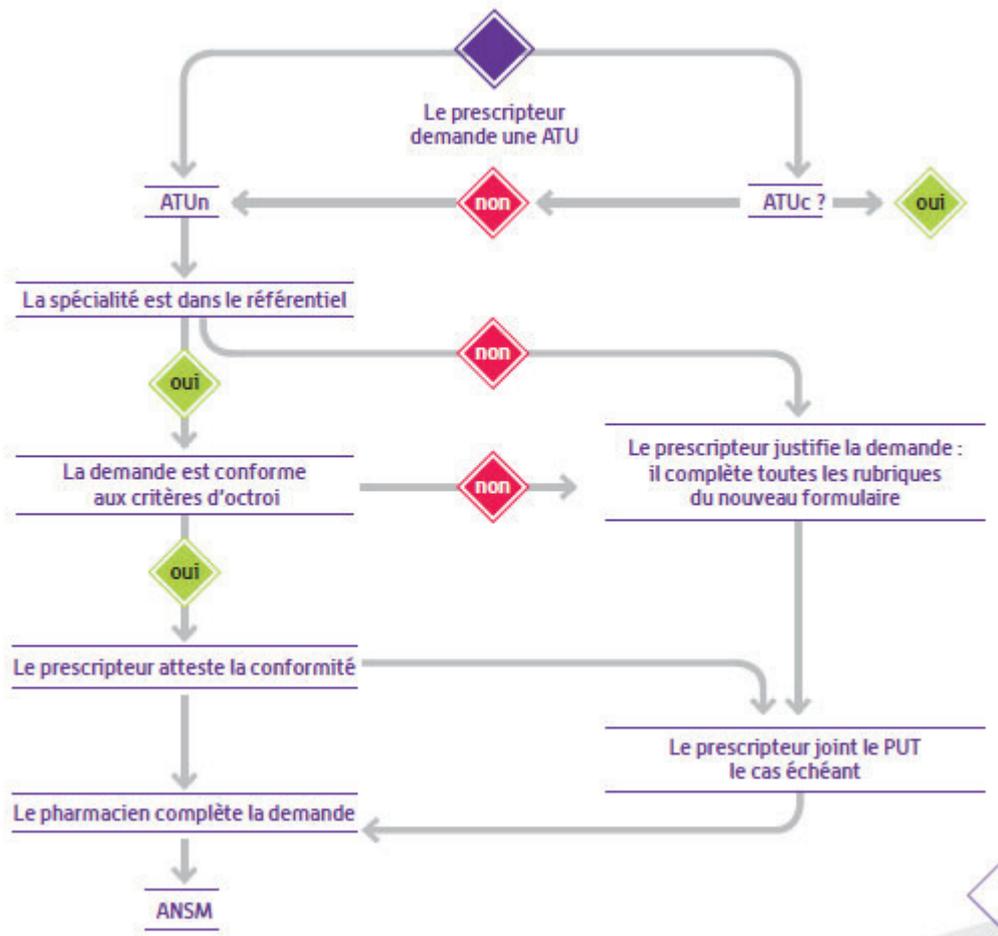


Figure 1 : Bonne pratique de demande d'ATU (14)

### 1.3.2.3. Chiffres-clé

Selon le référentiel des ATUn (15), actuellement (mise à jour le 12/09/2020) 235 spécialités sont soumises à des ATUn. En ne prenant pas en compte les différents dosages existants pour les spécialités, cela correspond à 181 molécules différentes référencées. (Annexe 5)

De cette liste, on peut aisément faire un constat. Parmi ces ATUn, plusieurs molécules « anciennes » et « populaires » bénéficient d'une ATUn. Elles correspondent souvent à des molécules ayant une AMM dans une autre forme galénique. Ces ATUn existent certainement pour pallier le manque de formes galéniques à certains profils de patients et notamment aux enfants. C'est par exemple le cas de :

- PROPRANOLOL ROSEMONT 5mg/5ml ou 10mg/5ml ou 50mg/ml en solution buvable (DCI : propranolol)
- SALBUTAMOL 2mg en comprimé VENTOLIN 2mg/5ml en sirop (DCI : salbutamol)
- ATIVAN 4mg/ml, solution injectable (DCI : lorazépam)
- FURADANTIN 5 mg/ml, solution buvable (DCI : Nitrofurantoïne)

Les ATU ne sont donc pas synonyme de molécules innovantes. De plus, il faut noter que d'autres thérapies peuvent faire l'objet d'ATUn en dehors de ce référentiel si la demande en est faite.

Concernant le nombre d'ATUn octroyées, on constate que jusqu'en 2016, les chiffres sont plutôt stables. Le nombre d'ATUn connaît depuis cette date un repli notamment dû au durcissement législatif des conditions d'accès comme nous le verrons par la suite.

Nombre ATU nominatives												
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre d'ATU octroyées	27 563	22 449	22 257	22 858	25 384	26 326	27 550	25 521	24 791	27 095	22 295	21 633
Initiations de traitement							12 713	12 822	12 175	14 029	11 390	11 342

Source : Rapport de l'ANSM

Tableau 1 : Nombre d'ATUn accordées de 2007 à 2018 (16)

## 1.4. Suivi et financement des ATU

### 1.4.1. Le protocole d'utilisation thérapeutique

#### 1.4.1.1. Définition

Le PUT est établi par le titulaire d'exploitation du médicament soumis à une ATU en étroite collaboration avec l'ANSM. Une fois validé par l'ANSM, le PUT est disponible sur le site Internet de l'Agence.

Le PUT comporte les éléments suivants : (17)

- L'objet du PUT.
- Les modalités de prescription, de délivrance, d'utilisation du médicament soumis à une ATU.
- Les modalités de surveillance des patients traités.
- Les modalités de recueil des informations relatives aux caractéristiques des patients traités, à l'utilisation effective du médicament, à son efficacité et aux EI liés à son utilisation.

- Les obligations relatives à la pharmacovigilance ainsi que leurs modalités de mise en œuvre.
- Les modalités d'information du patient, de son représentant légal ou de la personne de confiance qu'il a désigné, sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques encourus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament.
- Le rôle de chaque acteur dans le cadre du dispositif d'ATU (professionnels de santé, titulaire des droits d'exploitation, centre régional de pharmacovigilance (CRPV)).

#### 1.4.1.2. Champs d'application du PUT

L'établissement d'un PUT est systématique pour les spécialités soumises à une ATUc et à une ATUn classique. En revanche, pour les ATUn obtenues à titre dérogatoires, le PUT n'est pas obligatoire. C'est l'ANSM qui va être juge au cas par cas de la nécessité ou non de mettre en place un PUT.

#### 1.4.1.3. Rapport de synthèse pour les ATU soumises à un PUT

Les données recueillies dans le cadre du PUT font l'objet, selon une périodicité définie entre le titulaire d'exploitation et l'ANSM, d'un rapport de synthèse. (18)

Ce rapport suit une trame établie par l'ANSM et doit comporter les éléments suivants (Annexe 6) :

- Des données actualisées sur le statut du produit dans les pays étrangers : AMM en cours, demande d'AMM, désignation « médicament orphelin ».
- Une synthèse de l'ensemble des informations recueillies grâce au PUT : conditions d'utilisation, efficacité, sécurité d'emploi ou tout autre élément pouvant entraîner une réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament.
- Une analyse du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament.

Les résumés de ces rapports, une fois validés par l'ANSM, sont diffusés par l'exploitant aux professionnels de santé utilisateurs, soit : les prescripteurs, les personnes l'ayant délivré, les CRPV et les centres antipoison. (18)

### 1.4.2. Pharmacovigilance des médicaments sous ATU

La pharmacovigilance telle que prévue aux articles R.5121-150 du CSP (19) s'applique aux spécialités sous ATU au même titre qu'aux spécialités bénéficiant d'une AMM. Le processus de pharmacovigilance s'opère comme décrit dans les figures 2 et 3 avec quelques spécificités notamment pour les ATU soumises à un PUT.

#### 1.4.2.1. ATU soumises à un PUT

Pour les ATU soumises à un PUT, le rôle de l'exploitant de la spécialité est central. C'est en effet lui qui répertorie les EI et les fait remonter aux autorités de santé. Il se doit également de notifier les EI survenus en dehors du territoire français et dont il aurait eu connaissance. Un CRPV peut être nommé par l'ANSM au niveau national pour collaborer avec l'exploitant et le soutenir dans le processus de pharmacovigilance. (21)

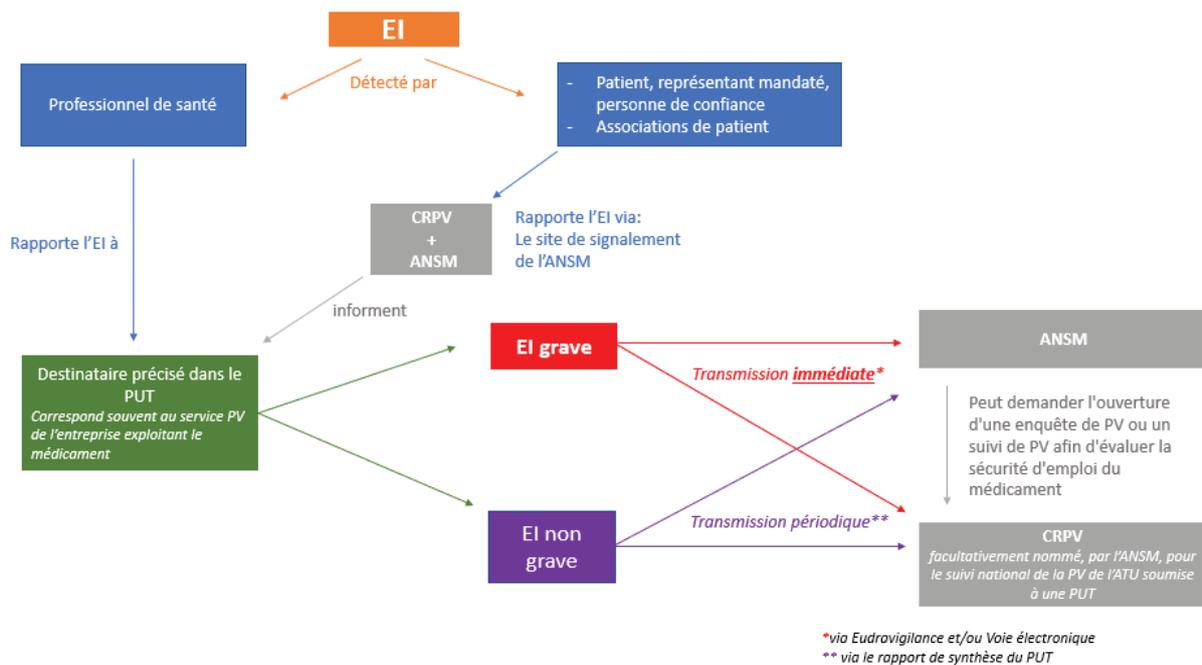
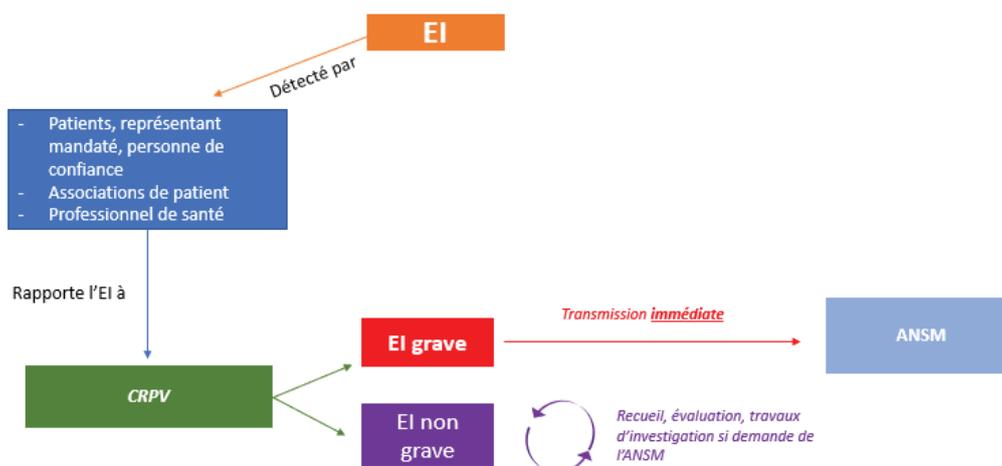


Figure 2 : Processus de notification des EI intervenus pour un médicament sous ATU et soumis à un PUT

#### 1.4.2.2. ATU non soumises à un PUT

Dans le cas présent, l'application de la pharmacovigilance sera identique à celui de toute autre spécialité bénéficiant d'une AMM. (21)



**Figure 3** : Processus de notification des EI intervenus pour un médicament sous ATU non soumis à un PUT

### 1.4.3. Financement des ATU

#### 1.4.3.1. Financement des ATU en cours

Sauf exception, tout médicament faisant l'objet d'une ATU est pris en charge à 100 % par le fond de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP) créé en 2017 par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS). Ce mode de financement a pour but de lisser la croissance des dépenses engendrées par les vagues d'innovation thérapeutiques. (22)

#### 1.4.3.2. Cas des ATUc : le système d'indemnité

Le système actuel prévoit que le laboratoire fournisse le médicament bénéficiant d'une ATUc à titre gracieux ou moyennant une indemnité qu'il fixe librement.

Ainsi, le titulaire des droits d'exploitation de la spécialité soumise à une ATUc se doit de faire remonter au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) :

- Dans le mois qui suit l'octroi de l'ATUc, le montant maximal de l'indemnité souhaitée. Ces montants sont disponibles publiquement sur le site du CEPS et sont mis à jour de façon trisannuelle. (Annexe 7)
- Annuellement, le chiffre d'affaire du laboratoire généré par les ATUc ainsi que les volumes fournis au titre de l'année précédente.

Sur cette base-là, le laboratoire peut être soumis à des reversements, appelés « remises », dans les cas suivants (22) :

- Un plafonnement de 10 000€ par ATU, par patient et par année est fixé. Si la prise en charge du patient excède 10 000€ par an, le titulaire des droits d'exploitation reverse la différence sous forme de remise. Ce reversement ne concerne que les médicaments dont le chiffre d'affaires hors taxes au titre de l'année civile précédente est supérieur à 30 millions d'euros.
- Si le prix fixé par le CEPS après obtention de l'AMM est inférieur à l'indemnité perçue par le laboratoire en phase d'ATU et de post-ATU, celui-ci doit reverser à l'assurance maladie sous forme de remise la différence, de manière rétroactive.

#### 1.4.3.3. Cas des ATU<sub>n</sub> et autres cas particuliers : système de compensation

Dans certains cas bien précis, c'est le ministre de la Santé et de la Sécurité sociale qui fixera un prix temporaire et confidentiel auquel le médicament sera remboursé ; ce prix est appelé « compensation ». De même que pour les indemnités, si la compensation fixée est supérieure au prix net négocié par la suite avec le CEPS, le laboratoire devra reverser la différence rétroactivement.

##### 1.4.3.3.1. Les ATU<sub>n</sub>

Afin de renforcer la régulation financière des ATU<sub>n</sub>, la LFSS de 2020 supprime l'application du système d'indemnité pour les ATU<sub>n</sub> et leur transpose le dispositif de « remise compensation ». Dorénavant, le « prix » de vente des ATU<sub>n</sub> restera libre, mais leur prix net sera fixé et régulé par les ministres.

##### 1.4.3.3.2. Autres cas particuliers

La LFSS de 2019 comporte des mesures introduites pour pallier les problèmes d'extension d'indications et d'accès aux médicaments.

Il existe notamment deux cas particuliers d'intérêt :

- Une ATU pourra être délivrée pour des extensions d'indications uniquement si ledit médicament a fait l'objet d'une ATU<sub>c</sub> par le passé. Auparavant, seule la première indication était visée. Ainsi, une fois l'AMM obtenue dans l'indication sollicitée et le prix fixé, le produit était délivré dans le cadre de l'AMM mettant un terme à l'ATU. En pratique, les extensions d'indications pouvaient être couvertes dans le cadre de

prescriptions hors-AMM. Cependant le coût était à la charge du patient. Désormais, un laboratoire peut requérir une ATUc pour des extensions d'indications. (23)

- Les ministres peuvent donner un accès direct à la période de post-ATU pour les médicaments qui n'auraient pas bénéficié du système d'ATU avant l'octroi de leur AMM, mais qui en rempliraient toutes les conditions (médicament innovant dans des situations graves, en l'absence d'alternative thérapeutique, et dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont établies). (23)

Dans ces deux cas, l'organisme de financement sera la sécurité sociale et non plus le FFIP.

#### 1.4.3.4. Financement en phase post-ATU

La phase post-ATU correspond à la période relais entre l'obtention d'une AMM pour un médicament soumis à une ATU et le moment où il est inscrit sur la liste qui permettra son remboursement. Cela correspond au moment où le CEPS publie au journal officiel (JO) le prix et le taux de remboursement du médicament.

À l'issue de cette période, ce n'est plus le FFIP qui finance le traitement, mais l'Assurance maladie, au même titre que pour tout autre traitement bénéficiant d'une AMM.

Deux situations sont envisageables dans la phase post-ATU :

- Le patient poursuit son traitement initié lorsque la spécialité était encore sous ATU. Ici, le traitement reste pris en charge à 100 % par le FFIP.
- Le traitement est initié chez un nouveau patient en phase post-ATU :
  - o Si c'est une ATU<sub>n</sub> alors le remboursement ne sera pas assuré.
  - o Si c'est une ATU<sub>c</sub>, selon l'indication requise par le prescripteur et le positionnement de celle-ci vis-à-vis de l'AMM délivrée, le remboursement sera à envisager au cas par cas. (Figure 3)

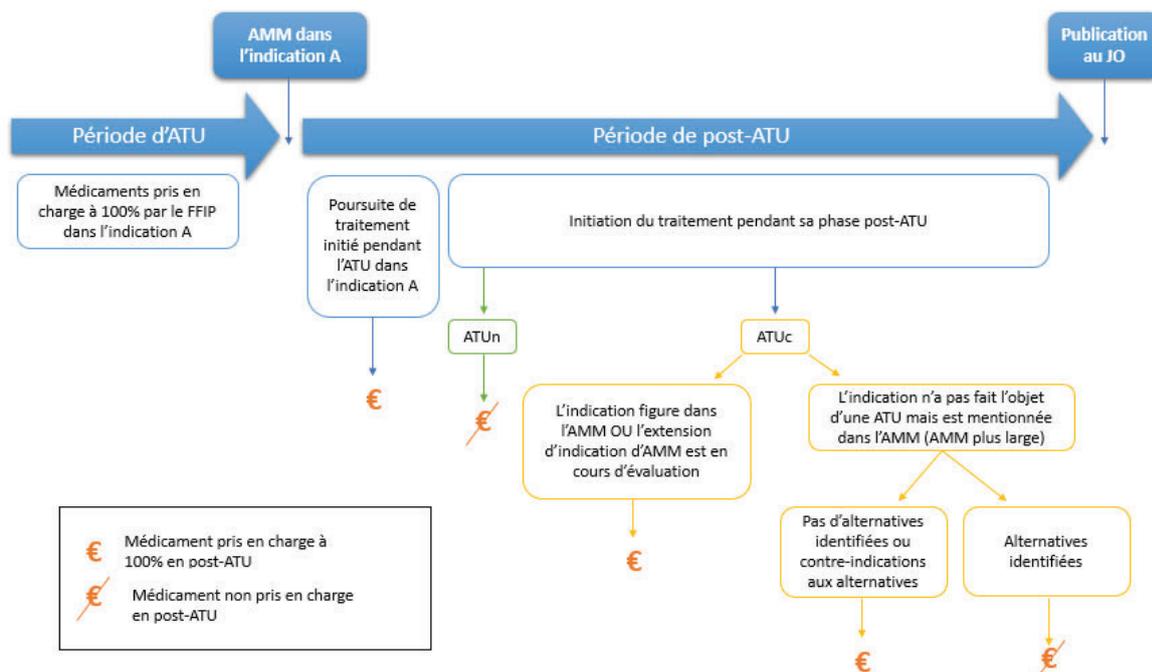


Figure 4: Modalités de financement des spécialités bénéficiant du dispositif ATU et post-ATU. (22)

#### 1.4.3.5. Coûts générés par les ATU

L'apparition de thérapies dites innovantes avec un prix parfois très élevé a été responsable en partie de l'envolée des coûts liés au dispositif d'ATU.

2014	982 millions d'euros, dont : - 47 millions au titre des médicaments délivrés en hospitalisation - 935 millions en ambulatoire <i>via</i> la rétrocession, dont 893 millions au titre des médicaments contre l'hépatite C
2015	673 millions d'euros, dont : - 144 millions en hospitalisation, dont 84 millions au titre des anti-PD1 - 527 millions d'euros en ambulatoire <i>via</i> la rétrocession, dont 239 millions au titre des médicaments contre l'hépatite C
2016	997 millions d'euros, dont : - 471 millions en hospitalisation, dont 318 millions au titre des anti-PD1 - 526 millions d'euros en ambulatoire <i>via</i> la rétrocession.

Source : Ministère des solidarités et de la santé

Tableau 2 : Évolution de la dépense au titre des dispositifs d'ATU et de post-ATU pour les années 2014 à 2016 (24)

	2017	2018	2019
<b>Montants remboursés par l'assurance maladie pour les médicaments sous ATU et post-ATU</b> <i>(en millions d'euros)</i>	757	856	789
<b>Montant des remises ATU et post-ATU</b> <i>(en millions d'euros)</i>	158	177	638

Source : DGOS

Tableau 3 : Évolution de la dépense au titre des dispositifs d'ATU et de post-ATU pour les années 2017 à 2019 (16)

Selon les chiffres de la sécurité sociale présentés dans les Tableaux 2 et 3, alors que la dépense liée aux ATU plafonnait à 110 millions d'euros annuels jusqu'en 2013, elle a atteint deux pics successifs à près d'un milliard d'euros en 2014 et 2016. Ces chiffres sont notamment imputables à l'apparition de deux thérapies ayant bénéficié d'une ATU. L'une pour traiter l'hépatite C et l'autre utilisée dans le traitement du cancer (anti-PD1).

On constate que de façon générale les dépenses liées aux ATU sont à la hausse depuis 2013. Bien que les deux pics aient été concentrées sur deux thérapies, les dépenses n'ont pour autant pas diminué de façon très significative depuis 2016, stagnant autour de 800 millions d'euros.

L'escalade des coûts remet en question la pérennité du système d'ATU. Le système d'indemnité, bien qu'attractif pour les industriels, ne pose quasiment aucun frein à ces derniers qui, parfois, n'hésitent pas à fixer des prix extrêmement élevés pour leurs thérapies. Cela n'est pas anodin puisque l'indemnité sert souvent de base pour les négociations avec le CEPS.

À titre d'exemple, nous pouvons citer le Zolgensma, thérapie génique utilisée pour traiter l'amyotrophie spinale proximale liée à SMN1. Ce médicament a reçu une ATU en juillet 2019 et son indemnité par unité commune de dispensation (UCD) a été fixée par le laboratoire exploitant à 1 945 000€. Bien que destiné à de rares patients français le Zolgensma n'est qu'un exemple pris parmi de nombreux autres traitements pour lesquels les indemnités très élevées menacent l'équilibre du système de financement des ATU. (Annexe 7)

Finalement, l'envolée des coûts des nouvelles thérapies menace non seulement le dispositif d'ATU, mais plus largement le système de soin français dans son ensemble.

La sonnette d'alarme a été tirée par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) dans une tribune en 2017. Les dépenses dans le domaine de l'oncologie devraient croître de 20 % ces

prochaines années. Pourtant, si les thérapies innovantes constituent un véritable espoir pour de nombreux malades, il faut avoir en tête que les bénéfices réels ne sont pas systématiquement à la hauteur. Ainsi, toujours selon l'ASCO, seules 19 % des nouvelles thérapies anti-cancéreuses autorisées récemment ont présenté une réelle avancée thérapeutique. L'ASCO appelle à une collaboration internationale des autorités de santé et des experts pour trouver des solutions afin de limiter l'envolée des coûts de ces thérapies qui mettent en péril la santé publique. (25)

## 2. ATU : Objectifs, historique et limites des ATU

### 2.1. Objectifs du processus

Le rôle du système d'ATU est de favoriser un accès universel aux thérapies innovantes pour les malades en situation d'impasse thérapeutique ; cela en passant outre les lenteurs administratives liées à l'accès au marché des médicaments par la voie de droit commun.

#### 2.1.1. Un accès équitable aux thérapies innovantes

L'accès aux thérapies innovantes bénéficiant d'une ATU est en théorie équitable. En effet, la procédure s'adresse aux personnes non éligibles à des essais cliniques et en situation d'impasse thérapeutique, dans le cadre d'une maladie grave. L'ATU est donc une solution de dernière chance permettant à des patients de contourner les lacunes de l'attirail thérapeutique disponible sur le marché. Nous verrons néanmoins qu'il existe des situations dans lesquelles l'équité n'est pas strictement respectée.

De plus, une fois l'ATU octroyée, la prise en charge à 100% du médicament par le FFIP permet un accès équitable au traitement pour tous les patients sans conditions de revenus.

#### 2.1.2. Un accès rapide aux thérapies innovantes

Le système d'ATU vise à avancer l'accès aux nouvelles thérapies. En dehors du cas exceptionnel des ATU, tout médicament commercialisé doit au préalable avoir reçu une AMM de la part de l'ANSM ou de l'EMA.

L'AMM est délivrée à la suite d'un processus d'études destinées à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Après obtention de l'AMM, le taux de remboursement et le prix sont fixés et publiés au JO. Ce n'est qu'ensuite que le médicament est mis à la disposition des malades.

La directive « transparence » européenne a fixé un délais de 180 jours entre l'obtention de l'AMM et la mise à disposition du médicament sur le marché (26). Or, ce délai n'est pas respecté en France puisqu'il serait en moyenne de 530 jours entre 2014 et 2016 pour les médicaments n'ayant pas bénéficié d'une ATU (Figure 6).

De plus, le taux de disponibilité des nouveaux médicaments ayant reçu une AMM entre 2011 et 2014 est de 56,6 % en France quand il dépasse les 80 % en Allemagne, en Suisse ou encore

en Suède. En clair, l'octroi d'une AMM ne garantit pas de façon systématique la disponibilité des traitements sur le marché. (24)

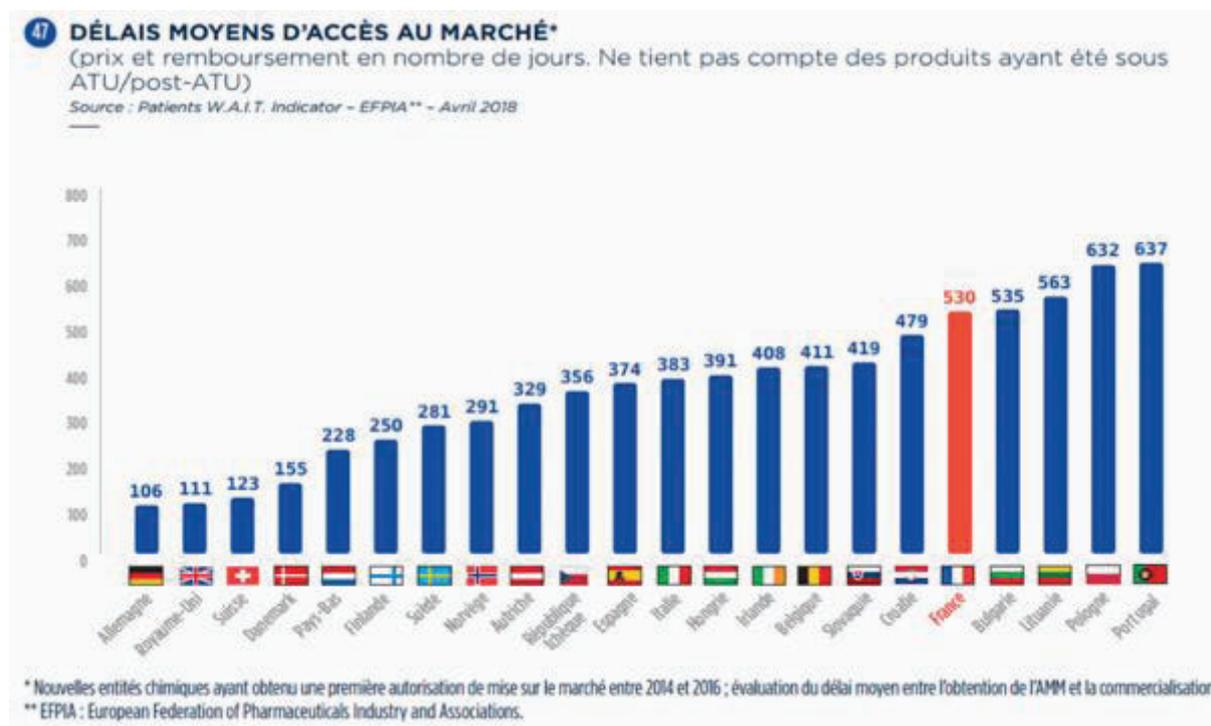


Figure 5 : Délais moyens d'accès au marché des pays de l'UE (27)

Ce sont notamment les délais de négociations du prix de certaines thérapies qui peuvent faire barrière et retarder l'accès au marché. En effet, selon les indicateurs des autorités compétentes, on se rend compte que la négociation du prix est au cœur du problème (24):

- D'après la HAS, le temps d'examen moyen des dossiers par la commission de transparence (CT), pour des médicaments en première inscription durait 105 jours en 2016 et 88 jours en 2017. En 2017, le délai est conforme au maximum réglementaire recommandé par l'UE pour la part qui incombe à la phase d'évaluation. Il est important de souligner les efforts déployés par la CT pour réduire le temps d'évaluation.
- En ce qui concerne la phase de fixation du prix, c'est ici que le délai est fortement impacté. Le rapport d'activité 2016 du CEPS retrace le temps moyen de traitement des demandes de première inscription au remboursement des médicaments en ville. Celui-ci s'établit à 166 jours en 2016. Pour les médicaments hors génériques c'est en moyenne 284 jours qui sont nécessaires : 275 jours (41 jours de plus qu'en 2015) pour ceux ayant abouti à un accord et 326 jours pour ceux n'ayant pas abouti à un accord (par abandon, retrait ou rejet).

Les chiffres avancés par les autorités françaises ne correspondent pas exactement à celles avancées par l'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Cela s'explique du fait qu'ils ne portent ni sur le même périmètre de médicaments ni sur la même période de référence.

Il n'existe à ce jour pas d'indicateur commun et transparent pour un suivi correct de ces délais. Ainsi, le 29 janvier 2020, la HAS a proposé la mise en place d'une méthodologie commune avec les industriels pour mesurer les délais de traitements des dossiers qui lui sont adressés. Selon France Assos Santé ceci constitue une première avancée, sur laquelle il faut néanmoins rester vigilants (28).

Il n'en reste que, quel que soit le point de vue adopté, le délai fixé par la directive « transparence » européenne est largement dépassé pour les médicaments lorsqu'on ne prend pas en compte les ATU.

Ainsi, l'ATU est une réponse efficace pour faire face aux lenteurs d'accès au marché liées à la fixation des prix. En effet, lorsque les ATU sont prises en compte, le rang de la France en termes d'accès aux médicaments est nettement meilleur.

Aujourd'hui, les délais d'obtention d'ATU sont dérisoires par rapport à ceux évoqués pour l'AMM. Pour une ATUc le délai d'octroi moyen est d'environ 4 mois selon les industriels (24) tandis que pour une ATUn cela peut aller de quelques heures à quelques semaines en fonction de la demande (14).

Ainsi, le rapport « Charges et produits » de l'assurance maladie pour 2016 relève en ce sens que les médicaments innovants contre l'hépatite C se sont diffusés beaucoup plus rapidement en France, que dans d'autres pays grâce au dispositif d'ATU. Ceci a permis un gain de chance considérable pour les patients éligibles à ces thérapies. (24)

## 2.2. [Histoire de l'ATU](#)

### 2.2.1. [ATU un système créé dans un contexte d'épidémie de VIH](#)

En France, avant 1992, aucune base législative (hormis pour les préparations) n'encadrerait l'utilisation des médicaments sans AMM. Devant le nombre grandissant de dispositions pour s'approvisionner en médicaments importés ou en cours d'évaluation, la nécessité de trouver un cadre réglementaire était urgente. Poussées par l'émergence de directives européennes relatives

à ces sujets et dans le contexte d'épidémie de VIH grandissante, les réflexions ont conduit à la création d'un nouveau dispositif : les ATU. (29)

Dès 1989, une directive du Conseil de l'Union Européenne (UE) a posé les bases de l'usage des médicaments sans AMM : « *Un État membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des chapitres II à V les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un praticien agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe.* » (30) Ici, le Conseil de l'UE encadre l'usage de médicaments sans AMM pour des patients à titre nominatif uniquement.

La loi française du 8 décembre 1992 correspond à l'application en droit interne de la Directive Européenne de 1989. C'est notamment l'article 21 de cette loi qui y fait écho :

*« Les dispositions de l'article L. 601 ne font pas obstacle à l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments lorsque ceux-ci :*

- *Sont destinés à traiter des pathologies graves, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché*
- *Sont destinés à des patients atteints de maladies rares et dès lors qu'il n'existe aucun médicament déjà autorisé au sens de l'article L. 601 et susceptible de se substituer à eux*
- *Sont importés en vue de leur prescription à des malades nommément désignés, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors qu'ils sont autorisés à l'étranger.*

*L'utilisation de ces médicaments est autorisée, pour une durée limitée »* (31)

Dans le décret d'application n°94-568 du 8 juillet 1994 le terme d'ATU est utilisé pour la première fois dans la loi. (32)

Ces nouvelles lois ont été mises en place dans un contexte complexe : celui de la pandémie liée au VIH. En effet, en 1998, 48 500 cas de VIH étaient recensés en France et 29 700 décès soit 60% des cas déclarés. (33) Ce taux de mortalité désastreux était alors fortement corrélé à un attirail thérapeutique très insuffisant et peu efficace. Devant l'impuissance des autorités de santé à endiguer l'épidémie, les ADP se sont massivement mobilisées pour accélérer l'accès des malades aux traitements innovants. Le rôle des ADP a été non négligeable dans la création du dispositif d'ATU.

Avec l'apparition des ATU, certaines thérapies ont pu être mises à la disposition des malades de façon rapide et sans que celles-ci n'aient encore obtenu d'AMM. Ainsi, environ 3500 patients ont reçu la stavudine (D4T) et 10000 de la lamivudine (3TC) deux antirétroviraux. De même 12 000 patients ont pu recevoir des traitements antiprotéases : le saquinavir, l'indinavir ou le ritonavir. (19)

Grâce aux ATU, à la lutte des ADP et grâce aux campagnes de prévention, en 1995, pour la première fois depuis le début de l'épidémie du VIH, le nombre de nouveaux cas déclarés et de décès liés au Syndrome d'Immunodéficience Acquisée (SIDA) ont diminué par rapport aux années précédentes. De plus, une diminution de la progression du VIH au stade de SIDA a été observée. (33)

On peut donc conclure que dans un premier temps, le système d'ATU a été le fruit d'une réflexion et d'une mobilisation des ADP et de l'Etat pour répondre à la menace liée au VIH. Le dispositif a participé à faire reculer les décès imputables au SIDA grâce à la mise à disposition précoce de nouvelles thérapies efficaces.

## 2.2.2. L'ATU, un système pionnier en Europe

### 2.2.2.1. Le cas d'autres pays européens

Avant l'introduction de l'usage compassionnel au niveau européen en 2004 dans l'article 83 de la directive européenne n°726/2004 (34), seuls 2 pays, la France dès 1994 et l'Italie en 2003, avaient introduit des programmes d'usage compassionnel dans leur droit interne.

Depuis, seize autres pays membres de l'UE ainsi que le Royaume-Uni ont suivi en établissant leur propre réglementation (35) (Figure 5) tandis qu'en Estonie, une réglementation est en cours d'adoption (36).

Les caractéristiques des programmes d'usage compassionnel à l'échelle locale sont variables entre les Etats membres. Ces différences sont observables dans les Tableaux 4 et 5.

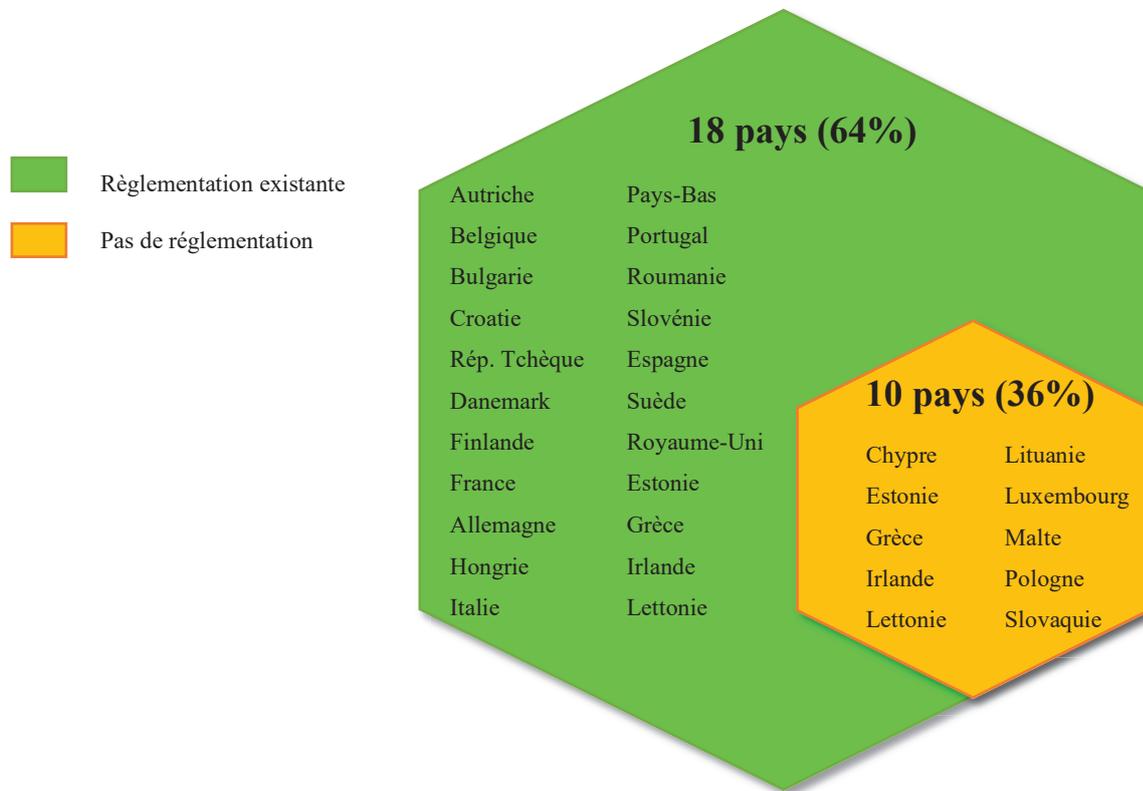


Figure 6: Présence ou absence de réglementations dans les États membres de l'UE relatives à l'usage compassionnel (35)

Pays	Type de programme d'usage compassionnel	Processus réglementaire	Durée de l'étude des demandes
France	Cohorte ou malade nommément désigné	Bien défini	Malade nommément désigné : 24-48 h Cohorte : 2-4 mois
Danemark	Cohorte ou malade nommément désigné	Bien défini	Entre 3 et 4 semaines
Allemagne	Cohorte ou malade nommément désigné	En cours de modification	2-3 mois
Italie	Cohorte ou malade nommément désigné	Bien défini mais complexe	Malade nommément désigné : 1 mois Cohorte : non définie
Pays-Bas	Cohorte ou malade nommément désigné	Bien défini	Malade nommément désigné : 4 semaines Cohorte : non définie
Espagne	Cohorte ou malade nommément désigné	Nécessite des experts locaux	Très variable, au cas par cas
Royaume-Uni	Malade nommément désigné	Bien défini	4 semaines après réception de la notification d'intention d'importation

*Adapté d'Hélène Sou, Pharm Med (2010) ; 24(4) :1-7*

**Tableau 4** : Type de programme d'usage compassionnel, procédure et durée de l'étude des demandes dans 7 États membres (37)

Pays	Autorisation d'importation	Payeur	Cadre juridique
France	Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative qui vaut permis d'importation ATU de cohorte ; permis d'importation requis	Hôpital ou sécurité sociale. Couvert à 100 %	Code de la Santé publique (Art. L.5121-12 et R.5121-68 à 76)
Danemark	Importation par le laboratoire pharmaceutique	Hôpital/participation du malade. Remboursement comme pour les médicaments autorisés	Lov om lægemidler no. 1180 amendé le 17 juin 2008
Allemagne	Permis d'importation requis	Entreprise pharmaceutique	14 et 15 Arzneimittelgesetz-Novelle
Italie	Approbation écrite du comité d'éthique requise	Hôpital ou sécurité sociale	Decreto 8 maggio 2003 ; Legge 648/1996
Pays-Bas	Permis d'importation requis	Malade/Entreprise pharmaceutique. Habituellement non remboursé	Art. 40.3c Geneesmiddelenwet van 25 Juni 2007. Circular 2002-06-IGZ
Espagne	Demande d'importation auprès de l'agence nationale	Entreprise pharmaceutique	Real Decreto 1015/2009 ; Ley 29/2006 (Art. 24) et Real Decreto 223/2004 (Art. 28)
Royaume-Uni	Permis d'importation requis	Remboursement au cas par cas, libre fixation du prix	SI 1994 no. 3144

Adapté d'Hélène Sou, Pharm Med 2010 ; 24(4):1-7

Tableau 5 : Importation, payeur, cadre juridique dans sept États membres (37)

#### 2.2.2.2. Caractéristiques distinctives du système français

Comme nous avons pu le voir, la France a été pionnière pour permettre un accès précoce aux nouvelles thérapies. Elle est en effet le premier pays membre de l'UE à s'être dotée d'une procédure d'usage compassionnel. Fort de plus de vingt années d'expérience, le système d'ATU est aujourd'hui bien établi et semble relativement performant.

Au fil du temps, des dispositifs d'usage compassionnel ont vu le jour dans la majorité des autres pays de l'UE (Figure 5). Toutefois, aucun autre système n'est identique au modèle français.

Premièrement, l'organisme payeur varie selon les pays et le reste à charge patient existe parfois. C'est notamment le cas au Danemark ou aux Pays-Bas. Or, en France la principale caractéristique qui fait de l'ATU un système équitable pour les malades est que les médicaments sous ATU sont pris en charge à 100% par le FFIP. Le reste à charge pour les patients est théoriquement nul. Le coût des thérapies ne pèse donc pas sur les patients.

Deuxièmement, si certains pays comme l'Allemagne ou l'Espagne exigent de recevoir les traitements à titre gracieux de la part du laboratoire, ce n'est pas le cas de la France. En effet, la liberté tarifaire durant la phase d'ATU, bien que critiquable, est un véritable critère d'attractivité pour les industriels. Le système d'indemnité incite les laboratoires à rendre leurs thérapies disponibles sur le marché français.

D'ailleurs, ils saluent unanimement le dispositif puisque les indemnités qu'ils fixent librement leur servent de référence pour la négociation des prix dans les autres pays. (24) A court terme, cela est plutôt positif et permet aux malades français d'avoir accès à des traitements innovants rapidement. Cependant, comme nous l'avons déjà évoqué cela pèse sur la viabilité économique à long-terme du système.

### 2.2.2.3. Influence de l'UE dans l'usage compassionnel

Bien que l'Europe ait introduit le concept d'usage hors-AMM dès 1989 et ait établi la notion d'usage compassionnel dès 2004 son rôle reste aujourd'hui limité en cette matière. L'article 83 de la directive européenne n° 726/2004 érige 2 règles :

- Les pays membres de l'UE peuvent demander l'avis de l'EMA concernant la mise en place d'un usage compassionnel pour une thérapie donnée. C'est via le Committee for Medicinal Products for Human Use (CMPH), que l'EMA va émettre ses recommandations portant sur l'administration, la distribution, l'usage, ainsi que sur les patients ciblés par l'usage compassionnel. Ces recommandations n'ont pas valeur de cadre légal, puisque c'est à chaque pays de convertir ou non les recommandations de l'EMA en droit interne. Depuis 2004, l'EMA n'a été sollicitée que 5 fois par les pays membres pour recueillir un avis (Tableau 6). (38) L'influence de l'EMA est donc minime quand on sait qu'en France, actuellement, environ 450 ATU sont en cours.
- D'autre part, les pays membres sont tenus d'informer l'EMA lorsqu'un traitement fait l'objet d'un usage compassionnel sur leur territoire. Il n'existe à ce jour aucune procédure harmonisée de notification (39) et l'article 83 est rarement respecté en pratique. Ceci crée un manque de transparence à l'échelle de l'UE et le manque de

mutualisation des informations constitue une perte de chance notable pour les patients européens qui ne peuvent bénéficier de l'expérience des pays voisins.

L'efficacité du système d'usage compassionnel européen a fait l'objet d'une réunion du groupe d'experts du STAMP (Safe and Timely Access to Medicines for Patients) en Juin 2017. Durant ce meeting, Eurodis, une fédération européenne d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, a émis plusieurs recommandations pour améliorer le système. Ils préconisent notamment :

- La notification systématique à l'EMA par les pays membres de toute nouvelle thérapie faisant l'objet à l'échelle locale d'un programme d'usage compassionnel. L'application systématique de l'article 83 vise à améliorer la transparence.
- Une meilleure coopération entre les pays membres
- Tendre vers une harmonisation des programmes d'usage compassionnel, Eurodis a cité le système d'ATU français comme étant le plus performant d'Europe. (40)

A la suite de ce meeting, il a été décidé que l'HMA (Heads of Medicine Agencies) fasse un état des lieux des programmes d'usage compassionnel de chaque Etat membre et que le sujet soit reconduit sur un autre meeting du STAMP. Si l'HMA a bien publié un document en 2018 (36), pour le moment aucune action concrète n'y a fait suite.

Product	Requesting Country	Year
ledipasvir, sofosbuvir	Ireland	2014
daclatasvir	Sweden	2013
Sofosbuvir	Sweden	2013
Zanamivir	Sweden	2010
Oseltamivir phosphate	Finland	2010

Tableau 6 : Thérapies ayant fait l'objet de recommandations de la part de l'EMA (38)

### 2.3. Limites du système

#### 2.3.1. Frein au dépôt d'AMM et délais post-ATU longs

Aujourd'hui le système d'ATU répond à l'urgence d'accélérer l'accès aux nouvelles thérapies pour les patients en situation d'impasse thérapeutique. Cependant, l'ATU n'est pas censée être pérenne puisqu'elle n'a pas valeur d'AMM et ne doit pas entraver les démarches conduisant à l'octroi de cette dernière.

Or, on constate aujourd’hui que certains traitements bénéficient d’une ATU depuis de nombreuses années. C’est d’autant plus notable pour les ATU<sub>n</sub> qui, contrairement aux ATU<sub>c</sub>, ne nécessitent pas l’engagement systématique du fabricant à faire des démarches pour l’obtention d’une AMM dans un délai précis.

Les délais post-ATU sont aussi très longs et constituent une autre facette négative du dispositif. Pour un médicament ayant fait l’objet d’une ATU, la durée entre l’octroi de l’AMM et la publication du prix au JO est de 389 jours en moyenne (Figure 7).

Selon Pierre Fumoleau directeur général de l’ensemble hospitalier de l’Institut Curie, même si les ATU ont fait leurs preuves, la période post-ATU serait un moyen de pallier la bureaucratie. (41) Aujourd’hui, l’ATU ne permet pas de compresser la période de fixation du prix qui reste aujourd’hui un souci majeur.

De plus durant cette phase post-ATU, la trésorerie file puisque les indemnités librement fixées sont dues et que les négociations des prix n’ayant pas encore abouti ne permettent pas de rationaliser les dépenses liées à ces nouvelles thérapies.

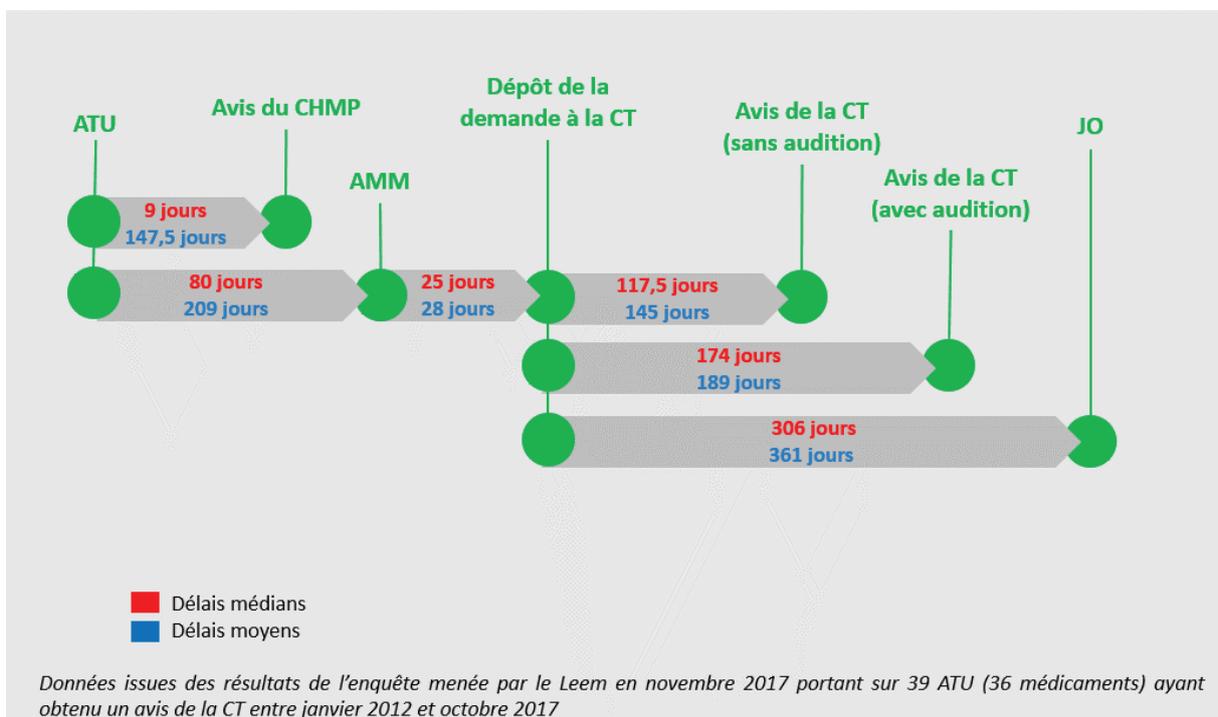


Figure 7 : Délais moyens et médians de la procédure d’évaluation et de fixation du prix de médicaments ayant fait l’objet d’une ATU – Source LEEM (24)

### 2.3.2. Des inégalités d'accès subsistent

Selon les industriels, l'accès précoce aux thérapies innovantes offert par le système d'ATU ne bénéficierait aujourd'hui qu'à 10% de la population cible de ces thérapies. Cela serait principalement imputable aux critères très stricts encadrant la prescription d'ATU. France Assos santé considère que « *l'accès équitable aux ATU est rarement constaté dans la pratique* ». (24) Les professionnels de santé relèvent deux situations causant cette rupture d'équité :

- Les professionnels de santé et les patients ne sont pas suffisamment formés et informés au sujet des ATU. Ceci serait à l'origine d'inégalités territoriales d'accès aux ATU.
- En second lieu, l'entrée d'un médicament dans la phase post-ATU est source d'inégalités. Certains cas peuvent conduire à une non prise en charge des thérapies lorsqu'elles sont engagées dans le régime post-ATU. (Figure 4)

Enfin, la LFSS de 2020 a apporté des modifications durcissant les conditions d'octroi d'ATU. Une des mesures les plus drastique concerne les ATUn. Selon l'article 44 : « *Le nombre total d'autorisations délivrées au titre du même 2° pour le médicament ne dépasse pas, le cas échéant, un seuil fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale* ». (42).

France Assos santé déplore cette mesure qu'elle qualifie de rationnement. En effet, cette nouvelle disposition vient limiter le nombre de personnes pouvant bénéficier d'une ATUn. Au-delà de quotas fixés par arrêté ministériel, certains patients n'auront pas accès aux médicaments soumis aux ATUn ce qui constitue une perte de chance pour ces « patients hors quota ». (43)

Bien que cette loi vise à contrôler les dépenses liées aux ATUn et à limiter l'usage du dispositif pour peser sur les négociations des prix, la réponse semble inappropriée puisqu'elle pénalise en premier lieu les patients.

### 2.3.3. Envolée des coûts

L'envolée des coûts des thérapies dites innovantes pèse sur le système d'ATU. Les produits bénéficiant d'une ATU sont nombreux et s'axent sur des aires thérapeutiques variées.

Ainsi, les dépenses liées à ce système ont été multipliées par cent ces dernières années passant de plusieurs millions à plusieurs milliards d'euros. Aujourd'hui, l'enjeu pour les autorités de santé est de trouver le juste milieu entre les intérêts individuels (recevoir au plus vite la

meilleure thérapie) et les intérêts collectifs (que le coût de l'accès aux nouvelles thérapies ne pèse pas trop lourdement sur les systèmes d'assurance maladie).

Il faut également noter que le coût de ces thérapies n'est pas systématiquement corrélé à leurs bénéfices. L'envolée générale des coûts de nouvelles thérapies semble parfois injustifiée et constitue un problème de santé publique mondial que les pays peinent à enrayer.

#### 2.4. Vers une simplification du dispositif : LFSS 2021

Afin de pallier des coûts toujours plus importants, et d'assurer la soutenabilité financière du dispositif d'ATU, le système n'a cessé d'évoluer et de se complexifier. Michel Joly, président de Gilead France estime qu'on a créé un « monstre de complexité ». (40)

Ainsi, d'après une dépêche APM de Juin 2019 certains députés et industriels appelaient à une refonte du système, à des simplifications et à une mise à plat du dispositif. Chacun s'accorde à dire que le patient doit être replacé au cœur du processus. (40)

Si la LFSS de 2020 n'a pas permis une réorganisation complète du dispositif, la LFSS pour 2021, publiée au Journal officiel du 15 décembre 2020, s'attaque au sujet. Cette réforme de grande envergure entrera en vigueur par décret au plus tard le 1<sup>er</sup> Juillet 2021. (44)

La refonte du dispositif a pour but de « *permettre un accès plus rapide des patients aux médicaments innovants et donner une meilleure visibilité aux acteurs* ». (45) C'est notamment l'article 78 de la LFSS pour 2021 qui vise à refondre et à regrouper six différents dispositifs en deux mécanismes dérogatoires distincts, cela pour permettre de gagner en lisibilité (Figure 8).

Les deux voies seront les suivantes : l'accès précoce (AP) et l'accès compassionnel (AC). A noter qu'il est possible qu'un médicament passe d'un AC à un AP tandis que l'inverse n'est pas vrai. (45)

### Dispositifs d'accès aux nouvelles thérapeutiques aujourd'hui

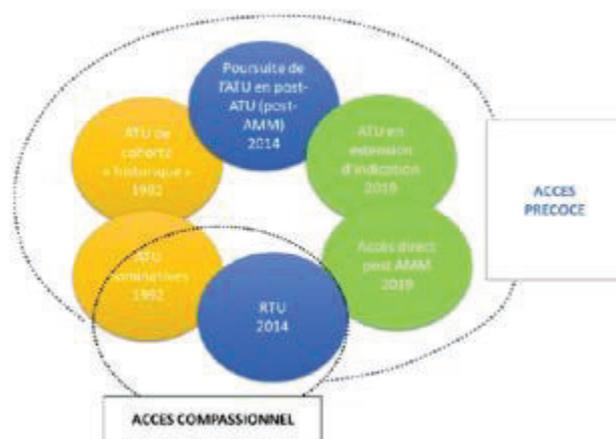


Figure 8 : Répartition des dispositifs d'accès aux nouvelles thérapies actuels sous deux voies distinctes (45)

#### 2.4.1. Accès précoce

L'AP s'adresse aux nouvelles thérapies en cours de développement et destinées à être mises sur le marché.

Ce mécanisme concerne : (44)

- Les médicaments sans AMM pour l'indication sollicitée. Le laboratoire s'engage à faire un dépôt d'AMM dans un délai fixé par la HAS.
- Les médicaments disposant d'une AMM dans l'indication concernée mais pas encore inscrits au remboursement. De même, ici, le laboratoire s'engage à faire une demande d'inscription au remboursement dans un délai fixé par la loi à un mois suivant l'obtention de l'AMM.

L'AP vise à unifier les ATUc, les extensions d'indication post-ATU et les accès directs post-ATU. (44)

Comme pour les ATU, l'AP doit répondre aux trois conditions suivantes :

- Maladie rare et/ou grave avec impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement
- Absence de traitement approprié
- Forte présomption d'efficacité et de sécurité

En plus de cela, l'AP doit intégrer une quatrième condition : une présomption d'innovation au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent. La dimension innovante devrait

limiter le champ d'application des AP et ainsi limiter certaines incohérences qui ont lieu avec les ATU. En effet, certains traitements ayant bénéficié d'une ATU n'ont reçu qu'un ASMR de niveau 4 ou 5 par la HAS. (44)

S'agissant de médicaments destinés à obtenir une AMM à la fin de l'AP, la HAS interviendra aux côtés de l'ANSM pour décider de l'octroi et de la prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie. (46)

Enfin, si le système d'indemnités librement fixées reste inchangé, les mécanismes de remises sont eux modifiés notamment pour pallier les délais importants de négociation des prix. Les remises seront versées comme suit :

- Des remises annuelles versées au fil de l'eau par l'industriel et calculées sur la base du chiffre d'affaire généré pour chaque indication (barème progressif)
- Une remise due a posteriori sur laquelle seront déduites les remises annuelles

Une majoration des taux de remises pourra s'appliquer dans différentes situations : si le laboratoire ne respecte pas ses engagements (pas de dépôt d'AMM ou de demande d'inscription au remboursement) ou encore si les négociations avec le CEPS excèdent 180 jours. (46)

#### 2.4.2. Accès compassionnel

L'AC concerne des médicaments qui ne sont pas nécessairement innovants ni destinés à obtenir une AMM mais qui répondent néanmoins à un besoin thérapeutique de façon satisfaisante. (46)

L'AC vise à unifier les ATU et les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) qui encadrent temporairement l'usage de médicaments en dehors de leur indication AMM.

Ainsi, il faudra distinguer : (44)

- L'autorisation compassionnelle (ancienne ATU) : elle est sollicitée par un prescripteur et accordée par l'ANSM pour une durée d'un an et pour des médicaments dépourvus d'AMM
- La prescription dans un cadre compassionnel (ancienne RTU) : cadre établi à la demande des ministres ou à l'initiative de l'ANSM pour une durée de 3 ans renouvelable afin de sécuriser un usage hors AMM.

L'AC sera octroyé sous réserve que le médicament remplisse les trois conditions suivantes (44) :

- Le médicament ne fait pas l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales dans l'indication considérée
- Il n'existe dans l'indication concernée aucun traitement approprié
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées.

Pour la prise en charge des médicaments sous AC on distingue deux cas : (46)

- Le médicament a une AMM dans une autre indication et est déjà pris en charge par la sécurité sociale. Ici, l'indication bénéficiant de l'AC est prise en charge sur la base du prix et du niveau de remboursement déjà fixés.
- Le médicament n'est pas encore pris en charge dans le droit commun, il existe alors deux possibilités :
  - o Mise en place par arrêté ministériel d'une base forfaitaire annuelle par patient
  - o Prix librement fixé par le laboratoire. Dans ce cas, un mécanisme de remise similaire à celui des AP sera appliqué.

#### 2.4.3. Synthèse sur la réforme des ATU

Selon le dossier de presse du Ministère des Solidarités et de la Santé ce nouveau dispositif devrait permettre plusieurs avancées : (45)

- *« Un accès rapide pour les patients à des médicaments de façon anticipée (bien en amont du droit commun) dans un cadre sécurisé pour une utilisation hors AMM et pris en charge par l'assurance maladie*
- *De la lisibilité pour les prescripteurs,*
- *De l'attractivité et de la prévisibilité pour les entreprises porteuses de médicaments innovants*
- *De la soutenabilité financière pour l'assurance maladie et une transition accès précoce-droit commun facilitée, avec la mise en place de remises automatiques dont les niveaux sont préétablis ».*

Bien que cette refonte simplifie considérablement les systèmes d'accès anticipés aux nouveaux traitements, elle soulève plusieurs questions et ne répond pas entièrement à certaines limites du système d'ATU actuel :

- Concernant la fixation du prix, dans le cadre des AP, la LFSS 2021 ne prévoit pas de mesures fortes. Les indemnités resteront librement fixées par les industriels. Elles

risquent donc de servir de base pour les fixations des prix et de continuer à peser dans les négociations que ce soit en France ou dans d'autres pays.

- Bien que les majorations des taux de remises incitent les industriels à tenir leurs délais pour les demandes d'AMM, de remboursement ou pour la négociation des prix, on peut se demander si elles seront suffisantes pour simplifier les échanges. Par exemple, cela permettra-t-il de parvenir à un accord accéléré entre laboratoires et CEPS pour convenir d'un prix ?
- L'intervention de la HAS pour l'AP semble être une belle avancée. En effet, cela va permettre une consultation systématique des représentants des usagers. Cela permettra peut-être une meilleure information des ADP au sujet de l'accès aux nouvelles thérapies. On peut aussi espérer davantage de fluidité et de cohérence dans les différentes étapes du processus depuis l'AP jusqu'à la publication du prix au JO. Cependant, cette mesure ne bénéficiera pas aux médicaments sous AC.
- L'AC n'incite pas les industriels à faire des dépôts d'AMM. Ainsi, de nombreux médicaments peu innovants risquent de rester « bloqués » dans ce statut ne permettant pas une pharmacovigilance équivalente aux médicaments pourvus d'une AMM. Comme nous le verrons, c'est un problème aujourd'hui assez récurrent en pédiatrie.
- Enfin, la volonté commune qui se dégageait de la dépêche APM de 2019 visant à replacer le patient au cœur du dispositif reste tout de même assez peu marquée. Bien que certaines avancées aillent en ce sens, la place des représentants des usagers ou celle des ADP ne fait pas l'objet de mesures réelles.

Pour finir, la mise en œuvre du dispositif risque de prendre du temps puisque cela va bouleverser les pratiques actuelles. Il faudra que la loi précise les conditions d'application de ces nouvelles dispositions pour les médicaments actuellement sous les régimes antérieurs ce qui risque de complexifier les choses.

D'autre part, aucune des dispositions de la LFSS de 2021 n'a été examinée par le Conseil constitutionnel, faute d'une saisine par les parlementaires. Le Conseil constitutionnel pourrait cependant être amené à examiner la conformité à la Constitution de certaines des dispositions de la LFSS pour 2021 dans le cadre d'une question prioritaire de constitutionnalité, pouvant amener à des modifications. (46)

S'il est aujourd'hui difficile d'évaluer à quel point cette réforme sera positive, le Gouvernement devra remettre au Parlement, dans les trois ans suivant l'entrée en vigueur de cette LFSS, un rapport évaluant l'impact de ce nouveau dispositif. (44)

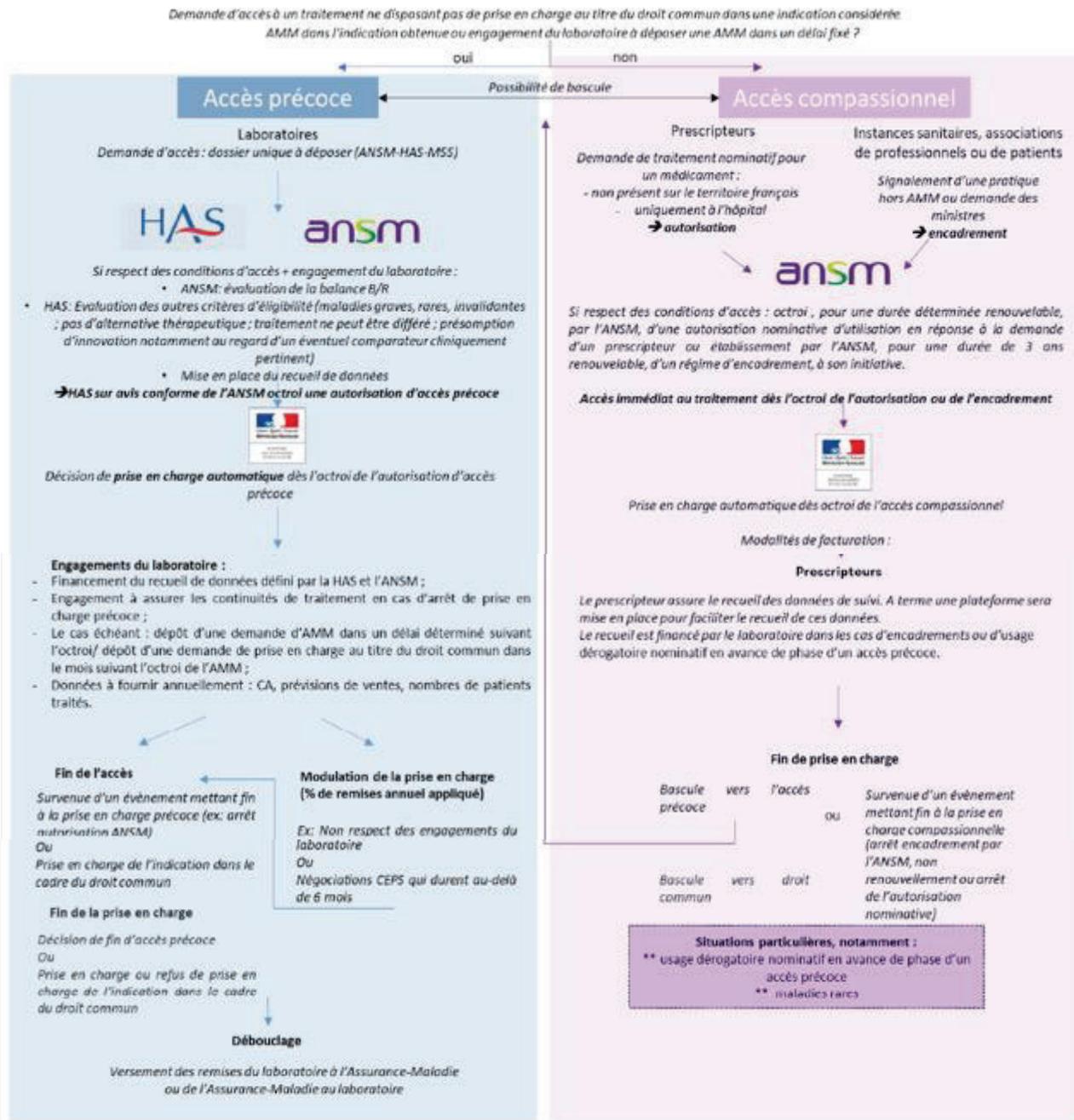


Figure 9 : Comparaison du dispositif d'accès précoce et du dispositif d'accès compassionnel (45)

Outre les limites évoquées, le système d'ATU actuel semble relativement performant et satisfaisant pour la majorité des acteurs : décideurs ou régulateurs du système de santé, industriels, ADP ou encore soignants.

Ceux-ci décrivent le dispositif en termes plutôt élogieux : « *extraordinaire* », « *particulièrement organisé et performant* », « *un cadre exceptionnel* », « *un dispositif essentiel* », « *un progrès immense à la fois pour les établissements de santé et les patients* » ou encore « *une chance inouïe pour l'accès aux traitements* ». (24)

En effet, le système d'ATU est dynamique et évolue constamment pour faire face aux enjeux que sont l'accès précoce aux thérapies innovantes, la maîtrise des dépenses de santé ou encore la sécurité des patients. Des changements sont régulièrement initiés pour essayer de pérenniser le dispositif. C'est notamment le cas avec la LFSS pour 2021 qui propose une refonte ambitieuse du système avec un lissage des différents dispositifs d'accès anticipé aux nouvelles thérapies.

Les évolutions consécutives du dispositif n'ont pas toujours fait l'unanimité auprès des acteurs du système de soin et notamment auprès des ADP. Ainsi, on peut se demander quelle est la place concrète de ces dernières dans le dispositif d'ATU. Que ce soit pour l'octroi de ces autorisations mais aussi dans la prise de décision relatives au dispositif.

Nous allons dans cette seconde partie nous intéresser aux ADP en France. Puis, grâce à des entretiens réalisés auprès de membres d'ADP, nous verrons leur ressenti au sujet des ATU ainsi que leurs attentes en vue d'améliorer le système. Nous pourrions mettre ces attentes au regard de la LFSS pour 2021 puisque ces entretiens ont précédé sa sortie.

## **PARTIE 2 : ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET ATU**

Les ADP sont aujourd'hui un maillon essentiel du système de soin. En effet, elles sont à l'interface des différents acteurs et jouent une fonction de médiation entre le malade, les structures de soins, les industriels, les décideurs du système de santé et l'opinion publique.

Ainsi, dans une première partie, nous nous concentrerons sur les ADP, leur historique, les textes de lois qui les encadrent, leur organisation sur le territoire français et leurs sources de financement.

Nous verrons également quels sont les différents champs d'action des ADP notamment auprès des patients, de l'Etat et des industries de santé.

Dans un second temps, grâce à des entretiens conduits auprès d'ADP, nous tenterons de comprendre comment celles-ci se positionnent dans le système d'ATU et d'évaluer leur degré de satisfaction ainsi que leurs attentes et inquiétudes face au dispositif.

# 1. Les associations de patients

## 1.1. Définition

### 1.1.1. Émergence des associations de patients

#### 1.1.1.1. Les maladies chroniques

Avant le XVIII<sup>e</sup> siècle, les épidémies représentaient les maladies les plus répandues dans la société. La maladie n'est alors pas uniquement une menace personnelle mais une menace collective, les malades sont écartés et isolés.

L'arrivée des premiers courants hygiénistes marque un tournant dans la médecine. Les épidémies se raréfient et sont moins menaçantes, car la contagion est mieux maîtrisée. Parallèlement, l'espérance de vie augmente. Avec cette dernière, on voit apparaître un vieillissement de la population et les maladies chroniques sont de plus en plus communes. Elles sont principalement caractérisées par les éléments suivants (47):

- La durée de la maladie : une maladie chronique dure dans le temps, sur plusieurs mois ou années. La maladie peut même durer pendant toute la vie de la personne.
- La gestion de la maladie : contrairement aux maladies aiguës, les maladies chroniques ne respectent pas le schéma classique « symptôme-diagnostic-traitement-guérison (mort) ». Le patient va apprendre à vivre avec sa maladie au quotidien.
- L'imprévisibilité de la maladie : les maladies chroniques sont relativement incertaines et leurs évolutions imprévisibles.
- Le caractère individuel de la maladie : les maladies chroniques ne sont pas contagieuses, ce qui renforce leur caractère individuel. Elles vont parfois désorganiser les relations du malade avec sa sphère sociale (travail, famille ...).

À cause de toutes ces particularités, face à une maladie chronique, le patient est au cœur du processus de soin et doit être pris en charge dans sa globalité. Ce n'est plus seulement la clinique qui importe. Le patient côtoie sa pathologie tous les jours, il devient un acteur responsable de sa propre prise en charge et acquiert des connaissances quant à sa maladie, ses traitements, ses symptômes. Ainsi, les associations de malades chroniques soutiennent que seuls les patients connaissent réellement le vécu de la maladie et sont donc les plus légitimes pour décider de la nature de leur prise en charge.

#### 1.1.1.2. L'épidémie de VIH

Autrefois, les associations dédiées aux maladies prenaient la forme de « ligues philanthropiques ». Celles-ci avaient pour but de lutter contre les « fléaux sociaux », tels que la tuberculose ou encore l'alcoolisme. La plupart du temps, les membres de ces associations n'étaient pas des malades mais plutôt des personnes issues de l'aristocratie et de la bourgeoisie. En 1918, la ligue contre le cancer est créée avec, à sa tête, des médecins et personnalités scientifiques. Une fois encore la place faite aux malades est restreinte. (47)

Si des initiatives d'ADP naissent peu à peu, ce n'est que dans les années 1990 que leur rôle politique devient majeur notamment grâce aux associations de patients atteints du VIH. En effet, une grande diversité d'associations de lutte contre le VIH naît dans un contexte d'urgence où la contagion de la maladie n'est pas maîtrisée et où les décès liés au SIDA sont nombreux.

Le début des années 1990 marque un tournant dans l'histoire de l'activisme thérapeutique. La recherche biomédicale pour endiguer l'épidémie essuie de nombreux échecs.

En 1992, pour asseoir leur légitimité auprès des autorités publiques et notamment de l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS), plusieurs ADP décident de s'allier et créent le groupe TRT-5. (48) Celui-ci a pour but de faire entendre la voix des malades auprès de l'ANRS.

Les membres se mobilisent sur le front de l'expérimentation et notamment sur l'amélioration des conditions des essais thérapeutiques pour optimiser les bénéfices pour les patients. D'autre part, leur second but est d'accélérer l'accès des malades aux nouvelles molécules. Le TRT-5 se tient alors informé des avancées thérapeutiques et n'hésite pas à négocier et à faire pression sur les laboratoires pharmaceutiques et l'agence du médicament pour que les nouvelles thérapies soient accessibles avant l'obtention d'une AMM. Le groupe inter associatif transmet également son expertise aux associations indépendantes qui se lancent dans des actions publiques pour obtenir gain de cause. TRT-5 est à l'origine de nombreux succès et a permis aux associations engagées dans la lutte contre le VIH de travailler ensemble pour potentialiser leurs actions. (49)

#### 1.1.1.3. Fin de la toute-puissance médicale

Si autrefois le savoir médical était exclusivement réservé aux professionnels de santé ce n'est plus le cas actuellement. Face aux maladies chroniques, la médecine n'est pas aussi efficace que pour les maladies infectieuses et la façon de prendre en charge le patient a évolué.

La relation paternaliste unissant auparavant le patient et le médecin s'est complexifiée. Le patient n'est plus simple spectateur de sa prise en charge, il en est peu à peu devenu acteur. L'accès aux connaissances médicales s'est simplifié et a renforcé le rôle du patient, et plus largement le rôle des ADP dans le système de soin.

D'autre part, de nombreux scandales sanitaires sont venus mettre en doute le secteur de la santé. C'est notamment le cas des crises sanitaires désastreuses qui se sont accumulées dans les années 1970-1990 : sang contaminé, hormone de croissance, distilbène, thalidomide ou plus récemment Mediator. Ici, les agences sanitaires n'ont pas été capables de réagir pour protéger les patients, remettant en cause leur plein pouvoir dans les décisions sanitaires.

Dans un univers où la voix des malades était jusqu'alors sous-représentée des mesures sont progressivement apparues pour faire une place aux ADP. Dorénavant, la loi encadre le rôle des ADP dans le système de soin et le patient peut faire part de son mécontentement, de ses attentes ou de ses besoins. Le point de vue des malades est devenu public.

### 1.1.2. Fondement juridique

#### 1.1.2.1. Loi de 1901

En premier lieu et comme toute association, les ADP sont régies par la loi de 1901. Selon l'article 1<sup>er</sup> les associations sont définies en ces termes : « *L'association est la convention par laquelle deux ou plusieurs personnes mettent en commun, d'une façon permanente, leurs connaissances ou leur activité dans un but autre que de partager des bénéfices. Elle est régie, quant à sa validité, par les principes généraux du droit applicables aux contrats et obligations.* » (50)

Pour bénéficier de sa capacité juridique l'association doit être déclarée en préfecture. Elle doit fournir « *le titre et l'objet de l'association, le siège de ses établissements et les noms, professions et domiciles et nationalités de ceux qui, à un titre quelconque, sont chargés de son administration. Un exemplaire des statuts est joint à la déclaration* ». (50)

Si l'association n'est pas déclarée en préfecture, elle ne jouira pas de sa capacité juridique, mais pourra cependant exister de droit.

### 1.1.2.2. Agrément des associations de patients

L'agrément du ministère de la Santé s'obtient généralement après la reconnaissance d'utilité publique de l'association en question. L'obtention de l'agrément est dépendante du respect de plusieurs critères :

- Selon l'article R1114-1 du CSP, pour obtenir un agrément dans les trois ans précédents la demande, l'association doit justifier d'une « *activité effective et publique de l'association en vue de la défense des droits des personnes malades et des usagers du système de santé ainsi qu'aux actions de formation et d'information qu'elle conduit, à la transparence de sa gestion, à sa représentativité et à son indépendance* ». (51)

Deux types d'associations bénéficient d'une dérogation quant à la condition des trois ans d'activité précédents la demande d'agrément :

- Les unions d'associations à la condition que les associations qui les composent justifient elles-mêmes de ces conditions.
- Les associations de défense de malades ou d'usagers du système de soin victimes d'un produit de santé si l'existence, la gravité ou l'ampleur de cette affection ou de cet EI n'ont été connus que dans les trois ans précédant la demande d'agrément. (51)

La demande s'effectue par le remplissage d'une fiche Cerfa (Annexe 8). Une ADP ou une union d'associations peut recevoir un agrément national ou régional. Selon la procédure illustrée dans la figure 10, l'association devra soumettre son dossier à l'institution compétente : la Direction Générale de la Santé (DGS) pour un agrément national ou l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour un agrément régional.

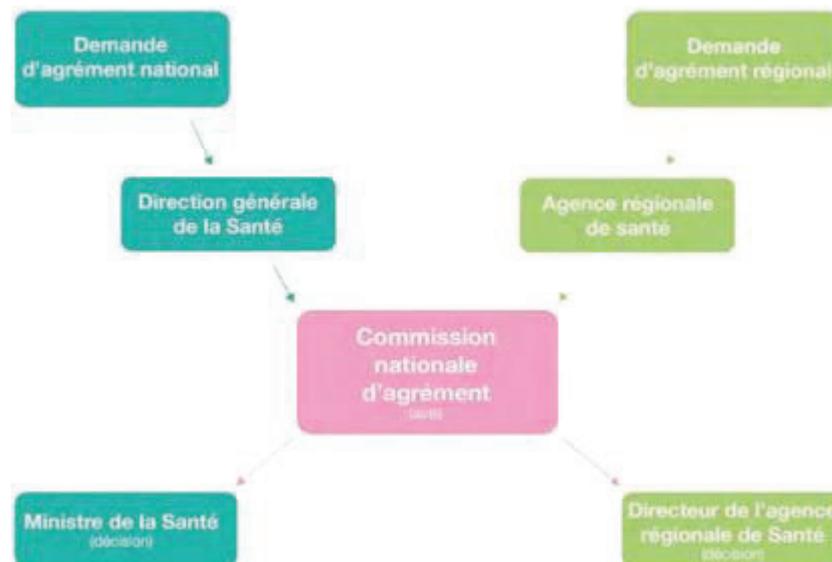


Figure 10 : Processus de demande d'agrément (52)

L'obtention d'un agrément par une ADP implique différents droits et devoirs définis par les articles L.1114-1 à L.1114-7 du CSP. (51)

- Les associations agréées ont le monopole de la représentation des usagers du système de santé dans les instances hospitalières ou de santé publique.
- Les représentants des usagers suivent une formation de base qui leur donne droit à une indemnité. Ils bénéficient également du droit au congé de représentation prévu par le Code du travail.
- Les associations agréées ont la possibilité d'agir en justice pour défendre les intérêts collectifs des usagers (action de groupe).
- Les actions des associations d'usagers du système de santé agréées au niveau national peuvent bénéficier d'un financement de la Caisse nationale de l'assurance maladie. (51)
- Sous le régime de la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1901 relative au contrat d'association, une union nationale d'associations agréées d'usagers du système de santé peut être créée. Elle se compose d'associations d'usagers du système de santé agréées sur le plan national qui apportent à l'union leur adhésion. Cette union est réputée disposer de l'agrément délivré au niveau national en application du I de l'article L. 1114-1 CSP

Depuis 2016, l'Article L1114-6 du CSP pose un cadre aux missions de l'union nationale des associations agréées d'usagers du système de santé. Elle est habilitée à :

- « 1° Donner ses avis aux pouvoirs publics sur les questions relatives au fonctionnement du système de santé et leur proposer les mesures qui paraissent conformes aux intérêts matériels et moraux de ses membres ;
- 2° Animer un réseau des associations agréées d'usagers aux niveaux national et régional ;
- 3° Agir en justice pour la défense de ses propres intérêts moraux et matériels comme de ceux des usagers du système de santé ;
- 4° Représenter les usagers auprès des pouvoirs publics, notamment en vue de la désignation des délégués dans les conseils, assemblées et organismes institués par les pouvoirs publics ;
- 5° Dispenser des formations aux représentants des usagers du système de santé, notamment la formation de base mentionnée au II de l'article L. 1114-1.

*Chaque association d'usagers du système de santé, dans la limite de ses statuts, conserve le droit de représenter auprès des pouvoirs publics les intérêts dont elle a la charge. » (51)*

Aujourd'hui, c'est France Assos Santé (FAS) qui détient cette mission. Elle regroupe 85 associations nationales. (53)

Pour finir, il faut avoir en tête que si l'agrément permet aux ADP de représenter les intérêts des malades auprès des pouvoirs public et des institutions de santé, les ADP sans agrément n'en sont pas moins actives. En effet, cela ne les empêche en aucun cas de participer à des réflexions, actions et groupes de travail.

### 1.1.3. Chiffres-clé

Le nombre exact d'ADP en France n'est pas évalué avec certitude mais elles seraient entre 14 000 et 15 000. (54)

Toutefois, les ADP ayant reçu un agrément sont répertoriées par le ministère des Solidarités et de la Santé. Les membres de ces associations vont être en charge de représenter les usagers du système de soin dans les instances hospitalière et de santé publique. Ainsi, au titre de l'année 2020 :

- Un total de 161 associations d'usagers du système de soin ont fait l'objet d'un agrément national. (55)
- 295 associations d'usagers du système de soin ont fait l'objet d'un agrément régional. (56)

#### 1.1.4. Financement des associations de patients

Pour agir et remplir leurs missions, les ADP ont besoin de trouver des soutiens financiers. Leur challenge est d'agir en toute indépendance tout en « dépendant » de financeurs. Pour préserver leur autonomie, il est donc important que les ADP diversifient leurs sources de financement qui peuvent provenir de divers acteurs.

Si, aujourd'hui, les laboratoires pharmaceutiques représentent les premiers financeurs des ADP, d'autres sources de financements existent : cotisation des membres, dons des particuliers ou encore subventions publiques.

##### 1.1.4.1. Cotisation et membres

Les ADP déclarées en préfecture peuvent demander une cotisation à leurs adhérents. Si l'ADP est membre d'une fédération ou d'une union, elle peut reverser une partie des cotisations perçues localement à celles-ci. À eux seuls, ces montants ne sont généralement pas suffisants pour assurer le fonctionnement de l'ADP dans son ensemble. (57)

D'autre part, les ADP peuvent également percevoir des dons ou des legs de la part de particuliers.

##### 1.1.4.2. Etat (rapport entre ?)

Certaines ADP peuvent recevoir des financements publics, elles doivent préalablement justifier de leur implication dans la prévention ou l'accompagnement de maladies désignées comme des « priorités de santé publique ». Ces subventions peuvent provenir de l'échelle locale, régionale ou encore nationale, mais ne permettent que très rarement de financer la totalité d'un programme ou d'une activité. (57)

##### 1.1.4.3. Industries de santé

Les industries de santé sont aujourd'hui la première source de financement des ADP. (57) Ainsi, des risques éthiques et déontologiques existent dans les relations associations/industriels.

Selon une étude du Comité de déontologie des entreprises du médicaments (CODEEM), 39 % des membres d'ADP interrogés pensent que les liens financiers avec les entreprises du médicament peuvent être un obstacle à leur indépendance. (58)

C'est pourquoi, afin de limiter les conflits d'intérêts et une potentielle pression des industries sur les ADP, en France, les échanges financiers sont soumis à des règles de transparence strictes. Depuis la loi de 2016 de modernisation du système de santé, la mission de déclarer les aides versées par les industries de santé aux associations de patients et d'usagers est gérée non plus par la HAS mais par le ministère en charge de la Santé. (59)

Sur la base de données publique « Transparence – Santé » on retrouve les montants versés par les industries de santé, depuis la France, aux autres parties prenantes du secteur de la santé. Les ADP correspondent à la catégorie de bénéficiaire « association usager de santé ». (Annexe 9)

Les « liens d'intérêt » sont de trois types (60) :

- Les conventions : ce sont des accords impliquant des obligations de part et d'autre. Par exemple, un membre d'ADP participe en tant qu'orateur à un congrès en contrepartie, les frais de transport et l'hébergement de l'orateur seront pris en charge par l'industrie de santé.
- Les avantages (montant supérieur ou égal à 10 euros) : ils recouvrent tout ce qui est alloué ou versé sans contrepartie par une entreprise à un acteur de la santé (don de matériel, repas, transport, hébergement, etc.).
- Les rémunérations (montant supérieur ou égal à 10 euros) : ce sont toutes les sommes versées par les entreprises à un acteur de la santé en contrepartie de la réalisation d'un travail ou d'une prestation.

Ainsi, ce système permet une transparence sur les aides financières allouées par les industries de santé. L'accès libre à ces informations permet de limiter les abus qui ont pu exister par le passé.

Bien que complexe en pratique, la diversification des sources de financement semble être une solution adéquate pour que les ADP préservent leur indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique. Trouver des fonds reste toutefois une tâche difficile et pose des questions éthiques. Une piste de réflexion du CISS semble tout à fait légitime et fait écho à la place des ADP dans le système de santé : « *La société considère-t-elle qu'il est légitime qu'il y ait des associations de patients et qu'elles remplissent un rôle d'intérêt général ? Si oui, quelles ressources leur attribuer ? Faut-il créer un fond spécial, un outil que nous préconisons d'ailleurs* ». (58)

## 1.2. Champ d'action des associations de patients en France

Aujourd'hui l'influence des ADP est en pleine expansion. Elles sont des actrices à part entière du système de soin et ont pour rôle de défendre les intérêts des usagers du système de soin, des malades et de leurs aidants. Nous verrons que les associations de santé ont des missions à différentes échelles. Elles agissent auprès des patients et coopèrent également avec l'État ou les industries pharmaceutiques.

### 1.2.1. ADP : un acteur essentiel auprès des patients et aidants

Généralement, les ADP sont créées autour d'une pathologie et vont être des interlocutrices privilégiées pour la communauté touchée par la maladie. Elles sont des organismes fiables vers lesquels les malades vont pouvoir se tourner. Avec l'essor d'Internet, du digital et des réseaux sociaux, les ADP ont de plus en plus de visibilité auprès des patients et ont quasiment toutes leur propre site Internet.

La mission des ADP qui apparaît comme la plus évidente est d'apporter de l'aide et du soutien aux malades ainsi qu'à leurs aidants. Cette aide va être très variable d'une association à l'autre et se manifester sous des formes diverses : soutien financier, psychologique, informationnel...

Chose essentielle, les ADP vont permettre de créer du lien entre les malades et aidants. Ceci va permettre de réduire leur isolement face à leur maladie ou à celle d'un proche. De nombreuses ADP ont créé des plateformes d'échange et des forums de discussion en ligne. Ils permettent aux personnes malades d'échanger, de poser leurs questions et de partager leur expérience. L'entraide entre pairs est efficace et souvent basée sur le vécu de la maladie. Parfois, des médecins vont aussi se rendre disponibles pour répondre aux questions des patients. Certaines ADP ont aussi une ligne téléphonique directe.

Les ADP constituent une source d'informations solide pour les patients. Que ce soit au travers d'évènements, de conférences ou de documentations, les informations dispensées sont riches et fiables. Elles peuvent être en lien avec la physiopathologie, les traitements, les recherches en cours, la gestion de la vie quotidienne avec la maladie, les droits des malades ou encore sur des sujets d'actualité.

Le rôle des ADP dans l'éducation des malades à leur propre prise en charge et dans leur bien-être n'est pas négligeable. Les ADP vont aiguiller les malades dans le système de soin. Elles permettent aux personnes de devenir actrices de leur prise en charge tout en trouvant un soutien en dehors du cadre médical classique.

Toutes les aides fournies par les ADP sont autant d'éléments qui confirment leur rôle central dans le système de soin. Elles sont au plus près des malades et peuvent ainsi recenser leurs attentes, leurs besoins et constituer une réelle plus-value dans leur vie quotidienne et dans l'amélioration de leur prise en charge.

### 1.2.2. Collaboration avec l'industrie pharmaceutique

Comme souligné dans le rapport du CODEEM il existe une asymétrie de position entre les ADP et les laboratoires pharmaceutiques, notamment due aux subventions allouées par ces derniers (58). Toutefois, les ADP et les industriels ont aussi des intérêts communs et leur collaboration va permettre à chacun de tirer des bénéfices. À ce titre, de plus en plus de laboratoires créent des commissions de travail avec des membres d'ADP.

Les ADP interrogées dans l'étude du CODEEM ont pointé d'importants avantages à développer leurs relations avec les industriels du médicament : (58)

- Gagner de l'expertise pour 75 % d'entre elles.
- Améliorer leur notoriété et leur image pour 73 % d'entre elles.
- Motiver leurs équipes sur des projets utiles ou innovants pour 66 % d'entre elles.
- Mieux informer les patients sur les produits de santé et mieux connaître les laboratoires et leur stratégie (58).

Du point de vue des industriels, les bénéfices attendus sont quasiment identiques en termes d'expertise et de motivation. S'ajoutent à ces deux critères (58):

- Une opportunité de mieux connaître les patients, cité par 89 % des interrogés. En effet, se confronter à l'expertise du patient permet de mieux comprendre la maladie, ses enjeux ainsi que les lacunes des traitements. In fine, cela permet aux industriels de mettre au point des médicaments plus adaptés aux patients ou de couvrir des besoins jusqu'alors non couverts.
- S'assurer que le protocole des essais cliniques est adapté aux patients, cité par 70 % des interrogés.

Enfin, un des points sur lequel les intérêts des deux parties paraissent alignés est la volonté d'avoir un accès rapide aux thérapies innovantes. Les laboratoires ont besoin des ADP, pour avancer dans leurs travaux et mieux les faire connaître. La collaboration précoce avec les ADP pour accompagner les malades vers les essais cliniques, par exemple, est précieuse. Cette coopération engendre plus d'efficience et permet un accès plus rapide aux traitements. (58)

Concernant les ATU, la collaboration ADP/industrie pharmaceutique n'est pas renseignée dans la littérature. Si l'aspect financier est mis de côté, on peut cependant imaginer qu'une collaboration à ce sujet pourrait s'avérer profitable aux deux parties notamment pour faciliter l'équité d'accès aux ATU et améliorer les connaissances au sujet des médicaments soumis à ce système.

Enfin, s'il y a des intérêts communs qui s'expriment ils peuvent, dans certains cas, être divergents. Les difficultés qui émergent de la relation sont quasi unanimement pointées par les associations comme par les industriels : (58)

- Non-publication de certains résultats d'essais cliniques : une préoccupation partagée par 95% des associations et 81 % des entreprises.
- Manque de formulations pédiatriques, ruptures d'approvisionnement en médicaments et inégalités d'accès aux traitements innovants coûteux.

On peut aussi parler du prix des thérapies. Si, pour les industriels, le but est de maximiser leur retour sur investissement, pour les ADP, le but est davantage de rationaliser les dépenses de soin afin de pouvoir proposer les thérapies au plus grand nombre dans un contexte de ressources limitées.

### 1.2.3. ADP et collaboration avec l'État

#### 1.2.3.1. Place des ADP dans la démocratie sanitaire

L'ARS définit la démocratie sanitaire ainsi : « *La démocratie sanitaire est une démarche associant l'ensemble des acteurs du système de santé dans l'élaboration et la mise en œuvre de la politique de santé, dans un esprit de dialogue et de concertation.* » (62)

C'est dans la loi du 4 mars 2002 que le terme de démocratie sanitaire apparaît pour la première fois dans les textes juridiques. Ce concept sera par la suite renforcé par la loi Hôpital, Patient, Santé et Territoire (HPST) de 2009 ainsi que la loi de 2016 qui renforce les instances de la démocratie sanitaire.

La démocratie sanitaire est un moyen de faire participer toutes les parties prenantes du système de soin à l'élaboration des politiques de santé. Le but étant que la voix des usagers porte et qu'ils puissent contribuer à l'amélioration de leur vie quotidienne, notamment en siégeant dans des instances locales, régionales ou nationales de santé publique. (62)

La loi tente par ce biais-là d'impliquer et de faire une place aux ADP dans le système de soin. C'est notamment le cas à travers plusieurs exemples que nous allons détailler.

#### 1.2.3.1.1. Le patient expert

En définissant le cadre de l'éducation thérapeutique du patient (ETP), la loi HPST a favorisé l'essor des patients experts. Ceux-ci peuvent s'impliquer dans la dispensation de programmes d'ETP afin d'aider leurs pairs en partageant leur vécu. Le but n'est pas de remplacer la parole du soignant mais de la renforcer et d'apporter un point de vue différent issu de l'expérience personnelle du patient expert.

Les patients experts ont une légitimité pour faire passer certains messages puisqu'ils ont expérimenté ou expérimentent la pathologie au quotidien. À noter que les patients experts ne sont pas rémunérés et sont donc bénévoles lorsqu'ils prennent part à la dispensation d'un programme d'ETP. (63) De plus, devenir patient expert nécessite une formation préalable de 40 heures.

D'autre part, les interactions avec les patients experts sont aussi très enrichissantes pour le corps médical. Si autrefois les patients ont dû se battre contre le paternalisme médical, aujourd'hui le temps est à la collaboration entre soignant et soigné. Certains patients experts deviennent enseignants dans les facultés de médecine. C'est un énorme pas en avant dans la reconnaissance des savoirs expérientiels. Les médecins et les patients allient leurs connaissances pour devenir de meilleurs acteurs de la santé publique. La finalité de ce processus est entre autres de faire grandir l'empathie des soignants à l'égard des patients, de leur apprendre à interagir avec les malades tout en leur permettant de mieux cerner leurs attentes. (64)

#### 1.2.3.1.2. Représentant des usagers

Dans le cadre d'un mandat confié par le ministère chargé de la santé ou par une ARS, certains membres d'ADP agréées peuvent assurer le rôle de représentant des usagers.

Ils vont recevoir une formation pour l'exercice de leur mandat. Leurs missions sont très larges mais ont pour objectifs communs de garantir le respect et la promotion des droits des malades et usagers du système de santé et de contribuer à l'amélioration qualitative du système de santé.

Ainsi, les missions des représentants des usagers sont les suivantes (65) :

- Ils représentent les usagers dans les établissements de santé.
- Ils participent à l'élaboration des politiques de santé en siégeant dans différentes instances de santé publique. Ils peuvent être à l'origine de rapports annuels sur le respect

des droits des malades et formulent des recommandations pour améliorer le système de soins.

- Ils contribuent à l'amélioration de la vie quotidienne des patients et de leurs proches en faisant remonter leurs besoins aux décideurs de santé. Ils conseillent aussi les patients sur les démarches à entreprendre et les orientent dans le système de santé.
- Dans l'ADP à laquelle ils se rapportent, ils vont pouvoir rendre compte de leur mandat notamment en alimentant la réflexion de l'association, en relayant les informations, ou en recueillant les demandes des usagers.
- Pour assurer leur rôle dans l'instance et nourrir leur réflexion, ils doivent pouvoir s'appuyer sur les associations et les collectifs ou réseaux associatifs de leur région. En d'autres termes, leur rôle sur le terrain est essentiel.

Ainsi les lieux d'expression des représentants des usagers sont nombreux et se situent à différentes échelles. (Tableau 7)

ÉCHELLE	ORGANISME	MISSIONS
<b><u>Nationale</u></b>	<u>Conférence nationale de santé</u>	Organisme consultatif placé auprès du ministre chargé de la Santé et permettant aux acteurs du système de santé d'exprimer leurs points de vue sur les politiques de santé, relayer les demandes et les besoins de la population, et favoriser le dialogue entre les usagers, les professionnels, les autres acteurs et les responsables politiques.
	<u>Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie</u>	C'est à la fois une caisse chargée de répartir les moyens financiers en faveur des personnes âgées dépendantes et des personnes handicapées. Son autre rôle est d'être une agence d'appui technique pour garantir l'égalité de traitement sur tout le territoire et pour l'ensemble des handicaps et d'assurer une mission d'expertise, d'information et d'animation pour suivre la qualité du service rendu aux personnes
	<u>Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie</u>	Instance de réflexion et de propositions qui contribue à une meilleure connaissance des enjeux, du fonctionnement et des évolutions envisageables des politiques d'assurance maladie.
	<u>Caisse nationale de l'assurance maladie</u>	Sa priorité est la gestion du risque avec des missions multiples :

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Définir les orientations, les principes et les objectifs qui guident son action et en assurer la mise en œuvre.</li> <li>- Mettre en œuvre les accords « conventionnels » passés entre l'Union des caisses d'assurance maladie et les syndicats représentatifs des différentes professions de santé.</li> <li>- Développer la maîtrise médicalisée des dépenses de santé et accompagner l'évolution des comportements de chacun.</li> <li>- Définir et promouvoir la prévention de la maladie, des accidents du travail et des maladies professionnelles.</li> <li>- Définir et piloter l'activité des organismes du réseau.</li> <li>- Veiller à ce que le service rendu aux publics soit homogène sur l'ensemble du territoire. (66)</li> </ul>
<b>Nationale</b>	<u>Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux</u>	<p>Organiser le dispositif d'indemnisation – amiable, rapide et gratuit - des victimes d'accidents médicaux.</p>
	<u>Agences de sécurité sanitaire ou de santé publique</u>	<p>Au sein du ministère chargé de la santé, la DGS est responsable des politiques de prévention et de sécurité sanitaire.</p> <p>Pour exercer cette mission la DGS a recours à des opérateurs nationaux spécialisés, souvent désignés sous le terme générique d'agences sanitaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agence de la biomédecine</li> <li>- ANSM</li> <li>- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail</li> <li>- Établissement français du sang</li> <li>- Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires</li> <li>- HAS</li> <li>- Institut national du cancer</li> <li>- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire</li> <li>- Institut de veille sanitaire</li> </ul>
<b><u>Régionale</u></b>	<u>Conseil de surveillance de l'Agence régionale de santé</u>	Y siègent trois représentants d'associations de patients, de personnes âgées et de personnes handicapées, issus d'associations œuvrant dans les domaines de compétences de l'ARS.
	<u>Conférence régionale de santé et de l'autonomie</u>	Entre autres, élabore un rapport sur l'évaluation des conditions dans lesquelles sont appliqués et respectés les droits des usagers du système de santé, l'égalité d'accès aux services de santé et la qualité des prises en charge dans les domaines sanitaire et médico-social. Le rapport est transmis avec des recommandations formulées au directeur général de l'ARS.
	<u>Commissions régionales de coordination de santé publique</u>	Elles assurent une fonction de coordination, de recherche de complémentarités d'actions et de cofinancement entre les différentes autorités compétentes pour l'action publique touchant la santé de la population.
	<u>Conférences de territoires</u>	Instances consultatives qui ont vocation à être des rouages essentiels de la démocratie sanitaire en permettant que se développe dans chaque territoire un débat de qualité sur les choix et les décisions qui le concernent.
<b><u>Établissement de santé</u></b>	<u>Conseil de surveillance</u>	Il délibère au moins un fois par an sur la politique de l'établissement concernant les droits des usagers et la qualité de l'accueil et de la prise en charge, sur la base d'un rapport présenté par la Commission des relations avec les usagers et de la qualité de la prise en charge. Ce rapport est transmis à la Conférence régionale de la santé et de l'autonomie et à l'ARS chargée d'élaborer une synthèse de l'ensemble de ces documents.
	<u>Commission des relations des usagers et de la</u>	Elle veille au respect des droits des usagers et de contribuer à améliorer la qualité de l'accueil des personnes malades et de leurs proches et de la prise en charge. Facilite les démarches des personnes et veille à ce qu'elles puissent exprimer leurs

<b><u>Établissement de santé</u></b>	<u>qualité de la prise en charge</u>	griefs auprès des responsables de l'établissement, entendre les explications de ceux-ci et être informées des suites de leurs demandes.  La commission fait des propositions en ce domaine sur l'accueil et la prise en charge des usagers et elle est informée de l'ensemble des plaintes ou réclamations formées par les usagers de l'établissement ainsi que des suites qui leur sont données.
	<u>Comité de lutte contre la douleur</u>	Il participe à la définition et à la mise en œuvre de la démarche d'amélioration de la qualité de la prise en compte de la douleur et la souffrance au sein de l'établissement.
	<u>Comité de lutte contre les infections nosocomiales</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proposer et mettre en place une organisation de la lutte contre les infections associées aux soins au domicile, intégrant les aspects de la prévention dont l'élaboration de bonnes pratiques d'hygiène.</li> <li>- Mettre en place un dispositif de surveillance des infections associées aux soins et d'évaluation des actions menées.</li> <li>- Proposer des actions d'information et de formation.</li> </ul>
	<u>Comité liaison en alimentation et nutrition</u>	Il conduit des travaux portant sur l'alimentation et la nutrition.

Tableau 7 : Lieux d'expression des représentants des usagers (67)

#### 1.2.3.1.3. Limites de la démocratie sanitaire

Tout d'abord, la réflexion sur les rapports qu'entretiennent monde associatif et monde de l'industrie pharmaceutique a été écartée des travaux autour de la question de la démocratie sanitaire. Cette dernière a été fondée de façon peut-être trop exclusive sur la relation des usagers avec les organisations publiques, avec le secteur hospitalier ou avec les professionnels de santé. Les rapports au sujet de la démocratie sanitaire ne se concentrent que très rarement sur la relation entre ADP et industrie pharmaceutique. (61) C'est un point sur lequel des améliorations

sont nécessaires puisque l'industrie pharmaceutique est un acteur à part entière du système de soin et qu'elle interagit avec les ADP.

D'autre part, bien que les droits des usagers du système de soins se soient continuellement renforcés, ils restent encore à nuancer. En effet, la mise en œuvre systématique de la démocratie sanitaire s'avère complexe. Dans les faits, l'application concrète du droit connaît des variations que ce soit d'un service hospitalier à l'autre ou encore selon les instances de santé. En effet, si la mise en œuvre de la démocratie sanitaire est aujourd'hui répandue, connue et plutôt efficace dans les établissements de santé, la place des usagers dans les instances de santé n'est pas systématique et l'influence des ADP dans les décisions relatives aux politiques de santé reste encore à améliorer. La problématique de la place des ADP dans le dispositif d'ATU illustre d'ailleurs les failles qui existent actuellement comme nous allons le voir.

#### 1.2.3.2. Prolongement des objectifs de l'État

Les ADP, notamment celles reconnues d'intérêt publique, vont œuvrer pour promouvoir la santé publique. En effet, certaines associations vont participer à la prévention, à la sensibilisation et au dépistage de certaines pathologies.

C'est par exemple le cas de la fédération française des diabétiques (FFD) qui, lors d'actions, sensibilisent le grand public au diabète. La semaine de prévention du diabète est une manifestation bénéficiant du soutien du ministère chargé de la Santé. Cette semaine de sensibilisation annuelle est portée par la FFD, ses associations membres et ses partenaires. L'action a pour but d'augmenter les connaissances du grand public sur le diabète, de sensibiliser les personnes à risque, ainsi que d'encourager les comportements préventifs de chacun. (68)

De même pour le VIH, de nombreuses ADP s'engagent pour sensibiliser le grand public aux modes de transmission du virus et aux règles de prévention. Ces ADP ont œuvré efficacement aux côtés de l'État puisque l'incidence du virus a reculé dans la population. « *Le nombre total de personnes ayant découvert leur séropositivité en 2018 est estimé à 6 200. Des diminutions sont observées dans plusieurs sous-groupes, en lien avec les actions de prévention mises en place.* » (69).

## 2. Entretiens auprès de membres d'associations de patients

Comme nous avons pu le voir, le système d'ATU s'adresse à des personnes atteintes de maladies graves et/ou rares et en situation d'impasse thérapeutique. Pour certains malades, l'ATU est parfois la seule alternative possible.

Nous allons dans cette partie identifier la place que les ADP françaises tiennent dans ce dispositif mais aussi leur avis sur l'efficacité des ATU, et les évolutions souhaitables de leur point de vue.

### 2.1. Objectifs

Aujourd'hui, les sources d'informations pour définir le rôle précis des ADP dans le dispositif d'ATU sont rares dans la bibliographie. Légalement leur rôle n'est pas établi et peu d'articles rendent compte de la place et du ressenti des ADP face au système d'ATU. Pourtant, les ADP sont des acteurs de la démocratie sanitaire à part entière et leur implication dans ce système aux côtés des autorités de santé semble légitime.

Ainsi, grâce à ces entretiens conduits sur le terrain, nous avons essayé de recueillir le ressenti des ADP au sujet du dispositif d'ATU. Le but est d'explorer leur place dans le processus d'ATU à différentes échelles.

Les principaux objectifs de ces entretiens sont les suivants :

- Recueillir l'avis des ADP sur l'efficacité du système d'ATU.
- Évaluer le rôle pratique des ADP dans le dispositif d'ATU.
- Évaluer le rôle politique des ADP dans le dispositif d'ATU.
- Recueillir les recommandations/revendications des membres d'ADP pour améliorer le système d'ATU et la place des ADP dans celui-ci.

### 2.2. Recueil de témoignages auprès de membres d'ADP

Pour recruter des personnes membres d'ADP qui acceptent de partager leur avis sur le dispositif d'ATU, plusieurs associations ont été contactées via les fiches contact de leurs sites web ou par téléphone. De fil en aiguille, les personnes contactées ont réorienté les demandes d'entretiens vers des personnes compétentes en la matière. Le système d'ATU étant plutôt méconnu par les ADP, peu de membres se sentaient suffisamment à l'aise pour échanger sur le sujet.

Finalement, et afin de nourrir notre propos, nous avons interrogé par téléphone deux acteurs d'associations de patients bien renseignés sur le dispositif d'ATU :

- Yann MAZENS : Chargé de mission produits et technologies de la santé chez France Assos Santé.

Cette association constitue l'Union nationale des associations agréées d'usagers du système de santé. C'est l'organisation de référence pour représenter les patients et les usagers du système de santé et défendre leurs intérêts. (70) Aujourd'hui, 85 associations sont membres de FAS qui a donc une vision globale des problématiques rencontrées par les différentes ADP.

- Catherine VERGELY : Secrétaire Générale de l'Union Nationale des Associations de Parents d'Enfants atteints de Cancer ou Leucémie (UNAPECLE).

L'UNAPECLE est composée de plusieurs associations de parents et de proches qui ont un même objet social : aider les familles d'enfants atteints de cancer ou de leucémie. Ses objectifs majeurs sont au nombre de quatre (71) :

- *Unir, fédérer et promouvoir les associations d'aide aux enfants et à leurs familles en vue de coordonner leurs actions communes.*
- *Favoriser l'échange de savoir-faire entre les associations membres.*
- *Représenter auprès des pouvoirs publics et de toutes les instances compétentes, toutes les fois qu'une action collective doit être exercée, les associations qu'elle fédère.*
- *Favoriser une meilleure communication, y compris dans le domaine de la recherche scientifique et médicale et sensibiliser et informer sur les problèmes posés par les cancers de l'enfant et de l'adolescent.*

Étant donné le contexte COVID ainsi que la complexité du sujet des ATU, il a été difficile de recruter davantage de témoignages pertinents.

### 2.3. Méthodologie

Les deux témoignages ont été recueillis par téléphone lors d'un entretien ayant durée 1 h 11 d'une part (Yann Mazens) et 48 min d'autre part (Catherine Vergely). Les échanges ont été enregistrés avec l'accord des personnes interrogées.

Afin d'obtenir un maximum d'information, il a été identifié en amont quatre grands thèmes à aborder avec les interviewés :

- Efficience du système d'ATU
- Rôle concret dans le dispositif d'ATU
- Rôle politique dans le dispositif d'ATU
- Améliorations souhaitées pour renforcer le dispositif

L'échange était cependant totalement libre afin d'obtenir un avis le plus exhaustif possible de la part des personnes interrogées sans orienter l'entretien.

## 2.4. Résultats

### 2.4.1. Efficience du système

Unaniment, les interviewés plébiscitent le dispositif en termes d'accès. Aujourd'hui, le dispositif d'ATU permet aux patients de disposer rapidement d'un traitement dans des cas urgents.

Bien que le discours récurrent soit que la France est en retard en termes d'accès au marché des médicaments, si on prend en compte les ATU, la France se place alors en très bonne position. (24) Ce dispositif est considéré comme une chance par les ADP « *Il y a des pays en Europe qui nous envient. On a ce système qui n'est pas parfait, mais qui existe. C'est une solution parmi d'autre, parfois c'est la seule solution, donc il faut la préserver* » C. Vergely

En France, les ATU font partie intégrante de l'arsenal thérapeutique notamment lorsque l'industrie pharmaceutique ne répond pas pleinement aux besoins des malades. Les ATU sont utiles pour les nouvelles molécules ne bénéficiant pas encore d'une AMM dans le cadre de maladies graves et/ou rares. Concernant le cas précis de la pédiatrie, les ATU vont être nécessaires lorsque les formes galéniques des médicaments sous AMM ou en phase d'essai clinique ne sont pas adaptées aux enfants ou lorsque ces molécules n'ont pas obtenu d'indication pédiatrique. « *L'ATU fait partie de l'arsenal, car parfois il n'y a pas le choix, elle comble les déficiences de l'industrie pharmaceutique qui ne veut pas s'adapter à la pédiatrie.* » C. Vergely

Bien qu'efficace en termes d'accès aux médicaments, ce dispositif est perfectible et plusieurs problèmes ont été soulignés par les interviewés.

Certaines ATU vont perdurer sur le long court, notamment en pédiatrie. Ceci ne permet pas la mise en place d'une pharmacovigilance pleinement satisfaisante, ni une remontée suffisante des informations comme c'est le cas pour les médicaments sous AMM. À cela s'ajoute aussi le problème du coût du dispositif lorsque la phase post-ATU s'éternise.

Enfin, et c'est un problème qui a été pointé du doigt à plusieurs reprises dans cette thèse, le système d'ATU est trop complexe et donc plutôt méconnu des ADP. *« Le dispositif est peu connu et de plus en plus complexe, peu de gens arrivent à suivre. » Y.Mazens.* Cela ne leur permet pas d'agir à l'échelle individuelle puisqu'elles ne sont pas suffisamment informées sur le dispositif. Les nombreuses exceptions et subtilités rendent le dispositif illisible pour les ADP tout autant que pour de nombreux élus politiques. Or, d'après les personnes interrogées : *« Si les ADP veulent le préserver [le dispositif d'ATU] il faut vraiment qu'elles en comprennent toutes les subtilités. » Y. Mazens.*

Aujourd'hui FAS joue un rôle majeur pour centraliser les requêtes des ADP au sujet des ATU, pour faire remonter l'information aux autorités de santé mais aussi pour informer les ADP sur le système. Ce type de fonctionnement semble le plus simple et le plus efficace pour les ADP. *« Il vaut mieux que ce soit centralisé par FAS qui va en parler au ministre de la Santé qui, lui, est bien au courant du système. Peu d'élus savent ce qui est derrière le terme d'ATU. Si tous les politiques étaient renseignés, là ce serait intéressant d'agir à l'échelle de l'UNAPECLE. » C. Vergely*

## 2.4.2. Rôle concret des ADP dans le dispositif d'ATU

### 2.4.2.1. Intervention dans la décision d'octroi d'ATU

#### 2.4.2.1.1. Comparatif entre l'AMM et l'ATU

Dans la procédure centralisée d'AMM (Figure 11), les représentants des usagers vont être présents à différents échelons du processus. Par le biais des représentants des usagers du système de soin les ADP vont être incluses systématiquement dans le processus d'AMM.

La DP de la gamme thérapeutique concernée par le médicament en attente d'AMM va être responsable de l'évaluation du dossier. Elle peut consulter le comité scientifique permanent compétent sur l'aire thérapeutique adéquate si l'instruction d'un dossier nécessite, selon elle, un avis d'experts collégial et complémentaire à l'évaluation interne. Cela peut notamment être le cas si le produit a un caractère innovant, que l'impact est majeur sur la santé publique ou que des connaissances pratiques d'utilisation sont requises. (6)

Ces comités scientifiques permanents, au nombre de 15, sont tous composés à minima d'un représentant des usagers notamment depuis la réforme des instances consultative de l'ANSM. Si le DP décide de saisir un comité scientifique permanent, les usagers auront potentiellement du poids dans la décision d'octroi d'AMM puisqu'ils pourront émettre un avis.

Une fois l'AMM octroyée par l'ANSM, la HAS et plus particulièrement la CT et la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) vont déterminer l'ASMR et le SMR du produit. La CT et la CEESP vont toutes deux inclure des représentants d'usagers en leur sein. Par ce biais-là, les représentants d'usagers vont avoir un impact indirect sur le prix du médicament examiné et vont pouvoir se prononcer quant à l'intérêt de celui-ci dans l'attirail thérapeutique actuel.

Sur la base de l'ASMR attribuée, le CEPS va déterminer après négociation avec le laboratoire exploitant le prix du produit. À cette étape, les usagers ne sont pas représentés puisqu'ils ne siègent pas au CEPS. En revanche, compte tenu du SMR, le taux de remboursement va être établi par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) dans laquelle, cette fois-ci, siègent des représentants des usagers.

En conclusion, dans la procédure centralisée d'AMM, les représentants des usagers siègent dans la majorité des instances compétentes. Toutefois, il reste encore du chemin à parcourir pour que les ADP aient davantage de poids (place au CEPS, consultation systématique des comités scientifiques permanents).

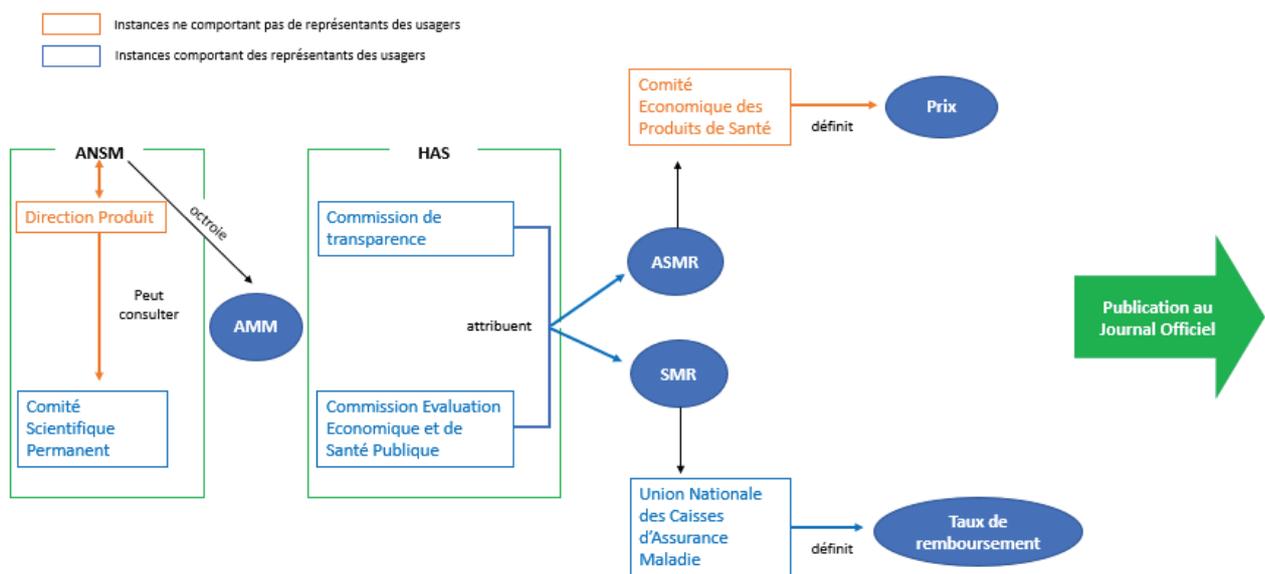


Figure 11 : De l'octroi d'AMM à la mise à disposition du médicament sur le marché

Concernant l'octroi d'une ATU et comme cela a été détaillé en partie 1.2, c'est l'ANSM qui va être en charge de l'octroi. La DP compétente sera en charge de l'examen du dossier et va pouvoir, de façon non obligatoire, faire appel au comité scientifique permanent (Figure 12). Ce dernier comporte des représentants d'utilisateurs.

C'est le seul moment où, potentiellement, les ADP via les représentants des utilisateurs pourront s'exprimer quant à l'octroi d'une ATU. Cela n'est pas systématique puisque la DP n'est pas obligée de consulter le comité scientifique permanent.

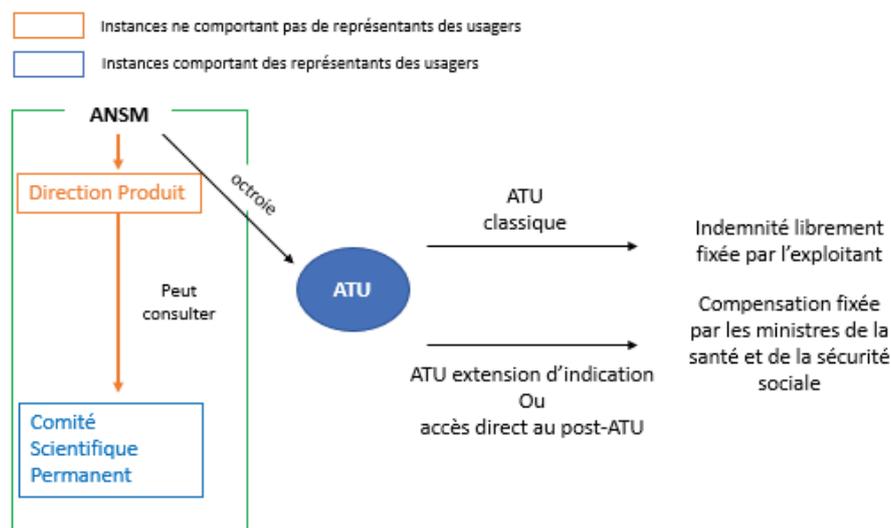


Figure 12 : De l'octroi d'ATU à la fixation du prix du médicament sous ATU

En conclusion, lorsqu'on compare la place des ADP dans l'octroi d'AMM et d'ATU, on remarque que dans les deux cas, ce n'est pas totalement satisfaisant puisque les représentants d'utilisateurs ne sont pas représentés à chaque étape du processus. La situation est d'autant plus frappante pour les ATU dans lesquelles les ADP peuvent être totalement « by passées » si le comité scientifique permanent n'intervient pas.

#### 2.4.2.1.2. Point de vue des ADP sur leur place dans la décision d'octroi d'ATU

Bien que les représentants d'utilisateurs siègent dans les différents comités scientifiques permanents, ces organes de l'ANSM n'ont pas vocation à prendre la décision, ils n'agissent qu'à titre consultatif et se réunissent assez peu. « *Ils n'ont pas vocation à traiter toutes les ATU c'est à titre ad hoc au cas par cas. [...] ils ne couvrent pas toutes les aires thérapeutiques. Donc*

*le comité scientifique permanent n'est pas une véritable réponse à la question suivante : comment les ADP participent à l'octroi d'ATU. » Y. Mazens*

En clair, le poids des ADP dans la décision d'octroi d'ATU est minime. De plus, il a été rapporté que les ADP n'étaient pas systématiquement informées lorsqu'une ATU concernant leur aire thérapeutique était octroyée ou en cours d'examen. L'implication des ADP par les autorités de santé a donc une marge d'amélioration notoire. La transparence et la communication autour du dispositif mériteraient d'être retravaillée pour permettre une meilleure inclusion des ADP.

En revanche, les ADP ont un rôle à jouer dans la phase post-ATU, lors de l'évaluation du médicament par la HAS. Lorsque le post-ATU traîne cela peut être lié à des cas d'attribution d'un ASMR IV ou V. Ces ASMR dits faibles vont parfois enrayer les négociations des prix entre le laboratoire et l'État. *« Il y a des cas de certains médicaments sans comparateur sur le marché, on ne sait pas trop qu'en faire donc on donne une ASMR IV ou V et du coup ça bloque pour les négociations des prix. » Y. Mazens* Cela peut conduire à une cessation des négociations et, à terme, au retrait du médicament si aucun arrangement n'est trouvé.

Ici, les ADP vont parfois devoir se positionner et agir pour que cela ne se produise pas, notamment si elles considèrent que le médicament en question a un réel bénéfice pour les malades. Les ADP grâce à leurs sièges à la CT vont participer à l'évaluation des médicaments ayant bénéficiés d'une ATU. Elles vont pouvoir à ce stade appuyer pour que l'attribution de l'ASMR et du SMR soit en adéquation avec son bénéfice réel pour les patients. Elles peuvent notamment se baser sur les données issues des PUT trop peu utilisées en pratique.

#### 2.4.2.2. Cas de la pédiatrie : collaborer avec les pédiatres au sujet des ATU

Généralement les pédiatres sont au courant des ATU en cours. Afin d'enranger ces connaissances ils collaborent régulièrement avec les ADP. Ces échanges permettent d'élargir le périmètre de connaissance et d'informations des deux parties au sujet des ATU en cours notamment. *« La collaboration permet d'avoir plus facilement des échanges de procédures et d'information. » C. Vergely*

Concernant les demandes d'ATU en pédiatrie, elles proviennent la plupart du temps des CHU, même si dans de rares cas cela peut provenir d'une ADP.

Les ADP vont donc permettre d'apporter leur support aux équipes médicales pour éventuellement identifier un médicament d'intérêt ou remonter certaines difficultés liées à une

ATU. Elles vont aussi relayer l'information auprès des parents d'enfants malades potentiellement éligibles à un traitement soumis au régime d'ATU.

### 2.4.3. Angle politique

#### 2.4.3.1. Une position délicate pour les ADP

*« Aujourd'hui les ADP doivent naviguer au milieu d'un étau : pression sociale de leurs membres d'avoir un accès rapide au traitement vs maîtrise des prix. » Y. Mazens*

De façon générale, les ADP ont des positions sages et veulent conserver le dispositif d'ATU tout en restant assez fermes sur les prix et leur maîtrise. Elles ont toutefois tendance à se positionner de deux façons un peu différentes vis-à-vis des ATU.

D'une part, les ADP qui agissent pour des maladies de grande ampleur telles que le VIH ou les hépatites auront tendance à avoir des positions plus « dures » vis-à-vis des industriels qui sont souvent des big pharmas. En effet, les intérêts étant importants pour les industriels, les ADP ont davantage de moyens pour faire pression et sont souvent de plus grosses structures.

D'autres part, les ADP de maladies plus rares auront tendance à vouloir favoriser la R&D et inciter de plus petits laboratoires à entrer sur le marché français.

FAS intègre des ADP mobilisées autour de pathologies variées avec des problématiques différentes. Ainsi, FAS doit trouver un consensus pour concilier les intérêts de toutes les ADP et pour faire en sorte que le système d'ATU encourage l'innovation tout en maîtrisant la soutenabilité financière de celui-ci. *« La position de France Asso c'est de préserver le dispositif et de réagir quand des éléments viennent le mettre en danger. » Y. Mazens*

#### 2.4.3.2. Maîtrise budgétaire des ATU

Comme nous l'avons vu, la soutenabilité financière au long court du système d'ATU est menacée et les coûts engendrés par le dispositif ont augmenté drastiquement ces dernières années.

Les ATU sont un vrai sujet pour la fixation des prix des médicaments puisqu'elles pèsent lourdement sur les négociations provoquant parfois la fixation de prix démesurés. En effet, une fois qu'un médicament a reçu une ATU, des patients reçoivent le traitement et la pression sociale monte, il est difficile de faire marche arrière ce qui gêne la négociation des prix.

Ce qui inquiète les ADP c'est que, à terme, cela pèse sur le système de santé tel qu'on le connaît et engendre un rationnement dans l'accès aux thérapies. Ainsi, les ADP ont conscience de cela et sont soucieuses de la maîtrise des prix des médicaments. *« Les ADP sont mobilisées là-dessus [le prix des ATU] notamment depuis 2014 avec l'arrivée des traitements pour l'hépatite C : les ATU pèsent dans les négociations des prix. » Y. Mazens*

À ce titre, les ADP ont plébiscité les mesures prises par le gouvernement pour pallier les problèmes de trésorerie. En pratique cela n'a été utilisé que rarement, mais les ADP y sont favorables, car elles visent à préserver la pérennité du système.

Loin de remettre en cause les ATU, c'est davantage la maîtrise des coûts qui pose question du point de vue des ADP : *« Il y a des points de vigilance sans remettre en cause le dispositif. La question c'est plus la maîtrise budgétaire des ATU. Par exemple, garde-t-on une indemnité libre ou pas ? Sur ce point-là des positions divergentes existent. » Y. Mazens*

*« Si c'est utile, même à une petite population, il faut le conserver. C'est aux politiques de voir ce qui est tenable. » C. Vergely*

En dernier lieu, il a été rappelé que les ADP gardent un œil critique vis-à-vis des industriels. Ainsi, la relation ADP-État devrait être renforcée pour contrôler les prix des médicaments puisque les intérêts des deux parties sont alignés : *« En France, malgré un problème de financement, les ADP ne courent pas dans les bras des industriels. C'est une situation assez marginale et l'État ne s'appuie pas assez sur les ADP en tant qu'alliés. En effet, collectivement les associations sont soucieuses de la maîtrise des prix. » Y. Mazens*

#### 2.4.4. Point d'amélioration

##### 2.4.4.1. Collecte et remontée des infos PUT

Concernant les ATU, les ADP déplorent que les remontées d'information soient insatisfaisantes : *« Quand il y a une ATU très peu d'infos sont dispos. Il devrait y avoir une remontée d'info, qui est pour l'instant inexistante ou très médiocre. » C. Vergely*

De plus, l'exploitation des données recueillies via les PUT ne sont à ce jour pas utilisées par la HAS pour réévaluer les traitements. Ceci est regrettable, car ces PUT pourraient constituer une solide source d'information d'utilisation des traitements en vie réelle. Les données devraient être utilisées par la CT pour évaluer les traitements en phase post-ATU.

Ici, certaines ADP pourraient avoir un rôle majeur puisqu'elles ont suffisamment d'expérience dans la collecte de données auprès des malades. *« Actuellement les données sont collectées via les PUT mais ne sont pas utilisées par la HAS pour réévaluer les traitements. Certaines ADP auraient les capacités de contribuer – c'est un sujet à ouvrir. » Y. Mazens*

Dans une dépêche APM, le patient expert Eric Salat a proposé la création d'un observatoire indépendant associant les ADP. Selon lui cela permettrait non seulement d'informer sur les ATU mais aussi de ne plus les percevoir uniquement comme un coût. *« Je ne crois pas qu'on ait de retours sur les ATU : combien de personnes sauvées, combien ont bénéficié de ce système et qu'est-ce que ça a apporté à la France ? » (41)*

En conclusion, les ADP souhaiteraient davantage de transparence ainsi qu'une bonne remontée et exploitation des données pour les médicaments soumis à une ATU.

#### 2.4.4.2. L'ATU ne doit pas freiner les dépôts d'AMM

Certaines ATU perdurent dans le temps de façon injustifiée et le dépôt d'AMM est perpétuellement repoussé. Cela est notable en pédiatrie pour certaines molécules peu innovantes ayant une forme galénique pédiatrique sous ATU tandis qu'il existe une AMM chez l'adulte. Les ADP militent pour que l'utilisation abusive du système d'ATU disparaisse et que les dépôts d'AMM soient davantage encouragés.

En effet, la sécurité pour les patients n'est pas strictement comparable entre un traitement soumis à une ATU et un traitement sous AMM. *« Les assos voudraient que cela disparaisse au profit d'une AMM, car il y a un meilleur contrôle, une source d'information plus importante. L'ATU n'induit pas une pharmacovigilance aussi stricte et encadrée que pour l'AMM, en pédiatrie ça peut détruire des vies. Nous souhaitons une vraie politique du médicament pédiatrique : formes galéniques adaptées, essais sur les enfants, sécurité. Nous en avons assez que personne ne veuille investir dans les traitements pédiatriques. » C. Vergely*

Les ADP appellent à un meilleur contrôle des délais de dépôt du dossier d'AMM pour les médicaments bénéficiant d'une ATU. *« Il faut faire un rappel à l'ordre et regarder pourquoi le dossier n'est pas déposé. » Y. Mazens*

Finalement, l'ATU ne doit pas constituer un prétexte pour cesser les essais cliniques et les recherches. La visée du système n'est en aucun cas de se substituer aux AMM, et le contrôle devrait être renforcé puisque des abus subsistent.

#### 2.4.4.3. Donner du poids au ADP dans l'octroi d'ATU et la fixation du prix

Les interviewés partagent le même avis : les ADP ont les compétences nécessaires pour donner leur avis sur une demande d'ATU et il serait donc souhaitable qu'elles puissent prendre part à la décision d'octroi d'ATU. *« On devrait intervenir dans ce système. Elles [les ADP] sont capables de donner leur avis sur une demande d'AMM et je ne vois pas pourquoi elles ne le pourraient pas pour les ATU. Il y a suffisamment d'assos agréées, spécialisées et expertes dans leur domaine pour être capables de donner un avis comme elles le font sur les AMM et les recherches cliniques. » C. Vergely*

Les ADP sont suffisamment indépendantes pour ne pas soutenir des octrois d'ATU à outrance. Elles pourraient non seulement jouer un rôle pour attribuer une ATU, mais aussi pour en refuser l'octroi. *« Il y a aussi un rôle pour ne pas attribuer. Les associations de patients ont suffisamment de connaissances pour, dans un objectif de maîtrise du dispositif, ne pas soutenir l'attribution d'une ATU. Par exemple, un laboratoire voulait donner un outil gratuit en ATUc et est venu trouver les assos pour chercher leur soutien. Les ADP ont dit qu'il n'y avait pas d'intérêt et elles n'ont pas soutenu le truc. » Y. Mazens*

Aujourd'hui, les procédures d'ATU sont très opaques et les ADP ne sont pas suffisamment incluses et informées lorsqu'une molécule est en examen pour une ATU ou l'a reçu. Elles ne sont contactées ni en amont ni en aval de l'octroi d'une ATU pour une thérapie liée à leur domaine. En revanche, pour les AMM ou les protocoles d'essais cliniques les ADP sont régulièrement sollicitées afin de donner leur avis. *« Aujourd'hui, en amont d'un octroi d'ATU on ne contacte pas les associations. Lorsque la HAS va émettre un avis sur une molécule d'oncopédiatrie elle demande aux assos si elles ont quelque chose à ajouter même si elles ne siègent pas à la commission de transparence. Je ne vois vraiment pas pourquoi on ne le fait pas pour les ATU. » C. Vergely*

Enfin, il serait normal du point de vue des ADP qu'elles soient consultées dans la fixation des prix des médicaments, que ce soit dans le cadre des ATU ou des AMM. *« Dans la fixation des prix le citoyen devrait avoir son mot à dire. [...] Il y a du boulot. Les asso sont suffisamment expertes pour donner leur avis sur le prix des médicaments. Elles ont conscience que les industriels doivent se faire du bénéfice mais il ne faut pas exagérer. Certaines fois, il arrive que des industriels fassent pression sur les assos qui vont aller réclamer pour eux, ce n'est pas normal. » C. Vergely*

#### 2.4.4.4. Échelle européenne

Une autre piste d'amélioration qui a été évoquée avec la secrétaire générale de l'UNAPECLE serait une gestion des ATU à l'échelle européenne. *« Au niveau européen des directives pourraient permettre de déterminer ce qui engendre l'ATU : il faut émettre des conditions, répondre de façon européenne à ce qui déclenche une ATU. » C. Vergely*

De plus, elle déplore le peu d'échange entre les pays européens, ce qui nuit probablement aux patients, engendrant notamment une perte de chance pour certains. *« Dans certains pays il existe certainement des médicaments qui répondent à une demande d'ATU en France. Pourquoi on ne partage pas ? Il y a certainement des molécules qui passent en ATU en France alors qu'elles ont une AMM ailleurs en Europe. Si on partage les données certains recours ne seraient peut-être même plus utiles. » C. Vergely*

Enfin, elle milite pour qu'une fourchette de prix soit donnée à l'échelle de l'Europe afin de diminuer les écarts considérables qui existent d'un pays à l'autre. Au niveau de l'Europe cela permettrait de faire bloc, ce qui serait sans doute plus simple pour se prémunir un peu du lobbying pharmaceutique relativement important. *« Si les prix sont trop élevés il va falloir à terme faire des choix peu éthiques... ce n'est pas simple et tout le monde ne pourra pas avoir accès aux thérapies. » C. Vergely*

Cet échange fait écho à ce qui a été vu. En effet, aujourd'hui, l'influence de l'Europe pour l'usage compassionnel est minime et le renforcer pourrait effectivement être une piste intéressante d'amélioration.

#### 2.4.5. Mise en regard des résultats avec la LFSS pour 2021

Ces entretiens ont été conduits en Juin 2020, avant que la LFSS pour 2021 ne soit connue.

Ainsi, nous allons voir comment la LFSS répond aux problématiques majeures identifiées lors des entretiens. Nous allons aussi voir sur quels points les changements apportés ne semblent pas suffisants.

Les résultats sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous :

Problèmes soulevés lors des entretiens	Réponse LFSS 2021	Justifications
Système trop complexe rendant difficile la lisibilité pour les ADP	Oui	La LFSS pour 2021 refond les six différents dispositifs d'accès précoce aux nouvelles thérapies en seulement deux voies distinctes. Cela devrait permettre au dispositif de gagner en lisibilité notamment auprès des ADP.
ASMR bloquant à la suite d'une ATU	Oui	Pour l'AP le critère innovant et l'intervention de la HAS dans la décision d'octroi devraient limiter certaines incohérences. <i>Par exemple : certains traitements ayant bénéficié d'une ATU n'ont reçu qu'un ASMR de niveau 4 ou 5 par la HAS enrayant les négociations des prix entre le laboratoire et le CEPS.</i>
Consultation des ADP pour l'octroi d'une ATU	Partielle	Oui pour les AP : la décision passe par la HAS qui comporte des représentants des usagers. Les ADP devraient donc avoir plus de poids dans la décision d'octroi d'un AP. Non pour les AC : aucun changement – l'ANSM reste seule responsable de la décision d'octroi de l'AC.
Accélérer les dépôts d'AMM	Partielle	Oui pour les AP : en théorie les délais imposés par la HAS et la majoration des taux de remises en cas de non-respect de ces délais pas l'industriel devrait les inciter à faire leur demande d'AMM dans le temps imparti. <i>Confirmer si la mesure est efficace en pratique.</i> Non pour les AC : ici, c'est l'effet inverse et de nombreux médicaments peu innovants risquent de rester « bloqués » dans le statut d'AC sans que les demandes d'AMM ne soient déposées.
Consultation des ADP pour la fixation des prix	Non	Pour les AP : les indemnités sont librement fixées par l'industriel Pour les AC : indemnités librement fixées, ou arrêté ministériel, ou prise en charge basée sur le montant fixé lorsqu'il existe déjà une AMM dans une autre indication.
Coût généré par la phase post-ATU lorsqu'aucun accord de prix n'est trouvé	Oui	En théorie, la majoration des taux de remises applicable si les négociations avec le CEPS excèdent 180 jours devrait faire pression sur les industriels. <i>Confirmer si la mesure est efficace en pratique.</i>
Collaboration européenne dans la gestion des accès compassionnel	Non	La LFSS pour 2021 ne mentionne pas de changements au sujet d'une collaboration européenne élargie pour la gestion des accès précoces aux nouvelles thérapies.

Tableau 8 : Problèmes identifiés lors des entretiens et mis au regard de la LFSS pour 2021

En conclusion, nous pouvons voir au travers de ce tableau que la LFSS pour 2021 apporte des réponses concrètes à certaines des problématiques identifiées par les membres d'ADP. En revanche, il convient de rester prudent pour voir si les mesures seront réellement appliquées et efficaces pour initier de vrais changements et de véritables simplifications au dispositif d'ATU actuel. Pour d'autres problématiques, la LFSS pour 2021 y répond partiellement voir pas du tout.

## 2.5. Discussion

### 2.5.1. Intérêts des entretiens conduits

L'objectif de ces entretiens était d'évaluer et de comprendre la place tenue par les ADP dans le dispositif d'ATU, ainsi que leur intérêt pour ce système.

Les entretiens effectués avec des acteurs d'ADP ont permis de rendre compte des dysfonctionnements du système, mais aussi de ses points forts et de son intérêt pour les malades. Nous avons également pu voir que les ADP naviguent entre la volonté de préserver le système de soin pour le plus grand nombre tout en essayant de garantir l'accès aux meilleures thérapies possibles pour les patients. Leurs principales remarques concernent d'ailleurs la menace que constitue le système d'ATU sur la maîtrise du coût des médicaments.

Ces entretiens ont aussi permis de mettre en lumière des axes d'amélioration plébiscités par les ADP afin d'améliorer le système, notamment en y impliquant davantage les ADP et en faisant appel à leur expertise.

Les articles exprimant la voix des ADP au sujet des ATU sont assez peu nombreux. Ces entretiens conduits auprès de membres d'ADP ont été l'opportunité d'en savoir davantage à ce sujet et de renforcer l'idée que les ADP sont des acteurs à part entière du système de soin qui sont malheureusement parfois mis de côté. Les entretiens s'étant déroulés dans la plus grande liberté, un avis franc et très complet de la part des personnes interrogées s'en est dégagé.

### 2.5.2. Critiques de la méthode

La complexité des ATU a malheureusement constitué un frein pour interviewer davantage de personnes. Ainsi, deux personnes ont pu s'exprimer sur le sujet, ce qui ne permet pas une exhaustivité totale dans la réponse aux objectifs énoncés.

Cependant, grâce à leurs fonctions au sein d'ADP et à leur bonne connaissance des enjeux liés aux ATU, les deux professionnels interrogés donnent un aperçu intéressant et assez complet des difficultés, mais aussi du rôle des ADP dans le système d'ATU.

Yann Mazens a pu nous donner une vision globale et technique du dispositif. En effet, il est en contact avec de nombreuses ADP membres de FAS et coordonne donc les remontées d'informations et les demandes des ADP. Il est aussi en contact régulier avec le ministère de la Santé sur des problématiques diverses.

Catherine VERGELY a pu nous apporter sa connaissance des ATU à travers le prisme pédiatrique. Cet axe est particulièrement intéressant pour notre sujet puisque les ATU font partie intégrante de l'arsenal thérapeutique pédiatrique notamment à cause du manque de formes galéniques ou de traitements adaptés aux enfants.

Afin de solidifier cette étude il aurait été pertinent d'interroger des personnes issues d'autres ADP. Par exemple, des ADP militantes dans le cadre de maladies rares ou dans des maladies de plus grande ampleur.

## Conclusion



THESE SOUTENUE PAR Mme Inès Pouradier Duteil

Le dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation est un système propre à la France qui a été initié en 1994. Il figure sans doute parmi les dispositifs d'usage compassionnel les plus performants de l'Union européenne. En effet, nous avons largement pu démontrer son efficacité pour permettre aux patients un accès précoce à de nouveaux traitements dépourvus d'autorisation de mise sur le marché. Les autorisations temporaires d'utilisation répondent aux lenteurs d'accès au marché souvent liées aux contraintes administratives imposées aux industriels. A ce jour, certains traitements sous autorisation temporaire d'utilisation permettent de renforcer les outils thérapeutiques à disposition des patients.

Cependant, le dispositif comporte aussi certaines limites. Les coûts générés par les autorisations temporaires d'utilisation n'ont cessé de croître passant de cent millions d'euros à près d'un milliard. Bien que les indemnités librement fixées constituent un facteur d'attractivité du marché français pour les industriels, ces facteurs économiques impactent les négociations des prix une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée. Pour pallier la hausse des coûts des traitements innovants, le système s'est considérablement complexifié le rendant peu lisible et assez méconnu, notamment auprès des associations de patients.

La voix des associations de patients compte de plus en plus dans les décisions relatives au système de soin et elle constitue un acteur majeur de la démocratie sanitaire. Bien que des efforts soient faits, il reste encore du chemin à parcourir. Les entretiens conduits auprès de membres d'associations de patients confirment ce besoin de renforcer leur place puisque nous avons constaté qu'ils sont peu consultés au sujet des autorisations temporaires d'utilisation. Ils ne prennent pas part aux décisions d'octroi d'autorisation temporaire d'utilisation et sont assez peu informés à ce sujet. Les membres d'associations de patients interviewés relèvent l'intérêt indiscutable du système mais souhaiteraient aussi que des changements soient apportés : meilleure transparence, simplification du dispositif, maîtrise budgétaire, exploitation des données issues des protocoles d'utilisation thérapeutique, collaboration à l'échelle européenne, primauté de l'autorisation de mise sur le marché sur l'autorisation temporaire d'utilisation

notamment en pédiatrie, consultation des associations de patients pour l'octroi d'autorisation temporaire d'utilisation. Nous avons pu voir que depuis la conduite de ces entretiens, certaines réponses ont été apportées avec la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021.

Cette thèse a permis de dresser un bilan du dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation actuel, des événements qui ont poussé certaines évolutions et des limites qu'il comporte. Cela constitue une base solide pour appréhender les changements qui se profilent dans le sillage de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021. En effet celle-ci vise à simplifier l'accès anticipé aux nouvelles thérapies. Le défi de cette refonte du système d'autorisation temporaire d'utilisation est multiple : alléger le dispositif tout en renforçant son efficacité, maintenir sa soutenabilité financière et laisser davantage de place aux associations de patients et plus largement aux malades qui sont les premiers concernés lorsqu'ils se retrouvent en situation d'impasse thérapeutique.

**La Présidente de la thèse,**  
Nom : V. Siranyan

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **22 février 2020**  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard  
Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

## Bibliographie

1. Code de la santé publique - Article L5121-12 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006689903/2007-02-27](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689903/2007-02-27)
2. ANSM. Qu'est-ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation ? [En ligne]. [cité 12 juill 2019]. 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)
3. ANSM. ATU - Réglementation [En ligne]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-Reglementation/\(offset\)/9](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-Reglementation/(offset)/9)
4. Delval C. ATU, RTU, essais cliniques : Point de situation. 2013. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e33ec13085ef74248d927b51f15a5129.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e33ec13085ef74248d927b51f15a5129.pdf)
5. ANSM. Médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques [En ligne]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Directions-produits/Medicaments-en-oncologie-hematologie-transplantation-nephrologie-therapie-cellulaire-produits-sanguins-et-radiopharmaceutiques/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Directions-produits/Medicaments-en-oncologie-hematologie-transplantation-nephrologie-therapie-cellulaire-produits-sanguins-et-radiopharmaceutiques/(offset)/0)
6. ANSM. Comités scientifiques permanents [En ligne]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-permanents/Comites-scientifiques-permanents/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-permanents/Comites-scientifiques-permanents/(offset)/0)
7. Code de la santé publique - Article L601-2 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006693759/1998-07-02](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006693759/1998-07-02)
8. Code de la santé publique - Article R5121-68. Code de la santé publique. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026968481/2013-01-21/>

9. ANSM. ATU de cohorte en cours [En ligne]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/6)
10. Code de la santé publique - Article R5121-69 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025788025/2012-05-01](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025788025/2012-05-01)
11. VIDAL. Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) [En ligne]. [cité 6 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id14188.htm#medicaments>
12. ANSM. Prescription et délivrance d'une ATU nominative : nouvelle modalité de demande par voie électronique [En ligne]. 2019 [cité 6 janv 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/(offset)/2)
13. ANSM. e-saturne : demande d'ATU nominative [En ligne]. [cité 6 janv 2020]. 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)
14. ANSM. Bonnes pratiques de demandes d'ATU nominatives à destination des prescripteurs et des pharmaciens hospitaliers [En ligne]. 2018 [cité 6 janv 2020]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouvelles-modalites-de-demandes-des-ATU-nominatives-entrent-en-application-le-17-septembre-2018-Point-d-Information>
15. ANSM. Référentiel des ATU nominatives [En ligne]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/(offset)/4)
16. Sénat. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2021 : Examen des articles [En ligne]. [cité 19 janv 2021]. Disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/120-107-2/120-107-210.html>

17. Code de la santé publique - Article R5121-70 [En ligne]. Code de la santé publique.  
Disponible sur :  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025788021/2012-05-01](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025788021/2012-05-01)
18. Code de la santé publique - Article R5121-73 [En ligne]. Code de la santé publique.  
Disponible sur :  
<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026958106/2013-01-21/>
19. Rolland M. L'usage compassionnel en Europe et en France. Illustration : le crizotinib en ATU [Thèse d'exercice]. Lille, France : Université de Lille 2 ; 2014.
20. Code de la santé publique - Article R5121-150 [En ligne]. Code de la santé publique.  
Disponible sur :  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000026596752/2012-11-10](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596752/2012-11-10)
21. ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale [En ligne]. [cité 10 juill 2019].  
Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
22. Ministère des Solidarités et de la Santé. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [En ligne]. 2020 [cité 6 juin 2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
23. Pelé S. Réforme des autorisations temporaires d'utilisation : au-delà de la complexité, de belles avancées [En ligne]. Cabinet Dechert. 12 févr 2019 [cité 27 janv 2020].  
Disponible sur : <https://www.usinenouvelle.com/blogs/cabinet-dechert/reforme-des-autorisations-temporaires-d-utilisation-au-dela-de-la-complexite-de-belles-avancees.N805600>
24. Daudigny Y, Deroche C, Guillotin V. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce. Paris : Sénat ; 2018. 127 p. Disponible sur :  
[http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569\\_mono.html](http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569_mono.html)

25. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Position Statement on Addressing the Affordability of Cancer Drugs. *J Oncol Pract.* mars 2018;14(3):187-92.
26. 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* n° 40 du 11 Février 1989.
27. LEEM. Accès au marché [En ligne]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.leem.org/acces-au-marche>
28. France Assos Santé. Transparence sur les délais d'accès aux médicaments « innovants » : une première avancée de la HAS ? [En ligne]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur : [https://www.france-assos-sante.org/bon\\_mauvais\\_point/transparence-delais-acces-medicaments-innovants-avancee-has/](https://www.france-assos-sante.org/bon_mauvais_point/transparence-delais-acces-medicaments-innovants-avancee-has/)
29. de Launet Q, Brouard A, Doreau C. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France. *Rev Hist Pharm.* 2004;92(341):47-54.
30. Directive 89/341/CEE du Conseil du 3 mai 1989 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. *JOCE* n°142 du 25 mai 1989, p. 11–13.
31. Loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. *JORF* n°288 du 11 décembre 1992.
32. 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 (2e partie : Décrets en Conseil d'Etat). *JORF* n°159 du 10 juillet 1994.
33. ARCAT. Infection par le VIH et sida. Paris : ARCAT ; 1998. 272 p.

34. Règlement CE n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004. JOCE n° 136 du 30 avril 2004, p. 1-33.
35. Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. *Intractable Rare Dis Res.* nov 2016;5(4):244-54.
36. HMA. HMA subgroup on Timely Access Compassionate Use Programmes [En ligne]. 2018 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur : [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/01-About\\_HMA/Working\\_Groups/Timely\\_Access/2018\\_09\\_CUP\\_27-6-18.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/Timely_Access/2018_09_CUP_27-6-18.pdf)
37. EURODIS. Principales caractéristiques des programmes d'usage compassionnel [En ligne]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur : <https://www.eurordis.org/fr/content/principales-caracteristiques-des-programmes-d-usage-compassionnel>
38. EMA. Compassionate use Programmes in Europe: role of EMA and member states. Londres : EMA ; 2017. 12 p.
39. STAMP. Analysis on the experience of Article 83 compassionate use opinions at EMA [En ligne]. Bruxelles : European Commission ; 2016. 8 p. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/stamp/2016-03\\_stamp4/6\\_compassionate\\_use\\_background\\_paper.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/6_compassionate_use_background_paper.pdf)
40. Houyez F. Early access to medicines in europe: compassionate use to become a reality. Bruxelles : EURODIS ; 2017. 19 p.
41. APMnews. Médicament : des députés et des industriels prônent une refonte des ATU. 20/06/2019
42. Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020. JORF n°0300 du 27 décembre 2019.

43. France Assos Santé. Accès aux médicaments : le rationnement s’invite dans le PLFSS [En ligne]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur : [https://www.france-assos-sante.org/communiqu\\_e\\_presse/acces-medicaments-rationnement-plfss/](https://www.france-assos-sante.org/communiqu_e_presse/acces-medicaments-rationnement-plfss/)
44. Maillols-Perroy AC. LFSS pour 2021 : les points clés dans le domaine des médicaments [En ligne]. Editions législatives. 22 déc 2020. Disponible sur : <https://www.editions-legislatives.fr/actualite/lfss-pour-2021-les-points-cles-dans-le-domaine-des-medicaments>
45. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan de loi de financement de la sécurité sociale 2021 – Dossier de presse [En ligne]. 2020. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/dossier-de-presse-projet-de-loi-de-financement-de-la-securite-sociale-2021>
46. Geneste & Devulder Avocats. Réforme des ATU et des RTU : que retenir de la LFSS pour 2021 ? [En ligne]. 16 déc 2020. Disponible sur : <https://www.gd-associes.com/reforme-des-atu-et-des-rtu-que-retenir-de-la-lfss-pour-2021/>
47. Charoud M. Stratégies de communication et évolutions sociales : le cas des associations de patients [Thèse de doctorat]. Grenoble, France : Université de Grenoble ; 2012
48. Pourette D. Janine Barbot. Les Malades en mouvements. La médecine et la science à l’épreuve du sida. Paris, Balland, 2002, 307 p. (« Voix et regards »). L’Homme Rev Fr D’anthropologie. 1 déc 2002;(164):188-90.
49. TRT5. Le TRT5, partenaire coriace des labos et des chercheurs [En ligne]. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur : <http://trt-5.org/spip.php?article207>
50. Loi du 1er juillet 1901 relative au contrat d’association. JORF du 2 juillet 1901.
51. Code de la santé publique – Article L1114 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000038314868/2019-03-25/>

52. France assos santé. B.4 Agrément des associations de santé [En ligne]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur : [https://www.france-assos-sante.org/publication\\_document/b-4-agrement-des-associations-de-sante/](https://www.france-assos-sante.org/publication_document/b-4-agrement-des-associations-de-sante/)
53. France Assos santé. Liste des associations membres [En ligne]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.france-assos-sante.org/reseau/associations-membres/>
54. Allo docteurs. Quel est le rôle des associations de patients ? [En ligne]. 2016 [cité 15 mai 2020]. Disponible sur : [https://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-quel-est-le-role-des-associations-de-patients-\\_1703.html](https://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-quel-est-le-role-des-associations-de-patients-_1703.html)
55. Ministère des Solidarités et de la Santé. Liste des associations (nationales) d'usagers du système de santé agréées [En ligne]. 2020 [cité 13 mai 2020]. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste\\_asso\\_agreees\\_national\\_09.2020.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_asso_agreees_national_09.2020.pdf)
56. Ministère des Solidarités et de la Santé. Liste des associations (régionales) d'usagers du système de santé agréées [En ligne]. 2020 [cité 13 mai 2020]. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste\\_asso\\_agreees\\_regionale\\_09.2020.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_asso_agreees_regionale_09.2020.pdf)
57. Simonpietri C. Acquisition et circulation du savoir « profane » et médical pour la prise en charge des maladies chroniques [Thèse de doctorat]. Paris, France : Université Paris Descartes ; 2017
58. CODEEM. Associations de patients, pouvoirs publics, presse spécialisée : vers une régulation éthique des interactions avec les entreprises du médicament – Rapport d'activité 2014 [En ligne] [cité 6 avr 2020]. Disponible sur : <http://ov-leem.ovh/sites/default/files/codeem.pdf>
59. HAS. Financement des associations de patients : la mission est transférée au Ministère en charge de la santé [En ligne]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1191113/fr/financement-des-associations-de-patients-la-mission-est-transferee-au-ministere-en-charge-de-la-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1191113/fr/financement-des-associations-de-patients-la-mission-est-transferee-au-ministere-en-charge-de-la-sante)

60. Ministère des Solidarités et de la Santé. Base de données publique Transparence Santé [En ligne]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/main;jsessionid=E3AF5FF98ECF8D10083DFBCE77CE261A?execution=e1s1>
61. Medina Y. Associations de patients et laboratoires pharmaceutiques. Bull Académie Natl Médecine. avr 2015;199(4-5):581-7.
62. ARS. Qu'est-ce que la démocratie sanitaire ? [En ligne]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur : <http://www.ars.sante.fr/quest-ce-que-la-democratie-sanitaire-10>
63. Fédération Nationale de l'Information Médicale. Le « patient expert » : de qui et de quoi parle-t-on ? [En ligne]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur : <http://www.lafnim.com/actualites/le-patient-expert-de-qui-et-de-quoi-parle-t-on-164.htm>
64. Gross O, Ruelle Y, Gagnayre R. Les patients enseignants, une révolution dans la formation des médecins [En ligne]. Le Monde.fr. 12 sept 2016. Disponible sur : [https://www.lemonde.fr/festival/article/2016/09/12/les-patients-enseignants-une-revolution-dans-la-formation-des-medecins\\_4996489\\_4415198.html](https://www.lemonde.fr/festival/article/2016/09/12/les-patients-enseignants-une-revolution-dans-la-formation-des-medecins_4996489_4415198.html)
65. Ministère des Solidarités et de la Santé. Le représentant des usagers son rôle et ses droits [En ligne]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche\\_le\\_representant\\_des\\_usagers-3-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_le_representant_des_usagers-3-2.pdf)
66. L'Assurance maladie. La Cnam, tête de réseau [En ligne]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur : <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/organisation/cnam-tete-de-reseau/cnam-tete-reseau>
67. France Assos Santé. Les droits collectifs et la démocratie sanitaire [En ligne]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur : <http://cissara.org/fr/sante-vos-droits/les-droits-collectifs-et-la-democratie-sanitaire/>
68. Ministère des Solidarités et de la Santé. Diabète [En ligne]. 2020 [cité 24 mars 2020]. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>

69. Santé Publique France. VIH/sida : données 2018 sur les découvertes de séropositivité VIH et diagnostics du sida [En ligne]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur : /les-actualites/2019/vih-sida-donnees-2018-sur-les-decouvertes-de-seropositivite-vih-et-diagnostics-du-sida
  
70. France Assos Santé. Qui sommes-nous ? [En ligne]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur : <https://www.france-assos-sante.org/presentation/qui-sommes-nous/>
  
71. UNAPECLE. Accueil [En ligne]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur : <https://unapecle.france-assos-sante.org/>

## Annexes

### Annexe 1: Formulaire de demande d'ATUc



#### Demande d'ATU de cohorte

<b>MEDICAMENT</b>	
• <b>Nom du médicament :</b>	<input type="text"/>
- <b>Dosage:</b>	<input type="text"/>
- <b>Forme pharmaceutique (*) :</b>	<input type="text"/>
- <b>Substance(s) active(s) :</b>	<input type="text"/>
• <b>Indication revendiquée :</b>	<input type="text"/>
- <b>Code ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)</b>	<input type="text"/>

<b>DEMANDEUR</b>	
- <b>Entreprise exploitant le médicament</b> (nom, adresse)	<input type="text"/>
- <b>Personne responsable pour tout contact :</b> (nom, adresse, téléphone, fax, adresse électronique)	<input type="text"/>
Signature	<input type="text"/>
A	Date

**1. Le médicament au regard du champ d'application de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché (AMM) instituée par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004**

1.1 Est issu de l'un des procédés biotechnologiques mentionnés au 1 de l'annexe du règlement (CE) n°726/2004 :  
 oui  non

1.2 Contient une nouvelle substance active indiquée dans le traitement :  

- du sida  oui  non
- du cancer  oui  non
- d'une maladie neurodégénérative  oui  non
- du diabète  oui  non

1.3 Est désigné comme médicament orphelin en application du règlement (CE) N°141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 :  
 oui Date de désignation : .....  
Indication : .....  
 non Une demande de désignation est envisagée  
 oui  non

1.4 Contient une nouvelle substance active non autorisée dans la Communauté européenne au 20 Novembre 2005 (procédure centralisée optionnelle)  
 oui  non

1.5 Présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique, ou bien la délivrance d'une AMM selon la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire (procédure centralisée optionnelle)  
 oui  non

Justification :

a : utiliser la liste des termes standards de la pharmacopée européenne

1

**2. Critères de délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)**

Conformément aux dispositions de l'article L.5121-12 1° du I du Code de la santé publique, une autorisation peut être délivrée en vue de l'utilisation à titre exceptionnel de médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsque les conditions suivantes sont remplies : il n'existe pas de traitement approprié, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM et cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé. Cette ATU doit être sollicitée dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

2.1 Il s'agit d'un médicament destiné :

a) au traitement  oui  non  
à la prévention  oui  non  
au diagnostic  oui  non

b) d'une maladie grave  oui  non  
d'une maladie rare  oui  non

2.2 Il n'existe pas de traitement approprié :  oui  non

Justification :

2.3 L'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées  oui  non

Justification :

**3. Renseignements administratifs :**

Le médicament fait l'objet d'une demande d'AMM :

oui  
Date de soumission à l'ANSM<sup>b</sup>  ou à l'Agence européenne des médicaments <sup>b</sup>  : .....  
Nom du médicament : .....

non  
Le titulaire s'engage à déposer une demande d'AMM<sup>c</sup> :  oui  non

Si le titulaire s'engage à déposer une demande d'AMM :

Je soussigné(e)....., pharmacien responsable de (*nom de l'entreprise*) m'engage à déposer un dossier de demande d'AMM pour (*nom du médicament*), le (*date prévue de dépôt*), auprès de l'ANSM<sup>b</sup>  ou auprès de l'Agence européenne des médicaments <sup>b</sup>   
Signature : .....

3.2 Le médicament fait l'objet d'une ou de recherches biomédicales en France ou à l'étranger :

oui  
(Fournir la liste des recherches biomédicales)  
 non

3.3 Le médicament est autorisé à l'étranger (AMM) :

oui  
(Indiquer les pays et noms des médicaments correspondants, ainsi que la date de délivrance de l'autorisation)

Pays	Nom des médicaments	Date de l'AMM

Date prévue pour la soumission des prochains rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) ou document équivalent : .....

non

3.4 Il existe une utilisation exceptionnelle, précoce, à l'étranger (pré-AMM) :

oui  
Pays : .....  
Indication : .....  
Statut de l'utilisation : .....

non

3.5 Place du médicament par rapport à l'arsenal thérapeutique disponible en France : .....

3.6 Nombre de patients susceptibles d'être traités en France par ce médicament dans le cadre de l'ATU (par an) : .....

4 . Liste des documents / informations à joindre	Oui	Non
4.1 Copie de la demande d'AMM, le cas échéant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2 Lorsque le médicament est autorisé à l'étranger :		
4.2.1. copie de l'autorisation ou des autorisations délivrées par l'autorité compétente,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2.2. copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2.3. dernier PSUR ou document équivalent	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.3 Projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations rédigé en français	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4 Les projets, rédigés en français		
4.4.1. du résumé des caractéristiques du produit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4.2. de la notice d'information des patients	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4.3. de l'étiquetage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.5 Recherches biomédicales :		
4.5.1. Titres et objectifs des recherches en cours et/ou programmées en France ou à l'étranger dans la même pathologie, et identité du ou des investigateurs principaux,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.5.2. pour ce qui concerne les recherches menées en France : identité de l'ensemble des investigateurs et désignation du ou des lieux de recherche et état d'avancement des recherches.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.6 Copie de la désignation comme médicament orphelin, le cas échéant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.7 Copie de tout avis scientifique relatif au médicament, adressé au demandeur par l'ANSM, l'Agence européenne des médicaments ou toute autorité compétente d'un autre Etat partie à l'Accord sur l'Espace économique européen, le cas échéant,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.8 Toute information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce (pré-AMM) dans un autre pays	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.9 Dossier relatif au médicament		
a) dossier de demande d'AMM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ou		
b) dossier du médicament expérimental actualisé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
en 5 exemplaires papiers	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
et sous format électronique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**DEMANDE INITIALE D'ATU DE COHORTE  
ACCUSE DE RECEVABILITE**

**I. PARTIE A COMPLETER PAR LE DEMANDEUR**

<b>• Nom du médicament :</b>	
- Dosage :	<input type="text"/>
- Forme pharmaceutique :	<input type="text"/>
<b>Demander :</b>	
- Entreprise exploitant le médicament : (nom, adresse)	<input type="text"/>
- Personne responsable pour tout contact : (nom, adresse, téléphone, fax, adresse électronique)	<input type="text"/>

**II. PARTIE A COMPLETER PAR L'ANSM**

Date de réception de la demande	<input type="text"/>
Date de réception des éléments complémentaires demandés	<input type="text"/>

**Personne chargée du dossier à l'ANSM**

Nom :	<input type="text"/>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). ATU Direction Produit : ..... 143 / 147, Boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex France
Adresse électronique :	<input type="text"/>	
Téléphone :	<input type="text"/>	
Fax :	<input type="text"/>	

**Recevabilité**

<input type="checkbox"/>	RECEVABLE
<input type="checkbox"/>	NON RECEVABLE

**Éléments à prendre en compte par le demandeur**

<input type="checkbox"/>	PIECES MANQUANTES <sup>[1]</sup>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	COMMENTAIRES DE L'ANSM <sup>[1]</sup>	<input type="text"/>

**Numéro attribué au dossier :**

Fait le :	XII. <u>Signature</u> :
-----------	-------------------------

[1] Cf. page(s) suivante(s)

<b>III. PIECES MANQUANTES</b>	
<input type="checkbox"/>	1. Formulaire de demande d'ATU cohorte
<input type="checkbox"/>	2. Copie de la demande d'AMM
	3. Lorsque le médicament est autorisé à l'étranger :
<input type="checkbox"/>	3.1. la copie de l'autorisation ou des autorisations délivrées par l'autorité compétente
<input type="checkbox"/>	3.2. la copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant
<input type="checkbox"/>	3.3. le dernier PSUR ou document équivalent
<input type="checkbox"/>	4. Le projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations rédigé en français
	5. Les projets, pour l'ATU, rédigés en français, de :
<input type="checkbox"/>	5.1. résumé des caractéristiques du produit
<input type="checkbox"/>	5.2. notice d'information destinée au patient
<input type="checkbox"/>	5.3. étiquetage
	6. Recherches biomédicales
<input type="checkbox"/>	6.2. pour ce qui concerne les recherches menées en France : l'identité du ou des investigateurs principaux en France, la désignation du ou des lieux de recherche concernés et l'état d'avancement de ces essais.
<input type="checkbox"/>	7. La copie de la désignation « médicament orphelin »,
<input type="checkbox"/>	8. La copie de tout avis scientifique relatif au médicament adressé par l'ANSM, l'EMA ou toute autorité compétente d'un autre Etat partie à l'Accord sur l'espace économique européen,
<input type="checkbox"/>	9. Toute information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce (pré-AMM) dans un autre pays
<input type="checkbox"/>	10. Le dossier relatif au médicament
<input type="checkbox"/>	10.1. dossier d'AMM
<input type="checkbox"/>	ou 10.2. dossier du médicament expérimental actualisé
<input type="checkbox"/>	10.3. Nombres d'exemplaires papier supplémentaires à soumettre :
<input type="checkbox"/>	10.4. Nombres d'exemplaires de CD Rom supplémentaires à soumettre :
<input type="checkbox"/>	11. Autres pièces (voir ci-dessous)

<b>IV. COMMENTAIRES DE L'ANSM, LE CAS ECHEANT</b>	

Annexe 2 : Liste des ATUc – site de l'ANSM au 12/09/2020

Spécialité pharmaceutique	Substance active
ACALABRUTINIB 100 mg gélules	Acalabrutinib
ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Brentuximab vedotin
ADV7103 8 meq, granulés à libération prolongée	Citrates de potassium et Bicarbonate de potassium
ADV7103 24 meq, granulés à libération prolongée	
ALPELISIB 50 mg, comprimés pelliculés	Alpelisib
ALPELISIB 200 mg, comprimés pelliculés	
ATEZOLIZUMAB 840 mg, solution à diluer pour perfusion	Atezolizumab
ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte équin
BAVENCIO 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion	Avélumab
BELANTAMAB MAFODOTIN 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Belantamab mafodotin
BRAFTOVI 75 mg gélule	Encorafenib
BRETSCHNEIDER, solution de cardioplégie	Chlorure de sodium, Chlorure de potassium, Chlorure de magnésium hexahydraté, Chlorhydrate d'histidine, Histidine, Tryptophane, Mannitol, Chlorure de calcium dihydraté, Cetoglutarate de potassium
BULEVIRTIDE 2 mg, poudre pour solution injectable	Bulevirtide
DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie	Dupilumab
DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie	
FETCROJA 1 g poudre pour solution à diluer pour perfusion	céfidérocil sulfate tosylate
IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Durvalumab
LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	Inolimomab

LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé	Olaparib
LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé	
NATRIUMTHIOSULFAT 10%, solution pour perfusion	Thiosulfate de sodium
NATRIUMTHIOSULFAT 25%, solution pour perfusion	
OSPOLOT 50 mg, comprimé pelliculé	Sultiame
OSPOLOT 200 mg, comprimé pelliculé sécable	
PETINIMID 250 mg, capsule molle	Ethosuximide
POLATUZUMAB VEDOTIN 140 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Polatuzumab vedotin
PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé	Phosphate de primaquine
REMDESIVIR 100 mg solution à diluer pour perfusion	Remdesivir
REMDESIVIR 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion	
SIRDALUD 4 mg, comprimé sécable	Tizanidine
TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion	Atezolizumab
TROGARZO 200 mg, solution à diluer pour perfusion	Ibalizumab
URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable	Acide ursodésoxycholique
XTANDI 40 mg, comprimé pelliculé	Enzalutamide
ZEJULA 100 mg, gélules	Niraparib
ZOLGENSMA 2 x 10 <sup>13</sup> génomes de vecteur/mL, solution pour perfusion	onasemnogene abeparvovec

## Annexe 3 : E-Saturne – Manuel utilisateur – Créer une demande d’ATUn

### 1.4.1 Créer une demande d’ATUn

- 1- Depuis l’écran d’accueil, il est possible d’accéder au formulaire de demande d’ATUn en cliquant sur « **Créer une demande** » (1).



Pour transmettre une demande d’ATUn, il faut remplir ou compléter les informations concernant :

1. Le prescripteur
2. La PUI
3. Le patient
4. Le traitement
5. Les engagements à caractère légal
6. Fournir tout complément d’information et pièces jointes nécessaires à une instruction rapide par l’ANSM.

#### 1.4.1.1 Prescripteur

Il est possible de démarrer un formulaire de demande sans le transmettre immédiatement et de le reprendre à tout moment pour le compléter. Tant que le formulaire de demande n’est pas transmis, il est enregistré comme « Brouillon ».

- 1- Pour initier une demande et pouvoir l'enregistrer, il faut à minima enregistrer les informations concernant le prescripteur, à savoir :
  7. L'identité\*
  8. L'établissement
  9. Le service
  10. Le téléphone\*
  11. L'email\*

\* Ces informations sont récupérées automatiquement de l'espace « Compte utilisateur ».

Puis cliquez sur « **Enregistrer** » en bas de page.

**Prescripteur**

Identité : Dr. VIRGINIE MEDECIN RPPS00048

Établissement : C.H. de Saint Denis (Delafontaine)

Service : Service de Réanimation médicale

Téléphone : 0101010101

Email : virginie.medecin@ansm.sante.fr

#### 1.4.1.2 PUI

Indiquez la PUI dispensatrice :

- 1- en la sélectionnant directement dans la liste, si des PUI favorites ont été enregistrées dans l'espace utilisateur.
- 2- Ou en procédant à une recherche de PUI. Pour ce faire :
  - a. Cliquez sur « **Autre** ».
  - b. Faites une recherche textuelle de la PUI comme indiqué au § 1.2.4.
  - c. Sélectionnez la PUI trouvée.

**PUI**

PUI dispensatrice

C.H. de Saint Denis (Delafontaine)  
Hôpital Bichat-Claude Bernard

Autre

**Recherche PUI**

PUI dispensatrice

C.H. de Saint Denis (Delafontaine) x

Sélectionner Annuler

#### 1.4.1.3 Patient

Indiquez les informations concernant le patient :

- 1- Le nom : Saisie des 3 premiers caractères et, pour le prénom, saisie des 2 premiers caractères
- 2- Le sexe

3- La date de naissance (l'âge est alors calculé automatiquement) sinon indiquer l'âge (**a**) si la date de naissance est inconnue.

4- Le poids.

**Ces informations sont indispensables pour l'instruction du dossier par l'ANSM.**

#### 1.4.1.4 Traitement

Indiquez les informations concernant le traitement.

Le [référentiel des ATUn](#) est consultable sur le site institutionnel de l'ANSM. Ce référentiel recense la grande majorité des médicaments disponibles en ATU nominative, leurs critères d'octroi et autres informations utiles telles que les conditions d'utilisation, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT), le cas échéant. **Il est régulièrement mis à jour.**

Ce référentiel est pris en compte dans le processus de traitement des demandes d'ATUn : en effet, toute demande d'un Prescripteur **conforme aux critères d'octroi du référentiel** sera automatiquement validée et délivrée par l'ANSM après transmission par la PUI.

Le Prescripteur **doit vérifier à chaque demande** d'ATUn, les critères d'octroi du référentiel liés au médicament pour lequel il/elle fait une demande en se rendant sur le [site de l'ANSM](#), ou directement via l'application e-Saturne, dès que le médicament est saisi.

##### 1.4.1.4.1 Médicament répertorié dans le référentiel de l'ANSM

###### 1.4.1.4.1.1 Demande conforme aux critères d'octroi du Référentiel des ATUn

1- Faites une recherche de médicaments en saisissant du texte dans le champ correspondant (1), puis en sélectionnant le médicament trouvé.

La « **forme et le dosage** », le « **Domaine thérapeutique** », le « **Pôle destinataire** », l'existence d'un « **Protocole d'utilisation thérapeutique** » (s'il existe) sont automatiquement remplis.

2- Renseignez

- la « **Posologie** »,
- « **L'Indication codifiée** », en choisissant la plus appropriée dans la liste proposée. Si elle n'existe pas, sélectionner « autre » et indiquer l'indication dans le champ « indication » (NB : cela signifie que la demande d'ATUn n'est pas conforme avec les critères d'octroi du référentiel)
- la « **Durée demandée** » en indiquant le nombre dans ce champ et les unités dans la « **Durée demandée (unité)** » (par exemple pour 3 mois, indiquer l'unité « mois » dans ce champ)

3- Lorsqu'un médicament ainsi qu'une indication codifiée ont été sélectionnés, une nouvelle case « **Je m'engage à être conforme avec les critères d'octroi du référentiel** » apparaît. Cochez « **oui** » si c'est le cas.

**Traitement**

**Médicament \*** 1

ALPELISIB (BYL719) 50 mg, compr. Autre 2

**Forme et dosage**  
comprimé pelliculé 50 mg

**Posologie \***  
Posologie

**Conditions de prescription et de délivrance**  
ludsfkugfd' sfdqsafds  
sdvjdsvfs  
sdvjdsvfs

**Indication codifiée \***  
Tumeur maligne du sein

**Indication**  
Indication

**Association Thérapeutique \***  
 Oui  Non

**Commentaire association thérapeutique :**  
Commentaires thérapeutiques associés  
• Fiche de protocole au format PDF  
• Lien vers le protocole thérapeutique hébergé sur le site de l'ANSM

**Domaine thérapeutique \***  
Cancérologie Hématologie

**Pôle destinataire**  
Oncologie

**Protocole d'utilisation thérapeutique**

**Durée demandée \***  
Durée de la demande (maximum : )

**Durée demandée (unité) \***  
[dropdown]

**Je m'engage à être conforme avec les critères d'octroi du référentiel \*** 3

Oui  Non

**Critères d'octroi**  
Syndrome PRO/CLOVES :  
- Absence de critère d'octroi publiable à ce jour. Justifier la demande.  
- Joindre la fiche de PUT.

Cancer du sein :  
En association avec le fulvestrant pour le traitement d'hommes et de femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein métastatique :  
- porteurs de la mutation PIK3CA  
- RH positif  
- HER2-négatif  
- après échec d'au moins 2 lignes de traitements en situation métastatique incluant un anti-aromatase.  
- ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique  
- ne présentant pas de cancer du sein inflammatoire

Toutes ces informations sont obligatoires pour la transmission de la demande à la PUI.

#### 1.4.1.4.1.2 Demande non conforme aux critères d'octroi du Référentiel des ATUn

Répétez l'intégralité des actions décrites dans le paragraphe 1.4.1.4.1.1, en apportant les modifications selon les cas ci-dessous.

- Autre indication que celle(s) présentes dans les critères d'octroi
  - Cochez « Autre » dans la case « Indication codifiée »
  - Indiquez l'indication dans le champ « indication »
  - Préciser le « Domaine thérapeutique »
  - **Justifiez la demande** : pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, données bibliographiques ...)
  - **Joignez toutes pièces utiles** et le **motif de refus de l'intégration du patient dans l'ATU de cohorte**, le cas échéant.

Ces informations sont indispensables pour l'instruction du dossier par l'ANSM.

- Absence de critère d'octroi publiable à ce jour
  - Indiquez l'indication dans le champ « indication »
  - Préciser le « Domaine thérapeutique »
  - **Justifiez la demande** : pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, données bibliographiques ...)

- Joignez toutes pièces utiles et le motif de refus de l'intégration du patient dans l'ATU de cohorte, le cas échéant.

**Ces informations sont indispensables pour l'instruction du dossier par l'ANSM.**

#### 1.4.1.4.2 Médicament non répertorié dans le référentiel de l'ANSM

- 1- Pour faire une demande d'ATUn pour un médicament non répertorié dans la base de l'ANSM, cliquez sur « **Autre** » (1)
- 2- Saisissez le « **Nom du médicament** », et/ou le « **Nom de la substance** », le « **Nom du laboratoire** », « **la forme et le dosage** », le « **Domaine thérapeutique** », le « **Protocole d'utilisation thérapeutique** » (s'il en existe un).
- 3- **Justifiez la demande** : pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, données bibliographiques ...)
- 4- Joignez toutes pièces utiles.

**Ces informations sont indispensables pour l'instruction du dossier par l'ANSM.**

A noter 1 : Le processus de validation automatique des demandes d'ATUn ne concerne que les demandes d'ATUn portant sur des médicaments répertoriés dans la base ANSM. Il ne s'applique donc pas dans ce cas. Une évaluation par l'ANSM est nécessaire.

A noter 2 : Les nouveaux médicaments apparaissent en gras dans la file active.

#### 1.4.1.5 Commentaire et pièces jointes

- 1- Il est possible de rajouter un commentaire qui accompagnera la demande d'ATUn dans le champ prévu à cet effet.

**i** A noter que les pièces jointes qui seront transmises avec la demande doivent être au format numérique. Si ces pièces contiennent des données à caractère personnel concernant le patient, des règles doivent être respectées au regard de la loi Informatique et Libertés (Cf. *Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés*) et du cadre réglementaire fixé et autorisé par la CNIL dans le contexte de la télé-déclaration des demandes d'ATUn.

Il est impératif de s'assurer que les informations contenues dans les documents numérisés seront masquées conformément aux règles suivantes :

- Ne faire apparaître que les 3 premières lettres du nom,
  - Ne faire apparaître que les 2 premières lettres du prénom,
  - Faire apparaître la date de naissance,
  - Masquer toute autre information d'identité concernant le patient ou son entourage,
  - Ne faire apparaître aucune information à caractère personnel dans le champ « **Commentaire** » à destination de l'ANSM.
- 2- Pour ajouter une pièce jointe, cliquez sur « **Ajouter des pièces jointes** » après avoir enregistré une première fois la demande en cliquant sur « **Enregistrer** ».
  - 3- Cliquez sur « **Parcourir** » et sélectionnez le document à importer dans e-Saturne

#### 1.4.1.6 Engagements à caractère légal

La prise de connaissance dans un premier temps des mentions d'engagement à caractère légal, puis leur acceptation dans un second temps en cochant chaque case correspondante est une étape indispensable à la transmission d'une demande d'ATUn à la PUI puis à l'ANSM.

Ces mentions sont conformes à la législation en vigueur sur la loi Informatiques et Libertés dont la CNIL est le garant.

## 1.7 Faire une demande de renouvellement d’ATUn

### 1.7.1 Remplir la demande de renouvellement d’ATUn

Il n’est possible de renouveler une demande d’ATUn que pour les demandes :

- au statut « **Avis favorable** »
- qui sont arrivées à péremption ou arriveront à péremption dans un délai de 30 jours au maximum
- pour lesquelles il n’existe pas déjà une demande de renouvellement active.

A noter : Dans le cas de **renouvellements successifs**, la demande de renouvellement doit se faire **à partir du dernier renouvellement octroyé**. Les autorisations précédentes sont bloquées.

- 1- Pour renouveler une demande d’ATUn, rechercher l’ATUn à renouveler, soit via le moteur de recherche (cf. § 1.10), soit en effectuant un tri/une recherche à l’aide des boutons du bandeau supérieur de la file active.
- 2- Pour demander le renouvellement, 2 cas possibles :
  - a. Cochez la case de l’ATUn à renouveler dans la 1<sup>ère</sup> colonne du tableau de la file active. Puis, en bas de l’écran, cliquez sur le bouton « **Renouveler** ». Ceci permet d’accéder à l’écran de renouvellement d’une demande.
  - b. Double-cliquez sur la ligne de l’ATUn à renouveler, puis, en bas de l’écran cliquez sur le bouton « **Renouvelez la demande** » **(1)**

- 3- Renseignez les informations suivantes nécessaires au renouvellement d'une demande d'ATUn :
- a. **Prescripteur** : votre établissement d'appartenance et celui de la PUI dispensatrice (l'identité du prescripteur étant automatiquement renseignée avec les informations de l'utilisateur connecté). Pour la partie **Traitement**, précisez (au même titre que pour une demande initiale) si votre demande de renouvellement d'ATUn est conforme avec les critères d'octroi du Référentiel des ATUn.

- b. **Informations du renouvellement** :
  - i. Date de début du traitement,
  - ii. Données relatives à l'efficacité du traitement,
  - iii. Effets indésirables : si oui, une case à remplir apparait. Précisez (nature, intensité, durée...). Vous devez déclarer ces effets indésirables sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) (ou directement auprès de votre CRPV),
  - iv. ou selon les modalités du protocole d'utilisation thérapeutique, s'il existe. Le PUT est à joindre à chaque demande de renouvellement.
- c. Renseignez les engagements à caractère légal
- d. Enregistrer la demande de renouvellement

### 1.7.2 Transmettre la demande de renouvellement d'ATUn à la PUI

- 1- Pour transmettre la demande d'ATUn, il faut au préalable l'ouvrir puis, cliquer sur « **Transmettre la demande** ».

- 2- Confirmez la transmission de la demande.

La demande passe au statut « **A valider PUI** ».

Annexe 5 : Référentiel des ATUn – Site de l'ANSM – mise à jour le 12/09/2020

Spécialité pharmaceutique	Substance active
ADV7103 (8mEq / 24 mEq), granulés à libération prolongée en sachet	Citrate de potassium anhydre et bicarbonate de potassium
ALINIA 500 mg, comprimé	Nitazoxanide
ALINIA 100 mg/5 ml, suspension buvable	
ALPELISIB (BYL719) 50 mg, comprimé pelliculé	Alpelisib
ALPELISIB (BYL719) 200 mg, comprimé pelliculé	
ALPHAGAN P 0,15%, collyre en solution	Brimonidine tartrate
AMANTADINE HYDROCHLORIDE 50 mg/5 ml, sirop	Amantadine hydrochloride
AMGLIDIA 0,6 mg/ml, suspension buvable	Glibenclamide
AMGLIDIA 6 mg/ml, suspension buvable	
AMMONUL 10% /10% solution injectable	Phenylacetate de sodium / benzoate de sodium
ANTAXONE 50 mg/10 ml, solution buvable	Naltrexone (chlorhydrate)
ANTICHOLIUM 2 mg/5 ml, solution injectable	Physostigmine (salicylate)
ANTITOXINE DIPHTERIQUE (équine), solution injectable	Immunoglobuline antidiphthérique d'origine équine
ANTITOXINE DIPHTERIQUE (équine), solution injectable	immunoglobuline antidiphthérique d'origine équine
ANTIVYPMIN TRI	Immunoglobulines d'origine équine
ARIKAYCE 70 mg/ml, suspension pour inhalation par nébuliseur	Amikacine liposomale
ASCIMINIB 40 mg, comprimé	asciminib
ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Lymphocytes anti-thymocytes équin
ATIVAN 4 mg/ml, solution injectable	Lorazepam
ATTENTIN 5 mg, comprimé	Dexamphetamine
AYVAKIT (avapritinib) 100 mg, comprimé	Avapritinib (Blu-285)
BAT, solution à diluer pour perfusion	Antitoxine Botulique Equine Heptavalente (A, B, C, D, E, F, G)
BELANTAMAB MAFODOTIN 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Belantamab mafodotin
BELEODAQ 500 mg, poudre pour solution pour perfusion	Belinostat

BIOBAG, sachet	Larves de <i>Lucilia sericata</i>
BOTHROFAV 10ml solution pour perfusion IV	Fragments F(ab') <sub>2</sub> d'immunoglobulines T antivenin d'origine équine
BRETSCHNEIDER, solution de cardioplégie	Chlorure de sodium, Chlorure de potassium, Chlorure de magnesium hexahydraté, Chlorhydrate d'histidine, Histidine, Tryptophane, Mannitol, Chlorure de calcium dihydraté, Cétoglutarate de potassium
BRINCIDOFOVIR 100 mg, comprimé	Brincidofovir
BRINCIDOFOVIR 10 mg/ml, solution buvable	
BROLENE 0,10%, collyre en solution	Propamide (isethionate)
BULEVIRTIDE 2 mg, poudre pour solution injectable	Bulevirtide
BULEVIRTIDE 5 mg, poudre pour solution injectable	
CABOTEGRAVIR 30 mg, comprimés	Cabotegravir
CABOTEGRAVIR 400 mg/2 ml, suspension injectable	
CALQUENCE 100 mg, gélule	Acalabrutinib
CAMPATH 30mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Alemtuzumab
CAPASTAT 1 g, poudre pour solution injectable	Capreomycine (sulfate)
CAPMATINIB 200 mg, comprimé	Capmatinib
CEFIDEROCOL 1 g, solution injectable	Cefiderocol
CF 301 10 mg/ml, solution injectable	Exebacase
CIDOFOVIR 75 mg/ml, solution injectable	Cidofovir
CRIZANLIZUMAB 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Crizanlizumab
CRIZOTINIB PFIZER 25 mg/ml NOURRISSONS ET ENFANTS, solution buvable	Crizotinib
CYCLOSERINE 250 mg, gélule	Cycloserine
CYT 107 2 mg/ml, solution injectable	Interleukine 7
CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/ml, solution pour perfusion	Immunoglobuline humaine CMV
DABRAFENIB 10 mg, comprimé dispersible pour suspension buvable	Dabrafenib
DAPSONE 50 mg comprimé	Dapsone
DEMSEER 250 mg, gélule	Metyrosine
DESURIC 100 mg, comprimé sécable	Benzbromarone
DEXSOL 2 mg/5 ml, solution buvable	Dexaméthasone phosphate
DIBRO-BE MONO 850 mg, comprimé sécable	Potassium (bromure)
DODECAVIT 5 mg/ml, solution injectable	Hydroxocobalamine (acetate)
DOPS OD 100 mg, comprimé orodispersible	Droxydopa
DOPS OD 200 mg, comprimé orodispersible	
DORIBAX 500 mg, poudre pour solution pour perfusion	Doripenem
DOTA-NOC 50 microgrammes, poudre pour solution injectable	DOTA-[Nal3]-octreotide
EDROPHONIUM INJECTION BP 10 mg/ml, solution injectable	Edrophonium chlorure

ELMISOL 5 mg, comprimé	Levamisole
ELMISOL 10 mg, comprimé	
ELMISOL 25 mg, comprimé	
ELMISOL 50 mg, comprimé	
EMSAM 6 mg/24h, dispositif transdermique	Selegiline
EMSAM 9mg/24h, dispositif transdermique	
EMSAM 12 mg/24 h, dispositif transdermique	
ENDARI 5 g, poudre orale en sachet	L- glutamine
EPANUTIN 30 mg/ 5 ml, suspension buvable	Phénytoïne
EPHEDRINE HYDROCHLORIDE 15 mg, comprimé	Ephedrine hydrochloride
EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable	Cannabidiol
ERDAFTINIB 3 mg, comprimé	Erdafitinib
ERDAFTINIB 4 mg, comprimé	
ERDAFTINIB 5 mg, comprimé	
FOSTEMSAVIR 600 mg, comprimé à libération prolongée	Fostemsavir
FURADANTIN 5 mg/ml, solution buvable	Nitrofurantoïne
GS 101 0,86 mg/ml, collyre en récipient unidose	Aganirsen
HAEMATE P 1000 UI FVIII et FVW 2400 UI, Poudre et solvant pour solution injectable (flacon de 15 ml)	Facteur VIII, Facteur von Willebrand
HEXALEN 50 mg, gélule	Altretamine
HUMATIN 250 mg, gélule	Paromomycine (sulfate)
HUMATIN PULVIS 1g, poudre pour solution buvable	
HUMULIN R REGULAR U-500, solution injectable	Insuline humaine concentrée biosynthétique
IDHIFA 50 mg, comprimé	enasidenib
IDHIFA 100 mg, comprimé	
IMMUSEVEN 600 UI, poudre et solvant pour solution injectable	Facteur VII de la coagulation humain
IMPAVIDO 50 mg, gélule	Miltéfosine
IMPAVIDO 10 mg, gélule	
INDOCIN 25mg/5ml, suspension buvable	Indometacine
IRENAT 300 mg/ml, solution buvable en gouttes	Perchlorate de sodium
ISTODAX, 10 mg, poudre pour solution pour perfusion	Romidepsine
IVOMEC PORCIN 10 mg/ml, solution injectable	Ivermectine
IVOSIDENIB 250 mg, comprimé	Ivosidenib
KEDRION HUMAN PLASMINOGEN 1mg/ml, collyre en solution congelée	Plasminogen humain
KEVEYIS 50 mg, comprimé	Dichlorphenamide
L-ARGININE HYDROCHLORHID 21 %, solution injectable	L-ARGININE HYDROCHLORHID
LAFEPE BENZNIDAZOL 100 mg, comprimé	Benznidazole
LAFEPE BENZNIDAZOL 12,5 mg, comprimé dispersible	
LAMPIT 120 mg, comprimé	Nifurtimox
LEGALON-SIL 350 mg, poudre pour solution pour perfusion	Silibinine

LENIOLISIB 10 mg, gélule	Leniolisib (CDZ173)
LENIOLISIB 70 mg, gélule	
LEUKINE 250 µg/ml, poudre pour solution injectable	Sargramostim
LEUKINE 500 µg/ml, solution injectable	
LEVOFLOXACIN 25 mg/ml, solution buvable	Levofloxacin
LIORESAL 5 mg/5 ml, solution buvable	Baclofène
LURBINECTEDIN (PM1183), 4 mg, poudre pour solution pour perfusion	Lurbinctedin
MALACEF 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable	Artesunate
MARIBAVIR 200 mg, comprimé	Maribavir
MARINOL 2,5 mg, capsule molle	Dronabinol
MARQIBO KIT, solution pour perfusion	Vincristine Liposomale
MEPHENON 10 mg/1 ml, solution injectable	Méthadone (chlorhydrate de)
MESTINON 60 mg/5 ml, sirop	Pyridostigmine (bromure)
METHOTREXATE 2 mg/ml, solution buvable	Methotrexate
MITOSOL 0.2 mg/ml, poudre et solvant pour solution à usage ophtalmique	Mitomycine
MNESIS 45 mg, comprimé	Idebenone
MOBOCERTINIB 40 mg, gélule	mobocertinib (TAK-788)
MOLIBRESIB 20 mg, comprimé pelliculé	Molibresib
MOXETUMOMAB PASUDOTOX, poudre pour solution injectable	Moxetumomab pasudotox
MYOCHOLINE 10 mg, comprimé	Béthanéchol (chlorure)
MYOCHOLINE 25 mg, comprimé sécable	
MYRCLUDEX 2 mg, poudre pour solution injectable	Bulevirtide
NARDELZINE 15 mg, comprimé	Phenelzine (sulfate)
NARDIL 15 mg, comprimé	
NATACYN 5%, collyre en suspension	Natamycine
NATRIUMTHIOSULFAT 10 %, solution injectable	Thiosulfate de sodium
NATRIUMTHIOSULFAT 25 %, solution injectable	
NEOSTIGMINE BROMIDE 15 mg, comprimé	Néostigmine (bromure)
NERVIFENE 100 mg/ml, solution buvable	Chloral (hydrate)
NEURONTIN 250 mg/ 5ml, solution buvable	Gabapentine
NIFEDIPINE	Nifédipine
NIFE-PAR 5 mg/ml, solution buvable	
NIFEDIPINE RATIOPHARM, 20 mg/ml solution buvable en gouttes	
NIMOTOP 30 mg/ 0,75 ml, solution buvable en gouttes	Nimodipine
NITROPRUSSIATE FIDES 50 mg/5ml, solution injectable	Nitroprussiate
NOLOTIL 2 g/5 ml, solution injectable	Metamizole magnesium
OSPOLOT 50 mg, comprimé	Sultiame
OSPOLOT 200 mg, comprimé sécable	
OXANDROLONE 10 mg comprimé	Oxandrolone
OXANDROLONE 2,5 mg, comprimé	
PAS-FATOL 11g ,82 g, poudre pour solution pour perfusion	Acide aminosalicylique
PDP-ISONIAZID 10 mg/ml, solution buvable	Isoniazide

PEDMARK 80 mg/ ml, solution pour perfusion	Sodium Thiosulfate
PENTAGLOBIN 50 mg/ml, solution pour perfusion	Immunoglobuline humaine
PETINIMID 250 mg, capsule molle	Ethosuximide
PHOSPHATE SANDOZ 500 mg, comprimé	Phosphate
PMS- OXYBUTYNIN 1 mg/mL suspension buvable	Chlorhydrate d'oxybutynine
POLATUZUMAB VEDOTIN 140mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Polatuzumab vedotin
POTABA GLENWOOD 3 g, poudre pour suspension buvable	Potassium (paraaminobenzoate)
PRALSETINIB 100 mg, gélule	Pralsetinib
PREDFORTE 1 %, collyre en suspension	Prednisolone (acetate)
PREFOLIC 15 mg, comprimé gastro-résistant	5 méthyl-tétrahydrofolate
PRIDOPIDINE 45 mg, comprimé	Pridopidine
PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé	Primaquine (diphosphate)
PRIMAQUINE 7,5 mg, comprimé	
PROGLYCEM 50 mg/ml, suspension buvable	Diazoxide
PROPRANOLOL ROSEMONT 5mg/5ml, solution buvable	Propranolol
PROPRANOLOL ROSEMONT 10mg/5ml, solution buvable	
PROPRANOLOL ROSEMONT 50mg/5ml, solution buvable	
PSMA-11 10 µg, poudre pour solution injectable	DKFZ-PSMA-11
RADICUT 30 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion	Edaravone
RESTASIS 0,05%, collyre en solution	Ciclosporine
REVCIVI, solution injectable	Elapegedemase-lvlr recombinante
RILPIVIRINE 600 mg/2 ml – suspension injectable	Rilpivirine
RIMSO-50 50% p/p, solution pour administration intravésicale	Diméthylsulfoxyde
RINVOQ 15 mg comprimé à libération prolongée	Upadacitinib (ABT-494)
RIPRETINIB 50 mg, comprimé	ripretinib
SALBUMOL 2 mg, comprimé	Salbutamol
VENTOLIN 2 mg, comprimé	
VENTOLIN 2 mg/5 ml, sirop	
SAMYR 200 mg/5 mL, solution injectable	Ademetionine
SAMYR 200 mg, comprimé gastro-résistant	
SCORPIFAV, solution pour perfusion	Immunoglobuline équine antivenin de scorpion : fragments f(ab') <sub>2</sub>
SECRELUX 100 U, poudre et solvant pour solution injectable	Secretine
SELINEXOR 20 mg, comprimé	Selinexor
SELPERCATINIB 20 mg, gélule	selpercatinib (Loxo-292)
SELPERCATINIB 80 mg, gélule	
SELPERCATINIB 20 mg/ ml, poudre et solvant pour suspension buvable	
SELUMETINIB 10 mg, gélule	selumetinib
SELUMETINIB 25 mg, gélule	
SIRDALUD 4 mg, comprimé sécable	Tizanidine

SONIDEGIB LDE225 50 mg/ml, poudre et solvant pour suspension buvable	Sonidegib
STRATTERA 10 mg, gélule	Atomoxetine
STRATTERA 18 mg, gélule	
STRATTERA 25 mg, gélule	
STRATTERA 40 mg, gélule	
STRATTERA 60 mg, gélule	
SUCRAID 8500 UI/ml, solution buvable	Sacosidase
SULFAMYLON 85 mg, crème	Mafenide acetate
SULFAMYLON 5%, poudre pour solution pour application cutanée	
TAGRAXOFUSP, 1mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Tagraxofusp
TALYMUS 1 mg/ml, collyre en suspension	tacrolimus
TERIZIDON 250 mg, gélule	terizidone
TIPIFARNIB 300 mg, comprimé	Tipifarnib
TRAMETINIB 5mg, poudre pour solution buvable	Trametinib
TRANLYCYPROMINE 10 mg, comprimé	Tranlycypromine
TRASTUZUMAB DERUXTECAN 100 mg, poudre pour solution injectable	Trastuzumab deruxtecan
TRAZOLAN 100 mg, comprimé pelliculé	Trazodone (chlorhydrate)
TRITTICO 50 mg, comprimé	
TRITTICO RETARD 150 mg, comprimé	
TRECTOR 250 mg, comprimé	Ethionamide
TRIKAFTA, comprimé (co-packing de elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg et ivacaftor 75 mg, comprimé et ivacaftor 150 mg comprimé)	Elexacaftor (vx-445)/tezacaftor/ivacaftor
TROGARZO 200 mg/1,33 ml, solution injectable	Ibalizumab
TUKYSA 50, comprimé	Tucatinib
UBICOR 50 mg/10 ml, poudre et solvant pour suspension buvable	Ubidécarenone
UBITEN 50 mg, gélule	
UBITEN 50 mg/10 ml, solution buvable	
UROKIT-K 5 mEq (540 mg), comprimés	Citrates de potassium
UROKIT-K 10 mEq (1080 mg), comprimés	
URSOFALK 250 mg/ 5ml, suspension buvable	Acide ursodesoxycholique
UX007, solution buvable	Triheptanoïne
VACCIN DT ADSORBE, suspension injectable	Anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique
VANFLYTA 20 mg, comprimé	Quizartinib
VANFLYTA 30 mg, comprimé	
VARITECT CP 25 UI/ml, solution injectable	Immunoglobuline humaine VZV
VAXIGRIP TETRA HS, suspension injectable	Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté)
VERMOX 500 mg, comprimé	Mébendazole
VERMOX 100 mg, comprimé	
VERMOX 20 mg/ml suspension buvable	

VIRAZOLE 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Ribavirine
VISTOGARD 10 g, granulés en sachet	Uridine Triacetate
VITAMINE E 100 mg/ml, suspension buvable	DL-alpha-tocopheryl acetate
VORAXAZE 1000 U, poudre pour solution pour perfusion	Carboxypeptidase G2
VYNPENTA 10 mg, comprimé	Avacopan
WARFARINE 1 mg/ml, suspension buvable	Warfarin Sodium
XEPIN 5%, crème	<sup>2</sup> Doxepin hydrochloride
XIIDRA 5%, collyre en solution	Lifitegrast
ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution pour perfusion	Zanamivir
ZELDOX 20 mg, gélule	Ziprasidone
ZELDOX 40 mg, gélule	
ZELDOX 60 mg, gélule	
ZITHROMAX 500 mg, poudre pour solution pour perfusion	Azithromycine dihydraté
ZOLINZA 100 mg, gélule	Vorinostat
ZOSTRIX 0,1%, crème	Capsaïcine
ZOSTRIX 0,033%, crème	
ZOSTRIX 0,075%, crème	
ZYFLO 600 mg, comprimé pelliculé	Zileuton
ZYFLO CR 600 mg, comprimé à libération prolongée	



## Modèle de plan de rédaction du rapport périodique de synthèse d'ATU avec PUT

### 1. INTRODUCTION

Nom du produit / DCI / forme pharmaceutique / dosage

Nom et coordonnées du laboratoire pharmaceutique exploitant le médicament en ATU.

Rappel du mécanisme d'action pharmacologique, et des indications thérapeutiques (pour les ATU de cohorte).

Période couverte par le rapport/ Date du rapport

Statut du produit dans les autres pays, avec le cas échéant :

- demande d'AMM (date, indication, pays)
- AMM (date, indication, pays) et date de commercialisation, et renvoi vers le ou les RCP disponibles le cas échéant (traduits en anglais ou français)
- usage compassionnel (date, indication, pays)
- désignation médicament orphelin (date, indication)

Information sur la mise à disposition antérieure du médicament en ATU nominative et le cas échéant, transmission des données correspondantes résumées.

Informations sur l'existence éventuelle d'essais cliniques en cours / programmés avec un calendrier de dépôt déjà établi, en France ou à l'étranger quelles que soient les cibles et indications.

### 2. DONNEES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES NATIONALES

#### 2.1. Données recueillies sur la période concernée par le rapport

- Nombre, spécialités et répartition géographique des demandeurs
- Nombre de patients inclus au cours de la période (voir Lexique)
- Nombre total de patients traités pendant la période (voir Lexique)
- Nombre de patients exposés au traitement (si disponible ou estimation avec détail du calcul) (voir Lexique)
- Nombre de patients ayant arrêté le traitement

Caractéristiques des patients traités (selon les informations collectées sur les fiches de recueil d'informations du PUT) : Sexe-ratio, âge médian/moyen, indication et stade de la maladie le cas échéant, posologie, antécédents, traitements antérieurs, traitements concomitants, durée médiane de suivi sous traitement en précisant la nature des arrêts/interruptions/modifications de traitement (progression de la maladie, effets indésirables, souhait du patient, décès)

Si possible, réponses au traitement documentées (réponse complète ou partielle, stabilisation) ;

#### 2.2 Données cumulées

- Nombre, spécialités et répartition géographique des demandeurs
- Nombre de patients inclus en cumulé (voir Lexique)
- Nombre total de patients traités en cumulé (voir Lexique)
- Nombre de patients exposés au traitement en cumulé (si disponible ou estimation avec le détail du calcul) (voir Lexique)
- Nombre de patients ayant arrêté le traitement en cumulé

Caractéristiques des patients traités : Sexe-ratio, âge médian/moyen, indication et stade de la maladie le cas échéant, posologie, antécédents, traitements antérieurs, traitements concomitants, durée médiane de suivi sous traitement en précisant la nature des arrêts/interruptions/modifications de traitement (progression de la maladie, effet indésirables, souhait du patient, décès)

Si possible, réponses au traitement documentées (réponse complète ou partielle, stabilisation) ;

### 3. DONNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE

Les analyses transmises ne portent que sur les effets indésirables et non sur les événements (voir Lexique).

Les événements rapportés non reliés au traitement peuvent faire l'objet d'un listing (annexe 5).

Afin que l'analyse porte sur l'exhaustivité des données, le laboratoire inclura les données issues d'EudraVigilance qui auraient pu être reçues par les CRPV/ANSM et les narratifs récupérés auprès du Pôle Gestion du signal de la Direction de la Surveillance ([anpv@ansm.sante.fr](mailto:anpv@ansm.sante.fr)) pour les cas dont les produits n'ont aucune AMM dans l'Espace Economique Européen. La demande devra être envoyée avec l'information fournie par XEVMPD.

#### 3.1 Données recueillies sur la période concernée par le rapport

- Informations générales:
  - . Nombre de cas (voir Lexique) (*incluant les follow up reçus par rapport à une précédente période, en précisant les numéros des cas concernés*), Nombre de cas graves, Nombre de cas d'évolution fatale

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
nombre sur la période	nombre sur la période	nombre sur la période

- Tableau indiquant le nombre d'effets indésirables (par PT) présentés par système organe et par gravité, en indiquant le caractère attendu/inattendu par rapport au document de référence utilisé pour cette évaluation (document de référence à préciser dans le rapport).

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
<SOC 1>						
<PT>						
<PT>						
<PT>						
<PT>						
<SOC 2>						
<PT>						
<PT>						
TOTAL						

- Listes détaillées des cas (distinguer les cas graves et les cas non graves) (à fournir en Annexe 4).
- Nombre, nature et évolution des effet(s) indésirable(s) ayant conduit à une modification du traitement/arrêt du traitement/ interruption du traitement.
- Analyse synthétique des effets indésirables pour chaque système organe, en précisant notamment, pour les EI graves et pour les EI non graves inattendus, leur délai d'apparition, leur délai de régression et leur évolution, et les éventuels facteurs confondants et en identifiant les éventuels effets d'intérêt.
- Analyse des cas avec évolution fatale.

- Analyse des cas d'exposition avec et sans effet indésirable au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement (en précisant la période et la durée de l'exposition, l'issue de la grossesse et le caractère rétrospectif ou prospectif des cas).
- Données facultatives pouvant être fournies : nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable (EI) un EI grave, un EI d'évolution fatale.

#### Situations particulières avec ou sans EI

Toutes les situations particulières dont le laboratoire a connaissance (par exemple cas d'erreur médicamenteuse, d'abus, de surdosage, de mésusage, d'interactions médicamenteuses ...) doivent être détaillées et discutées.

#### 3.2 Données cumulées

- Informations générales:
  - . Nombre total de cas, nombre total de cas graves ainsi que le nombre total de cas d'évolution fatale

Nombre total de cas	Nombre total de cas graves	Nombre total de cas d'évolution fatale
nombre cumulé	nombre cumulé	nombre cumulé

- Tableau indiquant pour chaque effet indésirable (PT), le nombre d'effets indésirables présentés par système organe

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
<SOC 1>						
<PT>						
<PT>						
<PT>						
<PT>						
<SOC 2>						
<PT>						
<PT>						
TOTAL						

- Analyse des effet(s) indésirable(s) ayant conduit à une modification du traitement/arrêt du traitement/ interruption du traitement
- Données facultatives pouvant être fournies : nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable (EI) un EI grave, un EI d'évolution fatale.

#### Situations particulières avec ou sans EI

Toutes les situations particulières dont le laboratoire a connaissance (par exemple cas d'erreur médicamenteuse, d'abus, de surdosage, de mésusage, d'interactions médicamenteuses ...) doivent être détaillées et discutées.

#### 4. DONNEES INTERNATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE

Résumé des informations importantes présentes dans le PSUR, PBRER ou DSUR disponible(s) et libéré(s) depuis le dernier rapport d'ATU (cf. en annexe) :

- Nombre total de cas sur la période considérée du document joint et en cumulé
- Nombre total de cas graves sur la période considérée du document joint et en cumulé
- Nombre total de cas d'évolution fatale sur la période considérée du document joint et en cumulé
- Répartition par SOC du nombre d'effets indésirables graves et non graves

Bilan et nature des mesures de réduction des risques pour des raisons de sécurité d'emploi par les autorités compétentes ou par l'exploitant telles que : modification de la brochure investigateur, lettres aux professionnels de santé (investigateurs si EC, ou autres...), modification d'un RCP dans un autre pays, communiqué de presse à l'étranger .....

Lorsque le médicament en ATU est autorisé (AMM) hors France, les PSURs réalisés pour ces pays sont fournis à l'ANSM dès lors qu'ils sont disponibles, pendant la période où le produit est utilisé en France dans le cadre de l'ATU

#### 5. DONNEES ISSUES DES RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE (ESSAIS CLINIQUES)

Préciser l'état d'avancement des essais cliniques en cours en France et à l'étranger (essais dont le Laboratoire est promoteur).

Les nouvelles informations pertinentes sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit issues de toutes les recherches impliquant la personne humaine, en cours et achevées (notamment ayant fait l'objet de lettres aux investigateurs) ainsi que celles publiées doivent être mentionnées et discutées, en distinguant les essais réalisés en France et ceux réalisés à l'étranger.

#### 6. PUBLICATIONS PERTINENTES SUR LA PERIODE

Revue bibliographique portant sur toutes les données publiées pertinentes pendant la période considérée et comportant une information d'efficacité et/ou de sécurité sur la substance (en précisant la méthodologie de recherche utilisée). Les publications seront transmises en annexe 6.

#### 7. AUTRES INFORMATIONS

Toute nouvelle information importante, notamment relative à l'efficacité et à la sécurité et portée à la connaissance de l'exploitant pendant la période couverte par ce rapport ou après la date de clôture de recueil des informations pour le présent rapport.

#### 8. CONCLUSION

Conclusion sur le rapport bénéfice/risque de l'ATU et des conditions d'utilisation du produit.

La conclusion doit permettre de faire une évaluation comparative par rapport à la période précédente, et de mettre en évidence toute nouvelle information de sécurité ou d'efficacité.

La nécessité de modifier ou non le PUT, la note d'information au prescripteur et/ou la note d'information au patient devra être discutée.

Date de couverture de la prochaine période et la date de soumission.

**Annexes à joindre au rapport périodique de synthèse :**

- Annexe1 : Résumé des Caractéristiques du Produit (ou Document de référence)
- Annexe 2 : Fiches CIOMS ou line-listing avec narratif complet des cas « graves et reliés au traitement » rapportés sur la période (y compris follow-up de cas graves par rapport à une période précédente)
- Annexe 3 : PSUR international le cas échéant ou DSUR
- Annexe 4 : Liste détaillée (line-listing) des cas d'effets indésirables reliés au traitement survenus en France pendant la période (distinction G et non G).  
Les listings incluront *a minima* l'identification du patient, le verbatim, PT, gravité, causalité, caractère attendu ou non.  
Dans l'en-tête du document, il sera précisé si le verbatim est limité en nombre de caractère (si c'est le cas, les fiches CIOMS devront être fournies)
- Annexe 5 : Liste détaillée (line-listing) des cas d'événements non reliés au traitement survenus en France pendant la période (distinction G et non G) si disponible
- Annexe 6 : Publications pertinentes en relation avec le médicament en ATU
- Annexe 7 : Résumé du rapport de synthèse

**Lexique :**

- Patients « inclus » : Patients pour lesquels une ATU a été accordée
- Patients « traités » : Patients pour lesquels le traitement a été fourni par le laboratoire
- Patients « exposés » : Patients pour lesquels le traitement a été administré
- Evénements indésirables : Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne sans préjuger d'un lien avec le médicament
- Effets indésirables (EI) : Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.
- PT : Preferred Term
- SOC : System Organ Class
- Cas de pharmacovigilance : Ensemble des informations relatives à la survenue d'un (des) effets indésirables chez un patient

Annexe 7: Montant de l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé pour les médicaments bénéficiant/ayant bénéficié d'une ATU ou étant/ayant été en post-ATU – Mars 2020

Société	Produit	DCI	Indemnité maximale par UCD
ORPHAN EUROPE	ADAGEN 250 U/ml, solution injectable	pégademase bovine	5 731,900 €
ADVICENNE	ADV7103 24 mEq	citrate de potassium et bicarbonate de potassium	15,170 €
ADVICENNE	ADV7103 8mEq	citrate de potassium et bicarbonate de potassium	5,630 €
TAKEDA PHARMA A/S	ALUNBRIG 180mg, comprimé pelliculé	brigatinib	164,000 €
TAKEDA PHARMA A/S	ALUNBRIG 30mg, comprimé pelliculé	brigatinib	54,670 €
TAKEDA PHARMA A/S	ALUNBRIG 90mg, comprimé pelliculé	brigatinib	164,000 €
AMRING PHARMACEUTICALS	AMGLIDIA 6 mg/ml, suspension buvable	glibenclamide	7 500,000 €
AMRING PHARMACEUTICALS	AMGLIDIA 0,6 mg/ml, suspension buvable	glibenclamide	1 500,000 €
UCYCLYD PHARMA INC	AMMONUL 10%/10%, poudre et solvant pour solution injectable	sodium (benzoate) et sodium (phénylacétate)	2 500,000 €
PFIZER	ATGAM 50 mg/ml, solution injectable	immunoglobuline équine anti-thymocytes humains	562,000 €
H.A.C PHARMA	ATTENTIN 5 mg, comprimé	dexamphétamine	2,950 €
MERCK SANTE SAS	BAVENCIO® 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	avelumab	950,000 €
GSK	BELANTAMAB MAFODOTIN 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	belantamab mafodotin	- €
ONXEO SA	BELEODAQ 500mg, poudre pour solution pour perfusion	belinostat	665,000 €
PFIZER	BESPONSA® 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	inotuzumab ozogamicine	11 587,000 €
PIERRE FABRE	BINIMETINIB 15mg, comprimé	binimetinib	- €
SERB	BRETSCHNEIDER 1L, solution de cardioplogie	hydraté, Chlorhydrate d'histidine, Histidine, Tryptop	101,450 €
SERB	BRETSCHNEIDER 2L, solution de cardioplogie	hydraté, Chlorhydrate d'histidine, Histidine, Tryptop	192,500 €
BIOMARIN EUROPE LTD	BRINEURA® 150 mg solution pour perfusion	cerliponase alfa	23 076,930 €
MYR GMBH	BULEVIRTIDE 2 mg, poudre pour solution injectable	buleviride	384,950 €
SANOFI AVENTIS	CABLIVI 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable	caplacizumab	4 286,000 €
IPSEN	CABOMETYX® 20 mg, comprimé pelliculé	cabozantinib	203,000 €
IPSEN	CABOMETYX® 40 mg, comprimé pelliculé	cabozantinib	203,000 €
IPSEN	CABOMETYX® 60 mg, comprimé pelliculé	cabozantinib	203,000 €
VIIV	CABOTEGRAVIR 30 mg, comprimés	cabotegravir	- €
VIIV	CABOTEGRAVIR 400 mg/2 ml, suspension injectable	cabotegravir	- €
LEADIANT BIOSCIENCES LTD.	CHENODEOXYCHOLIC ACID LEADIANT® 250 mg, gélules	chenodeoxycholic acid	140,000 €
KYOWA KIRIN	CRYSVITA 10 mg, solution injectable	burossumab	3 348,000 €
KYOWA KIRIN	CRYSVITA 30 mg, solution injectable	burossumab	10 045,000 €
ORPHAN EUROPE	CYSTADROPS® 0,55%, collyre en solution	mercaptopamine (ou cystéamine)	994,580 €
BIOTEST PHARMA GMBH	CYTOTEST CP BIOTEST 100 U/ml, solution pour perfusion 10 ml	Immunglobulines humaines anti-CMV	196,000 €
BIOTEST PHARMA GMBH	CYTOTEST CP BIOTEST 100 U/ml, solution pour perfusion 50 ml	Immunglobulines humaines anti-CMV	950,400 €
JANSSEN CILAG	DARZALEX® 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion 20 ml	daratumumab	2 152,000 €
JANSSEN CILAG	DARZALEX® 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion 5 ml	daratumumab	538,000 €
GLAXOSMITHKLINE	DECTOVA 10 mg/ml, solution pour perfusion	zanamivir	31,770 €
SERB	DOCECAVIT 5MG/ML AMP2ML	hydroxocobalamine (acétate)	41,660 €
SANOFI AVENTIS	DUPIXENT® 300 mg, solution injectable en seringue préremplie	dupilumab	750,000 €
BENE - ARZNEIMITTEL - GMBH	ELMIRON® 100 mg, gélule	pentosane polysulfate sodique	5,556 €
PIERRE FABRE	ENCORAFENIB 50mg, gélule	encorafenib	- €
PIERRE FABRE	ENCORAFENIB 75mg, gélule	encorafenib	- €
NOVARTIS PHARMA SAS	ENTRESTO® 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés	sacubitril/valsartan	2,750 €
NOVARTIS PHARMA SAS	ENTRESTO® 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés	sacubitril/valsartan	2,750 €
NOVARTIS PHARMA SAS	ENTRESTO® 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés	sacubitril/valsartan	2,750 €
PFIZER PGM	EPANUTIN 30 mg/5 ml, suspension buvable	phénytoïne	- €
JANSSEN CILAG	ERLEADA 60mg, comprimé pelliculé	apalutamide	25,839 €
JANSSEN	ESKETAMINE JANSSEN 28 mg, solution pour pulvérisation nasale	esketamine	257,000 €
NOVARTIS EUROPHARM	FARYDAK® 10 mg, gélule	panobinostat	685,060 €
NOVARTIS EUROPHARM	FARYDAK® 15 mg, gélule	panobinostat	685,060 €
NOVARTIS EUROPHARM	FARYDAK® 20 mg, gélule	panobinostat	685,060 €
VIIV	FOSTEMSAVIR 600 mg, comprimé à libération prolongée	fostemavir	- €
CSL BEHRING GMBH	HAEMATE P 1000 IU, poudre et solvant pour solution injectable	1000 IU de FVIII / 2400 IU de VWF	950,000 €
ROCHE	HEMLIBRA 150mg/ml, solution pour perfusion	emicizumab	13 778,417 €
ROCHE	HEMLIBRA 30mg/1ml, solution pour perfusion	emicizumab	2 755,683 €
PFIZER PHARMA GMBH	HUMATIN 250 mg, gélule	paromomycine (sulfate)	0,760 €
LILLY FRANCE	HUMULIN R REGULAR U-500, solution injectable	Insuline humaine concentrée biosynthétique	191,410 €
PFIZER	IBRANCE® 100 mg, gélule	palbociclib	190,760 €
PFIZER	IBRANCE® 125 mg, gélule	palbociclib	190,760 €
PFIZER	IBRANCE® 75 mg, gélule	palbociclib	190,760 €
CELGENE FRANCE	IDHIFA 100 mg, gélule	enasidenib	966,670 €
SANTEN SAS	IKERVISA® 1 mg/ml, collyre en émulsion	ciclosporine	3,667 €
ASTRAZENECA	IMFINZI 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, 10ml	durvalumab	2 200,000 €
ASTRAZENECA	IMFINZI 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, 2,4ml	durvalumab	528,000 €
SHIRE	IMMUSEVEN 600 UI, poudre et solvant pour solution injectable	facteur VII de coagulation humain	792,000 €
CELGENE FRANCE	INREBIC 100mg, capsule	fedratinib	- €
ROCHE	IPATASERTIB	ipatasertib	- €
ALLIANCE PHARMACEUTICALS	IRENAT 300 mg/ml, solution buvable en gouttes	perchlorate de sodium	273,214 €
CELGENE FRANCE	ISTODAX 10 mg, poudre pour solution pour perfusion	romidepsin	1 895,000 €
RETROPHIN EUROPE LIMITED	KOLBAM® 50 mg, gélule	acide cholique	50,000 €
RETROPHIN EUROPE LIMITED	KOLBAM® 250 mg, gélule	acide cholique	175,000 €
NOVARTIS	KYMRIAH 1,2 x 10 <sup>6</sup> - 6 x 10 <sup>8</sup> cellules dispersion pour perfusion	tsagenlecleucel (CTL019)	320 000,000 €
AMGEN	KYPROLIS® 60 mg, poudre pour solution pour perfusion	carfilzomib	- €
CHIESI SA	LAMAZYM 10 mg, poudre pour solution pour perfusion	velmanase alfa	990,000 €
RECORDATI RARE DISEASE	LEDAGA 160 microgrammes/g gel (anciennement VALCHLOR®, gel pour application cutanée)	chlorméthine ou méchloréthamine	1 800,000 €
MYLAN MEDICAL	LEGALON-SIL 350 mg, poudre pour solution pour perfusion	silibinine	600,000 €
ELSYS BIOTECH	LEUKOTAC 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	inolimomab	440,000 €
SANOFI AVENTIS	LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion	cemiplimab	5 475,000 €
ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd	LIKOZAM® 1 mg/ml, suspension buvable	clobazam	80,000 €
WEST-WARD PHARMACEUTICALS	LORAZEPAM 4 mg/ml, solution injectable	lorazepam	- €
PFIZER	LORVIQUA 100 mg, comprimés pelliculés	lorlatinib	223,330 €
PFIZER	LORVIQUA 25 mg, comprimés pelliculés	lorlatinib	55,830 €
LABORATOIRE ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS	LUTATHERA® 370 MBq/mL, solution pour perfusion	lutetium (177Lu) oxodotreotide	16 000,000 €
NOVARTIS PHARMA SAS	LUXTURNA 5 x 10 <sup>12</sup> génomes de vecteur/mL, solution à diluer injectable	voretigène neparovéc	345 000,000 €
MYLAN MEDICAL	MARCOUMAR 3 mg, comprimé sécable	phenprocoumone	698,000 €
SHIRE	MARIBAVIR 200 mg, comprimé	maribavir	- €
ULTRAGENYX France	MEPSEVIL 2mg/ml, solution à diluer pour perfusion	vestronidase alpha	- €
TAKEDA PHARMA A/S	MNESIS 45 mg, comprimé	idebenone	79,000 €
GSK	MOLIBRESIB 20 mg, comprimé pelliculé	molibresib	- €
AEGERION PHARMACEUTICALS, INC.	MYALEPTA 11,3 mg, poudre pour solution injectable	métréleptin	1 940,000 €
PFIZER	MYLOTARG 5 mg, poudre pour solution pour perfusion	gemtuzumab ozogamicin	5 900,000 €
SANOFI AVENTIS	MYOCRISIN 20 mg/ml, solution injectable	sodium aurothiomalate	245,990 €
SANOFI AVENTIS	MYOCRISIN 100 mg/ml, solution injectable	sodium aurothiomalate	311,690 €

INDIVIOR UK Limited	NALSCUE® 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose	chlorhydrate de naloxone anhydre	17,500 €
LABORATOIRE INRESA	NATRIUMTHIOSULFAT 10 %, solution injectable	thiosulfate de sodium	53,000 €
LABORATOIRE INRESA	NATRIUMTHIOSULFAT 25 %, solution injectable	thiosulfate de sodium	57,000 €
CELL THERAPIES RESEARCH AND SERVICES	NEOFORDEX® 40 mg comprimés	dexaméthasone	20,000 €
PFIZER INC	NEURONTIN 250 mg/ 5ml, solution buvable	gabapentine	- €
TAKEDA PHARMA A/S	NINLARO® 3 mg, gélule	ixazomib	- €
TAKEDA PHARMA A/S	NINLARO® 4 mg, gélule	ixazomib	- €
MARTINDALE PHARMACEUTICALS LIMITED	NOYADA 25 mg/5 ml, solution buvable	captopril	148,850 €
MARTINDALE PHARMACEUTICALS LIMITED	NOYADA 5 mg/5 ml, solution buvable	captopril	134,450 €
GLAXOSMITHKLINE	NUCALA® 100 mg, poudre pour solution injectable	mépolizumab	1 005,860 €
INTERCEPT PHARMA LTD	OCALIVA® 5 mg, comprimé	acide obéticholique	116,438 €
ROCHE	OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion	ocrelizumab	6 250,000 €
ALNYLAM France	ONPATTRO 2mg/ml, solution pour injection	palisiran	8 529,410 €
VERTEX PHARMACEUTICALS	ORKAMB® 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé	lumacaftor/ivacaftor	116,020 €
LABORATOIRES INRESA	OSPOLOT 200 mg, comprimé sécable	sulfame	3,600 €
LABORATOIRES INRESA	OSPOLOT 50 mg, comprimé	sulfame	1,280 €
DOMPE FARMACEUTICI S.P.A.	OXERVATE® 20µg/ml, collyre en solution	cénégemine	- €
PHERECYDES PHARMA	P. AERUGINOSA, PHAGE COCKTAIL PP1131, solution pour application cutanée	P. aeruginosa, phage cocktail PP1131	5 000,000 €
LABORATOIRES INRESA	PETINIMID 250 mg, gélule	éthosuximide	0,840 €
DAICHI SANKYO	PEXIDARTINIB 200 mg, gélule	pexidartinib	- €
ROCHE	POLATUZUMAB VEDOTIN 140mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	polatuzumab vedotin	- €
ROCHE	POLATUZUMAB VEDOTIN 140mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	polatuzumab	- €
KYOWA KIRIN	POTELIGEO 4 mg/ml, solution pour perfusion	mogamulizumab	1 464,000 €
MSD	PREVYMIS 240 mg, comprimé pelliculé	létermovir	166,080 €
MSD	PREVYMIS 480 mg, comprimé pelliculé	létermovir	332,160 €
SANOFI AVENTIS	PRIMAQUINE SANOFI 15 mg, comprimé pelliculé	primaquine	15,000 €
SANOFI AVENTIS	PRIMAQUINE SANOFI 15MG	primaquine phosphate	0,900 €
LUCANE PHARMA	PROHIPPUR 750 mg/g, granules	benzoate de sodium	525,000 €
MEDDAY	QIZENDAY 100 mg, gélule	biotine	20,000 €
SANTHERA Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH	RAXONE® 150 mg comprimés pelliculés	idébénone.	36,667 €
AMGEN EUROPE BV	REPATHA® 140 mg, solution injectable en stylo prérempli	évolocumab	- €
ALLERGAN	RESTASIS 0,05%, collyre en solution	ciclosporine	2,200 €
LEADIANT BIOSCIENCES	REVCOVI, solution injectable	Elapegadémase-lvr recombinante	7 500,000 €
BELLICUM PHARMA LIMITED	RIMIDUCID 10 mg/2 ml, solution injectable	rimiducid	- €
BELLICUM PHARMA LIMITED	RIVO-CELL, solution injectable	rivogenceleucel	348 000,000 €
NOVARTIS PHARMA SAS	RYDAPT® 25 mg, capsule molle	midostaurine	124,107 €
SANOFI AVENTIS	SARCLISA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, flacon 25ml	isatuximab	- €
SANOFI AVENTIS	SARCLISA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, flacon 5ml	isatuximab	- €
NOVARTIS PHARMA SA	SIRDALUD 4 mg, comprimé sécable	tizanidine	0,330 €
BIOGEN IDEC LTD	SPINRAZA® 12 mg solution injectable	nusinersen	83 328,000 €
LILLY FRANCE	STRATTERA 10mg, comprimé	atomoxetine	10,000 €
LILLY FRANCE	STRATTERA 18mg, comprimé	atomoxetine	10,000 €
LILLY FRANCE	STRATTERA 25mg, comprimé	atomoxetine	7,500 €
LILLY FRANCE	STRATTERA 40mg, comprimé	atomoxetine	7,500 €
LILLY FRANCE	STRATTERA 60mg, comprimé	atomoxetine	7,500 €
JAZZ PHARMACEUTICALS	SUNOSI 150 mg, comprimé pelliculé	chlorhydrate de solriamféto	12,000 €
JAZZ PHARMACEUTICALS	SUNOSI 75 mg, comprimé pelliculé	chlorhydrate de solriamféto	12,000 €
ASTRAZENECA	TAGRISSO® 40 mg, comprimé pelliculé	osimertinib	224,967 €
ASTRAZENECA	TAGRISSO® 80 mg, comprimé pelliculé	osimertinib	224,967 €
SHIRE	TAKHZYRO 300 mg/2 ml, solution injectable	lanadelumab	14 166,670 €
PFIZER PHARMA GMBH	TALZENNA 0,25 mg, gélule	talazoparib	67,770 €
PFIZER PHARMA GMBH	TALZENNA 1 mg, gélule	talazoparib	203,330 €
ROCHE SAS	TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion	atezolizumab	2 447,270 €
ROCHE SAS	TECENTRIQ® 1200 mg, solution à diluer pour perfusion	atezolizumab	4 157,044 €
AKCEA THERAPEUTICS France	TEGSEDI 284 mg/1,5 mL, solution injectable en seringue préremplie	inotersen	8 091,350 €
ALFA WASSERMANN PHARMA	TIXTAR® 550 mg, comprimé pelliculé	rifaximine	5,250 €
CONTINENTAL PHARMA INC.	TRAZOLAN 100 mg, comprimé pelliculé	trazodone (chlorhydrate)	0,179 €
VERTEX PHARMACEUTICALS	TRIKAFTA, comprimé	Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor	- €
INRESA	TROGARZO 200 mg/1,33 ml, solution injectable	ibalizumab	1 000,000 €
ACTELION	UPTRAVI® 1 000 microgrammes, comprimé pelliculé	sélexipag	66,670 €
ACTELION	UPTRAVI® 1 400 microgrammes, comprimé pelliculé	sélexipag	66,670 €
ACTELION	UPTRAVI® 1 600 microgrammes, comprimé pelliculé	sélexipag	66,670 €
ACTELION	UPTRAVI® 200 microgrammes, comprimé pelliculé	sélexipag	66,670 €
ACTELION	UPTRAVI® 400 microgrammes, comprimé pelliculé	sélexipag	66,670 €
ACTELION	UPTRAVI® 600 microgrammes, comprimé pelliculé	sélexipag	66,670 €
ACTELION	UPTRAVI® 800 microgrammes, comprimé pelliculé	sélexipag	66,670 €
ACTELION	UPTRAVI®1 200 microgrammes, comprimé pelliculé+A105	sélexipag	66,670 €
LABORATOIRES INRESA	URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable	acide ursodésoxycholique	56,000 €
DAICHI SANKYO	VANFLYTA 20 mg, comprimé	quizartinib	- €
DAICHI SANKYO	VANFLYTA 30 mg, comprimé	quizartinib	- €
BIOTEST PHARMA GMBH	VARITECT CP 25 UI/ml, solution injectable 20 ml	immunoglobuline humaine VZV	550,000 €
BIOTEST PHARMA GMBH	VARITECT CP 25 UI/ml, solution injectable 5 ml	immunoglobuline humaine VZV	150,000 €
BIOTEST PHARMA GMBH	VARITECT CP 25 UI/ml, solution injectable 50 ml	immunoglobuline humaine VZV	1 250,000 €
ABBVIE	VENCLYXTO 50 mg, comprimé pelliculé	vénetoclax	27,770 €
ABBVIE	VENCLYXTO® 10 mg, comprimé pelliculé	vénetoclax	5,554 €
ABBVIE	VENCLYXTO® 100mg, comprimé pelliculé :	vénetoclax	55,540 €
GSK	VENTOLIN 2 mg, comprimé	salbutamol	- €
GSK	VENTOLIN 2 mg/5 ml, sirop	salbutamol	- €
MYLAN MEDICAL	VIRAZOLE 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	ribavirine	4 909,572 €
BAYER HEALTHCARE SAS	VITRAKVI 25 mg, gélule	larotrectinib	70,980 €
BAYER HEALTHCARE SAS	VITRAKVI 100 mg, gélule	larotrectinib	283,930 €
BAYER HEALTHCARE SAS	VITRAKVI 20 mg/ml, solution buvable	larotrectinib	5 678,580 €
SHIRE	VONVENDI 1300 UI, poudre et solvant pour solution injectable	vonicoq alfa	1 521,000 €
SHIRE	VONVENDI 650 UI, poudre et solvant pour solution injectable	vonicoq alfa	760,500 €
JAZZ PHARMACEUTICALS	VYXEOS 44 mg/100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	daunorubicine, cytarabine	6 300,000 €
AKCEA THERAPEUTICS France	WAYLIVRA 285mg, solution pour injection en seringue pré-remplie	volanesorsen	16 500,000 €
SHIRE	XIIDRA 5%, collyre en solution	lifitegrast	- €
ASTELLAS	XOSPATA 40 mg, comprimé pelliculé	gilteritinib	220,238 €
GILEAD	YESCARTA, 1 x 106 - 2 x 106 cellules/ kg dispersion pour perfusion	axicabtagene ciloleucel	350 000,000 €
GSK	ZEJULA 100 mg, gélule	niraparib	103,571 €
PFIZER PHARMA GMBH	ZELDOX 40 mg, gélule	ziprasidone (chlorhydrate monohydrate)	4,110 €
AVEXIS INC	ZOLGENSMA 2*10 <sup>13</sup> , solution pour perfusion	onasemnogene abeparvovec	1 945 000,000 €
MSD	ZOLINZA 100 mg, gélule	vorinostat	50,000 €

Annexe 8 : Demande d'agrément d'une association d'usagers du système de santé



## Demande d'agrément d'une association d'usagers du système de santé



**Vous êtes**  une association  une union d'associations

Code de la santé publique : art. L.1114-1 et R. 1114-1 à 17

Arrêté n° 21 du 17/01/2006 publié au J.O. du 01/02/2006

**Fiche A**

**Le dossier de demande d'agrément est composé de ce formulaire et des pièces devant l'accompagner listées en page 4.**  
 Pour les unions d'associations, le dossier sera complété par une Fiche B pour chaque association affiliée à l'union, dûment renseignée.  
 Ce dossier sera adressé en **3 exemplaires et en envoi recommandé** :  
 - pour un agrément national, au Ministre chargé de la santé - Direction générale de la santé (DGS)  
 - pour un agrément régional, au directeur général de l'Agence Régionale de la Santé (ARS)  
 L'autorité administrative compétente dispose d'un délai de 6 mois pour prendre une décision et la notifier.

Si cette demande n'est pas votre première demande, indiquez ci-dessous le(s) numéro(s) d'agrément que vous auriez déjà obtenu(s)

► **L'association ou l'union ci-dessous :**

Nom de l'association ou de l'union et sigle (le cas échéant)		N° SIRET (s'il existe)	
Date de création :			
Personne à contacter : Nom et N° téléphone		Tél.	
Adresse du siège social (ou cachet)		Téléphone	
		Fax	
Code postal et Commune		Adresse du site Internet (s'il existe)	
Adresse e-mail			

L'association ou l'union a-t-elle été reconnue d'utilité publique ?  OUI  NON

Combien d'assemblées générales avez-vous tenu ces 3 dernières années ?  Nombre de membres cotisants

Avez-vous participé à des instances en tant que représentante des usagers ces 3 dernières années ? OUI  NON

Principales sources de financement  Cotisations  Subventions publiques  Dons et legs  Financements privés

Région où l'association ou l'union demande un agrément						
Nombre de cotisants dans la région où l'agrément est demandé						

►  sollicite un agrément régional    ►  sollicite un agrément national

pour un agrément régional, mentionnez la région concernée

Si une demande a été présentée dans d'autres régions, précisez lesquelles

**1 Citez les principales actions que vous avez menées ces 3 dernières années concernant :**

- 1.1 La promotion des droits des personnes malades et des usagers du système de santé
- 1.2 La prévention, l'aide et le soutien
- 1.3 La formation (indiquez le nombre de sessions et de participants par session)
- 1.4 L'information

Objectifs	Types d'actions menées	Publics visés

Objectifs	Types d'actions menées	Publics visés

(le cas échéant continuez sur une feuille portant le nom de l'association et la mention : Fiche A p. 3/4)

**2 Citez les principales actions que vous avez menées ces 3 dernières années concernant :**

2.1 La participation à l'élaboration des politiques de santé publique

2.2 La représentation des usagers du système de santé dans les instances hospitalières ou de santé publique

Thèmes	Types de participation



## **IMPORTANT**

### ***Imprimez cette page pour suivre les instructions***

Pour renseigner ce formulaire à l'écran :

**1** - Enfoncez la touche **TAB** : vous pourrez avec cette touche descendre d'une zone de remplissage à la suivante. Vous passerez aussi dans les cases à cocher, que vous pourrez cocher avec la touche **ENTRÉE**.

**2** - Pour remonter d'une zone à l'autre : **MAJ+TAB**.

**3** - Vous pouvez également **cliquer** directement dans les zones à renseigner et dans les cases à cocher choisies.

**4** - Pour **décocher** une case non obligatoire : cliquer dans la case ou appuyer sur la touche **ENTRÉE**.

**5** - Afin de n'oublier aucune réponse **obligatoire**, cliquez sur le bouton **VALIDER** (en bas de la page 4) qui affichera les zones non renseignées.

**6** - Lorsque vous imprimerez, **décochez** dans la fenêtre **IMPRIMER** la case "Commentaires" ou "Annotations".

**7** - N'oubliez pas la **SIGNATURE** (à la main) dans la zone prévue.

**8** - En bas de la page 4, un bouton **EFFACER TOUT** vous permet de vider les zones de leurs données et de retrouver un formulaire vierge.

Annexe 9 : Extrait de la Base Transparence Santé – Avantages perçues par les associations usager de santé – Semestre 1 2019

## Résultats des déclarations par interrogation avancée

Afficher les Avantages

Afficher les Conventions

Afficher les Rémunérations

505 Avantage(s) correspondant à votre recherche.

Entreprise▲	Type de bénéficiaires	Bénéficiaire	Date	Nature	Montant	
<a href="#">LEO Pharma A/S</a>	Association usager de santé	<a href="#">EURORDIS (EUROPEAN ORGANISATION FOR RARE DISEASES)</a>	30/05/2019	DONS DE FONCTIONNEMENT	10 000 €	<a href="#">Détail</a>
<a href="#">ABBOTT FRANCE</a>	Association usager de santé	<a href="#">AIDE AUX JEUNES DIABETIQUES</a>	12/04/2019	Dons de matériel	23 924 €	<a href="#">Détail</a>
<a href="#">ABBOTT FRANCE</a>	Association usager de santé	<a href="#">AIDE AUX JEUNES DIABETIQUES</a>	15/06/2019	Dons de matériel	37 039 €	<a href="#">Détail</a>
<a href="#">ABBOTT FRANCE</a>	Association usager de santé	<a href="#">ASSOCIATION DIABETE ET PLONGEE</a>	03/04/2019	Dons de fonctionnement	8 000 €	<a href="#">Détail</a>
<a href="#">ABBOTT FRANCE</a>	Association usager de santé	<a href="#">LA MAISON DU DIABETE</a>	16/01/2019	Dons de matériel	27 217 €	<a href="#">Détail</a>
<a href="#">ABBOTT FRANCE</a>	Association usager de santé	<a href="#">LIDER DIABETE</a>	16/01/2019	Dons de matériel	28 317 €	<a href="#">Détail</a>
<a href="#">ABBOTT FRANCE</a>	Association usager de santé	<a href="#">TYPE 1 RUNNING TEAM</a>	15/03/2019	Dons de fonctionnement	8 000 €	<a href="#">Détail</a>
<a href="#">ABBOTT FRANCE</a>	Association usager de santé	<a href="#">UNION SPORT &amp; DIABETE</a>	29/01/2019	Dons de fonctionnement	2 500 €	<a href="#">Détail</a>
<a href="#">ABBOTT FRANCE</a>	Association usager de santé	<a href="#">WORLD DIABETES TOUR</a>	14/03/2019	Dons de fonctionnement	8 000 €	<a href="#">Détail</a>
<a href="#">ABBOTT FRANCE</a>	Association usager de santé	<a href="#">WORLD DIABETES TOUR</a>	14/03/2019	Dons de fonctionnement	8 000 €	<a href="#">Détail</a>
<a href="#">Abbvie</a>	Association usager de santé	<a href="#">AFA</a>	07/01/2019	AUTRE : [DONS]	30 000 €	<a href="#">Détail</a>

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbations aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon est engagée dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et des encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**Inès POURADIER DUTEIL**

Le dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation et ses évolutions face aux attentes des patients

Th. D. Pharm. Lyon 1. 2020. 137p.

**RESUMÉ**

Cette thèse dresse un bilan du dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation actuel. Ce système est propre à la France et a été initié en 1994. Il figure sans doute parmi les dispositifs d'usage compassionnel les plus performants d'Europe.

Ce système vise à accélérer la mise à disposition des nouveaux traitements pour les patients en situation d'impasse thérapeutique et constitue un statut dérogatoire et temporaire à l'autorisation de mise sur le marché. S'il comporte un réel intérêt pour les patients, sa soutenabilité financière et sa complexité constituent aussi des limites non négligeables. Dans ce travail, deux membres d'associations de patients ont aussi pu exprimer leur position et leurs attentes vis-à-vis du dispositif.

Cette thèse constitue une base solide pour appréhender les changements qui se profilent dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 2021. Cette dernière vise à rendre plus lisible l'accès anticipé aux nouvelles thérapies en se fondant sur deux voies distinctes : l'accès compassionnel et l'accès précoce.

La refonte du système d'autorisation temporaire d'utilisation comporte de nombreux défis : alléger le dispositif tout en renforçant son efficacité, sa soutenabilité financière et en laissant davantage de place aux associations de patients et plus largement aux patients.

**MOT CLÉS**

Autorisation temporaire d'utilisation  
Associations de patients  
Démocratie sanitaire  
Accès précoce  
Accès compassionnel.

**JURY**

Madame SIRANYAN Valérie, Présidente et Directrice, Professeure universitaire  
Monsieur LOCHER François, Professeur émérite  
Madame LECUELLE Caroline, Docteur en pharmacie  
Madame SEPOT-BOUCHERIT Lola, Docteur en pharmacie

**DATE DE SOUTENANCE :**

Vendredi 5 mars 2021

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

5 place Antonin Poncet – 69002 LYON