



HAL
open science

10 ans d'ATU nominative à l'Institut Paoli-Calmettes : évaluation du bénéfice-risque de l'accès précoce aux molécules innovantes en cancérologie

Karim Rousseau

► To cite this version:

Karim Rousseau. 10 ans d'ATU nominative à l'Institut Paoli-Calmettes : évaluation du bénéfice-risque de l'accès précoce aux molécules innovantes en cancérologie. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02300912

HAL Id: dumas-02300912

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02300912>

Submitted on 30 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE
HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 20 septembre 2019

Par M. ROUSSEAU Karim
Né le 21/02/1992

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

----oOo----

**10 ans d'ATU nominative à l'Institut Paoli-Calmettes :
Evaluation du bénéfice-risque de l'accès précoce aux
molécules innovantes en cancérologie**

----oOo----

JURY :

Président : Pr HONORE Stéphane

Membres : Dr FOUGEREAU Emmanuelle

Dr GALLIANO Sylvie

Dr LEGUELINEL Géraldine

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

| | |
|---|---|
| <i>Doyen :</i> | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE |
| <i>Vice-Doyens :</i> | M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT |
| <i>Chargés de Mission :</i> | Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI |
| <i>Conseiller du Doyen :</i> | M. Patrice VANELLE |
| <i>Doyens honoraires :</i> | M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE |
| <i>Professeurs émérites :</i> | M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL |
| <i>Professeurs honoraires :</i> | M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI |
| <i>Chef des Services Administratifs :</i> | Mme Florence GAUREL |
| <i>Chef de Cabinet :</i> | Mme Aurélie BELENGUER |
| <i>Responsable de la Scolarité :</i> | Mme Nathalie BESNARD |

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

| | |
|--|---------------------------------------|
| BIOPHYSIQUE | M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC |
| GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE | M. Christophe DUBOIS |
| PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE | M. Philippe PICCERELLE |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|---|
| BIOPHYSIQUE | M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO |
| GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE | M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL |
| PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE | M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI |
| NUTRITION ET DIETETIQUE | M. Léopold TCHIAKPE |

A.H.U.

| | |
|---------------------|-------------------|
| THERAPIE CELLULAIRE | M. Jérémy MAGALON |
|---------------------|-------------------|

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

| | |
|---------|-----------------------|
| ANGLAIS | Mme Angélique GOODWIN |
|---------|-----------------------|

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

| | |
|--|--|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | M. Philippe CHARPIOT |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | M. Jean-Paul BORG |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN |
| MICROBIOLOGIE | M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE |
| MICROBIOLOGIE | Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne-Catherine LOUHMEAU |

A.H.U.

| | |
|----------------------------|------------------|
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | M. Maxime LOYENS |
|----------------------------|------------------|

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

| | |
|--|--|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine BADENS |
| CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Philippe GALLICE |
| CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE | M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE | M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE | |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE | M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE | M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN |

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

| | |
|--|----------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Anne-Marie PENET-LOREC |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Cyril PUJOL |
| DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE | M. Marc LAMBERT |
| GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC | Mme Félicia FERRERA |

A.H.U.

| | |
|--|-------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | M. Mathieu CERINO |
|--|-------------------|

ATER

| | |
|----------------------|-------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE | M. Charles DESMACHELIER |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Fanny MATHIAS |

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

| | |
|--------------------------------|---|
| PHARMACIE CLINIQUE | Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ |
| PHARMACODYNAMIE | M. Benjamin GUILLET |
| TOXICOLOGIE GENERALE | M. Bruno LACARELLE |
| TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT | Mme Frédérique GRIMALDI |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|---|
| PHARMACODYNAMIE | M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE |
| PHYSIOLOGIE | Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL |
| TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA |
| TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE | M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE |

A.H.U.

| | |
|--------------------|---------------------|
| PHARMACIE CLINIQUE | M. Florian CORREARD |
| PHARMACOCINETIQUE | Mme Nadège NEANT |

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier M.

Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien

attaché Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

A vous, Professeur Stéphane HONORE, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A vous, Docteur Emmanuelle FOUGEREAU, je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec vous sur ce sujet et de m'avoir accompagné tout au long de ce travail. J'ai apprécié tous les échanges d'idées que nous avons eu qui m'ont poussé à m'améliorer.

A vous Docteur Sylvie GALLIANO, je vous remercie pour votre accueil au centre hospitalier de Manosque, pour vos conseils bienveillants, et pour m'avoir fait l'honneur de siéger à ce jury.

A vous, Docteur Géraldine LEGUELINEL, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je remercie tous mes professeurs pour leur patience et leur pédagogie.

A ma mère, qui se bat tous les jours et qui donne le meilleur d'elle-même pour mes frères et sœurs. Je t'aime maman

A mes frères et ma sœur, je vous aime.

A mes tantes je vous aime.

A mes très chers amis de longues dates, Fabien, Antony, Morgane. J'espère garder ce lien qui nous unit et qui me rend heureux.

A celui qui me comble de bonheur. Je t'aime.

**« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES. CES
OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À
LEURS AUTEURS »**

Sommaire

| | |
|--|----|
| Remerciements | 8 |
| Liste des abréviations | 12 |
| Liste des illustrations | 14 |
| Liste des tableaux | 14 |
| Introduction..... | 16 |
| I. Parcours du médicament : de l'obtention de l'AMM à sa commercialisation | 18 |
| 1. Obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché..... | 18 |
| 2. Evaluation et fixation du prix | 22 |
| II. Le dispositif ATU | 25 |
| 1. Généralités | 25 |
| 2. L'accès précoce : un encadrement européen | 27 |
| 3. ATU nominative : de la prescription à la délivrance..... | 29 |
| a. Transmission par fax..... | 29 |
| b. Informatisation du traitement des ATU. | 30 |
| c. Le référentiel des ATU nominatives | 31 |
| d. Dispositif post ATU : Etat transitoire..... | 31 |
| 4. Financement des ATU/post ATU et remboursement..... | 33 |
| a. Loi de financement de la sécurité sociale | 33 |
| b. Les extensions d'indications en accès précoce et l'accès direct en post ATU | 34 |
| III. Evaluation à l'IPC des patients sous ATU | 36 |
| 1. Recueil de données | 36 |
| a. Méthodologie..... | 36 |
| b. Les données administratives | 37 |
| c. Les critères d'efficacité..... | 38 |
| d. Les critères de tolérance | 40 |
| e. La balance bénéfique-risque | 41 |
| 2. Résultats..... | 43 |
| a. Données administratives..... | 43 |
| b. Données d'efficacité..... | 59 |
| c. Données de tolérance | 74 |
| d. Balance bénéfice-risque | 81 |
| Discussion : | 94 |

| | |
|--------------------|----|
| Conclusion | 96 |
| Bibliographie..... | 97 |

Liste des abréviations

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATU : Autorisation Temporaire Utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire Utilisation de cohorte

ATUn : Autorisation Temporaire Utilisation nominative

CEESP : Commission Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CMA : Conditional Marketing Autorisation

CMV : Cytomégalovirus

CPS : Carte Professionnelle de Santé

CTD : Common Technical Document

EMA : Agence Européenne du Médicament

ePMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

FDA : Food and Drug Administration

FFIP : Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique

FLT3 : Fms-Like Tyrosine kinase 3

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

HM : Hôpital Manager

ICH : International Conference of Harmonization

IPC : Institut Paoli-Calmettes

IrRC : Immunorelated Response Criteria

ITK : Inhibiteur Tyrosine Kinase

LAL : Leucémie aigüe lymphoïde

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

MERRI : Mission Enseignement Recherche Référence et Innovation

MHRA : Medecines ans Healthcare Products Regulatory Agency

MRP : Procédure de Reconnaissance Mutuelle

NICE : National Institute for health and Care Excellence

PFS : Progression Free Survival

PGR : Plan Gestion de Risque

PUI : Pharmacie à Usage intérieur

PUT : Protocole Utilisation Temporaire

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RCP : Résumé des Caractéristiques du produits

SG : Survie globale

SSP : Survie Sans Progression

SIDA : Syndrome Immunodéficience Acquise

SMR : Service Médical Rendu

TTT : Traitement

UCD : Unité Commune de Dispensation

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Liste des illustrations

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Les 5 modules du CTD | 19 |
| Figure 2 : Les différentes procédures d'obtention d'AMM en Europe | 21 |
| Figure 3 : Détermination du prix et du taux de remboursement..... | 24 |
| Figure 4 : Délai initiation de traitement | 44 |
| Figure 5 : Répartition détaillée des octrois des molécules par année | 46 |
| Figure 6 : Evolution sur 10 ans des octrois d'ATU nominatives par molécule | 47 |
| Figure 7 : Détails des ASMR obtenues par molécule..... | 53 |
| Figure 8 : Part des patients traités selon évaluation de leur indication par la HAS. | 54 |
| Figure 9 : Distribution des patients par molécule et selon état de survie à la date de fin de l'étude .. | 56 |
| Figure 10 : Age médian des patients par molécule versus étude de référence par molécule..... | 57 |
| Figure 11 : Nombre médian de lignes de traitement antérieures des patients par molécule..... | 58 |
| Figure 12 : Répartition des patients selon la réponse objective obtenue | 59 |
| Figure 13 : Délai et durée de réponse des patients répondeurs..... | 67 |
| Figure 14 : Médiane de survie sans progression selon Kaplan-Meier..... | 68 |
| Figure 15 : Médiane de survie globale par molécule selon Kaplan-Meier | 71 |
| Figure 16 : Motifs d'arrêt des traitements par molécule | 74 |
| Figure 17 : Principales toxicités conduisant à un arrêt des traitements..... | 75 |
| Figure 18 : Analyse des réponses obtenues chez des patients en progression | 76 |
| Figure 19 : Analyse des réhospitalisations et passages en réanimation par molécule | 78 |
| Figure 20 : Taux de réhospitalisation | 80 |
| Figure 21 : Proportion de patients selon rapport bénéfice-risque par molécule | 92 |
| Figure 22 : Balance bénéfice-risque des patients (toutes molécules confondues)..... | 93 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Méthodologie de l'évaluation de la balance bénéfice-risque | 42 |
| Tableau 2 : Indications des patients et devenir des molécules..... | 52 |
| Tableau 3 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par bendamustine..... | 60 |
| Tableau 4 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par brentuximab vedotin..... | 61 |
| Tableau 5 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par ruxolitinib | 62 |
| Tableau 6 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par ponatinib | 63 |
| Tableau 7 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par nivolumab..... | 63 |
| Tableau 8 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par osimertinib | 64 |
| Tableau 9 : : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par avelumab | 64 |
| Tableau 10 : : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par blinatumomab | 65 |

| | |
|--|----|
| Tableau 11 : : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par inotuzumab ozogamicine | 65 |
| Tableau 12 : Comparaison des médianes de survie sans progression dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par carfilzomib..... | 69 |
| Tableau 13 : Comparaison des médianes de survie sans progression dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par crizotinib..... | 70 |
| Tableau 14 : Comparaison des médianes de survie sans progression dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par évérolimus..... | 70 |
| Tableau 15 : Comparaison des médianes de survie globale de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par azacitidine..... | 72 |
| Tableau 16 : Comparaison des médianes de survie globale de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par atezolizumab..... | 73 |
| Tableau 17 : Effets indésirables conduisant à une réhospitalisation..... | 79 |
| Tableau 18 : Données récapitulatives d'efficacité et de tolérance des patients traités par une molécule innovante..... | 91 |

Introduction

Le médicament est défini par le code de la santé publique comme étant une « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Le développement d'un médicament est composé de nombreuses étapes indispensables à sa commercialisation. Ces phases de développement permettent de gagner progressivement en sécurité et en efficacité. La recherche fondamentale est la première étape du développement d'un médicament et consiste à identifier une cible permettant de restaurer les fonctions physiologiques de l'organisme. Le candidat médicament est ensuite testé sur des modèles cellulaires ou animaux durant les études précliniques afin principalement d'obtenir des données de toxicologie, de pharmacocinétique et de pharmacodynamie. Si ces données démontrent une efficacité et une innocuité, alors une administration chez l'Homme peut être envisagée sur autorisation des autorités compétentes, et dans le cadre d'essais cliniques. Au cours de ces essais, des données de pharmacocinétique, de tolérance et d'efficacité sont recueillies afin de déterminer la dose optimale et d'établir le schéma d'administration chez l'Homme. Le promoteur de l'essai peut déposer ensuite son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché en passant par une procédure nationale ou des procédures européennes. Enfin, la Commission de Transparence se charge de rendre son avis concernant le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu du médicament. Le prix du médicament est ensuite déterminé par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). En moyenne 15 ans sont nécessaires afin de développer un médicament. (1)

Dans le domaine de la cancérologie, le retard de prise en charge peut être délétère pour la santé du patient. Afin de pallier la nécessité de mettre à disposition plus précocement le médicament, la France permet son accès avant sa commercialisation et avant même d'obtenir son autorisation de mise sur le marché via le dispositif d'autorisation temporaire utilisation (ATU) nominative. Les données de tolérance et d'efficacité fournies par les essais cliniques présume d'un rapport bénéfice-risque favorable néanmoins le recul sur ces molécules est très faible.

A l'Institut Paoli-Calmettes, nous avons analysé de manière rétrospective, les dossiers des patients traités par une ATU nominative dans le domaine de l'oncohématologie. La période d'inclusion des patients s'étend sur 10 ans de janvier 2008 au 31 décembre 2017. L'évaluation porte principalement sur des données d'efficacité et de tolérance. L'efficacité est estimée dans cette étude par le pourcentage de réponse global, les durées médianes de réponses, et les médianes de survie globale. La tolérance est estimée principalement par le pourcentage d'arrêt de traitement pour toxicité, et le pourcentage de réhospitalisation. Cette analyse met en exergue la pluralité des réponses et des tolérances possibles entre chaque molécule en ATU mais aussi entre chaque patient pour une même molécule.

Quelle est la balance bénéfico-risque d'un patient traité par ATU nominative à l'Institut Paoli-Calmettes ?

I. Parcours du médicament : de l'obtention de l'AMM à sa commercialisation

Le développement d'un médicament est un processus qui prend en moyenne 15 ans avant qu'il puisse être commercialisé et mis à disposition des patients (1). Durant les études cliniques, des données d'efficacité et de tolérance sont recueillies sur les patients. Le rapport bénéfice-risque se précise au cours des essais. A ce stade, le médicament n'est accessible qu'au patient inclus dans les essais cliniques et qui entrent dans les critères d'inclusion de l'étude.

Nous allons détailler les 2 dernières étapes du développement du médicament avant sa commercialisation. Ces deux étapes limitent l'accès du médicament aux patients.

1. Obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché doit être déposé par l'industriel afin pour pouvoir commercialiser un médicament.

Le dossier d'AMM est constitué sous le format CTD (Common Technical Document) qui contient 5 modules. Le dossier est harmonisé au niveau international par ICH (International Conference of Harmonization). Cette harmonisation est commune avec l'Europe via l'EMA (Agence européenne du médicament), les Etats-Unis via la FDA (Food and Drug Administration) et le Japon via le ministère de la santé, du travail et du bien-être. Ce format permet de faciliter le traitement des dépôts d'AMM à l'international (2) (3)

- Le module 1 correspond au module administratif et comprend la notice, le RCP, l'étiquetage, l'évaluation du risque environnementale, éventuellement le plan gestion de risque (PGR). Il s'agit du seul module non harmonisé car le contenu diffère d'un pays à l'autre.
- Le module 2 comprend le résumé des modules 3,4 et 5
- Le module 3 qualité comprend toutes les données concernant les processus de fabrication du médicament, la matière première, le produit fini, et les contrôles qualités mis en place.
- Le module 4 sécurité comprend toutes les études précliniques : pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques
- Le module 5 efficacité rassemble toutes les études cliniques.

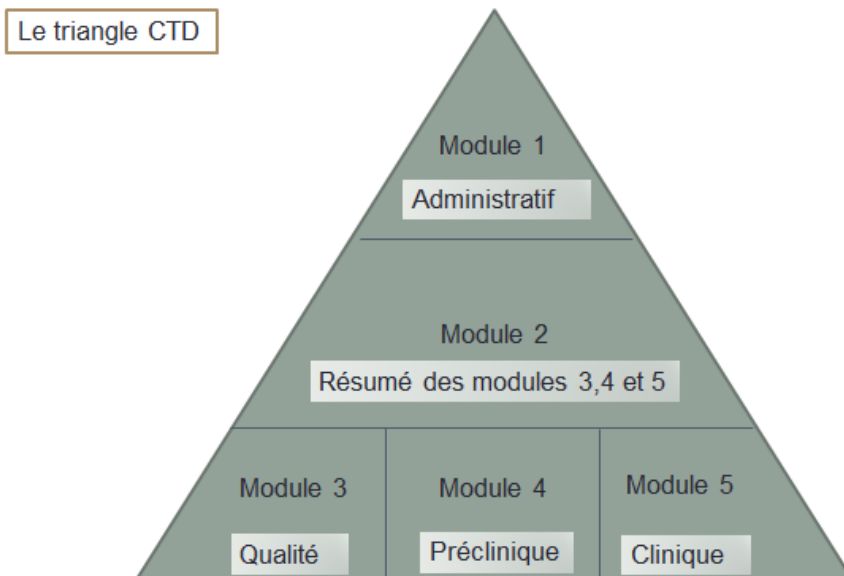


Figure 1 : Les 5 modules du CTD

Le dépôt du dossier d'AMM sous ce format harmonisé permet la commercialisation du médicament dans un ou plusieurs Etats membres selon la procédure utilisée.

❖ Procédure nationale

En France, cette procédure est très peu utilisée et se limite au renouvellement des AMM historiquement délivrées au niveau national. Elle ne permet d'avoir l'AMM que dans un seul pays européen. Le délai d'octroi de l'AMM est d'environ 12 mois en moyenne après l'enregistrement. (10)

Après évaluation du dossier d'AMM, 3 commissions consultatives de l'ANSM sont chargées d'éclairer le directeur général afin d'apporter une réponse à la demande d'AMM. A l'issue de cette évaluation, 3 réponses sont possibles :

- Avis favorable,
- Demande d'informations complémentaires
- Avis non favorable

L'AMM est réévaluée en prenant compte du rapport bénéfice-risque sur le bilan des 5 ans après l'AMM initiale nationale : il s'agit du renouvellement quinquennal. A l'issue du renouvellement, sauf données de pharmacovigilance contraires, l'AMM est définitif.

Il existe 3 procédures applicables par les Etats membres de l'Union européenne (UE). Ces procédures sont à envisager par l'industriel s'il souhaite commercialiser son médicament dans plusieurs Etats membres de UE.

❖ Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)

Cette procédure permet une extension vers d'autres pays de l'UE à condition d'avoir déjà l'AMM dans un pays de l'UE. L'Etat membre de référence ; celui qui possède déjà l'AMM ; soumet un rapport d'évaluation, c'est la phase nationale. Après 90 jours, le ou les Etats membres concernés par la procédure évaluent le rapport, et acceptent ou refusent l'AMM, c'est la phase européenne. En cas de désaccord entre les deux Etats membres, le Groupe de coordination peut trancher et dans les cas extrêmes de désaccord, l'EMA prendra la décision finale(4).

❖ Procédure décentralisée

Cette procédure s'applique quand l'industriel souhaite commercialiser le médicament dans plusieurs pays de l'UE d'emblée, sans avoir d'AMM initialement dans l'un des pays de l'Union européenne. Elle permet de contourner l'EMA (Agence européenne du médicament) et de bénéficier d'une procédure plus européenne que la MRP. Cette procédure dure en moyenne 150 à 210 jours. Ensuite une procédure nationale accélérée est nécessaire (environ 30 jours)(4).

❖ Procédure centralisée

L'EMA est responsable de l'évaluation scientifique des dossiers d'AMM. La procédure centralisée est obligatoire lorsqu'il s'agit de :

- Médicaments innovants issus des biotechnologies et biosimilaires
- Médicaments orphelins
- Médicaments traitants : maladie neurodégénérative, diabète, maladie auto-immune, syndrome immunodéficience acquise (SIDA) et cancer

Une procédure centralisée est nécessaire afin de pouvoir commercialiser un médicament anti-cancéreux. Cette procédure dure en moyenne 150 à 210 jours.(4)

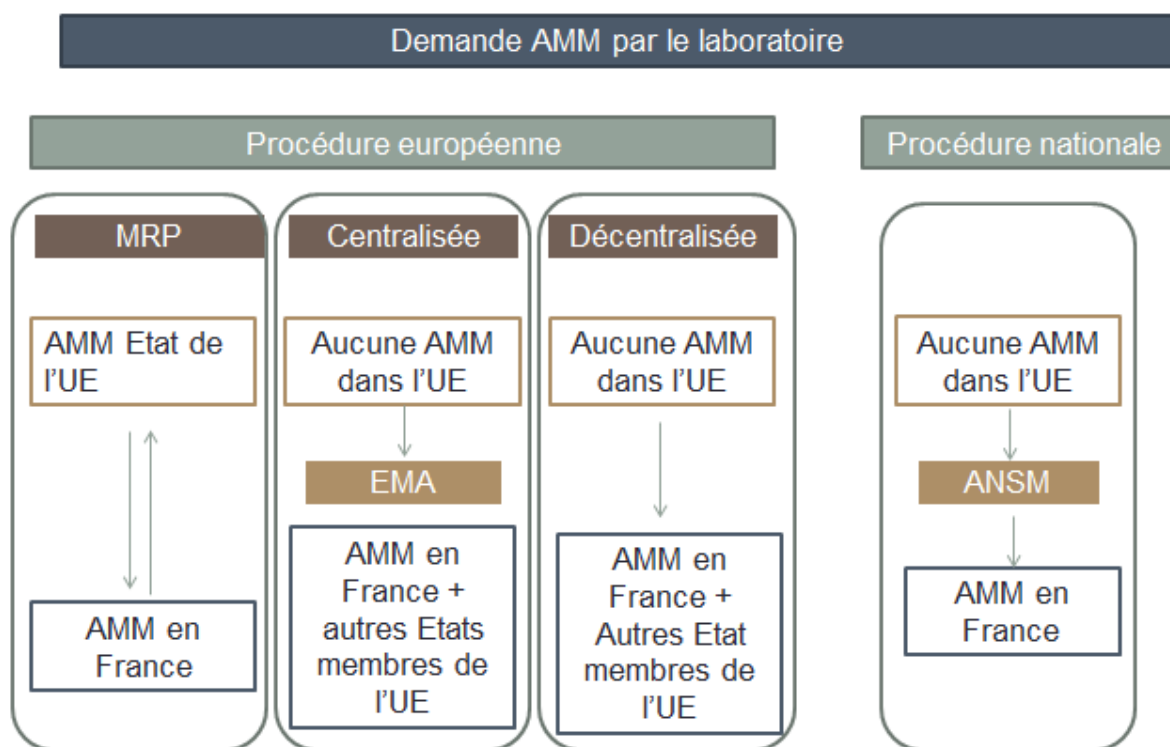


Figure 2 : Les différentes procédures d'obtention d'AMM en Europe

Au niveau européen, c'est le CHMP (Comité des Médicaments à Usage Humain), l'une des commissions de l'EMA, qui est chargé d'apporter une réponse à la demande d'AMM lorsque celle-ci est déposée via la procédure centralisée. Elle octroie une AMM unique, valable dans tous les Etats membres sous un nom princeps, un RCP et une notice uniques.

2. Evaluation et fixation du prix

L'octroi de l'AMM n'est pas suffisant pour mettre à disposition le médicament aux patients. En effet, la fixation du prix est l'étape indispensable et limitante post-AMM du processus de commercialisation du médicament. Durant cette phase le laboratoire peut déposer une demande d'inscription aux différentes listes de la sécurité sociale :

- Liste des médicaments remboursables : le laboratoire demande que son médicament soit pris en charge par la sécurité sociale.
- Liste des médicaments agréés aux collectivités : le médicament peut être acheté par les hôpitaux.
- Liste en sus des GHS (groupes homogènes de séjour). L'inscription d'un médicament hospitalier sur la « liste en sus » nécessite de remplir plusieurs conditions :(5)
 - Un SMR important ou majeur.
 - Une ASMR majeure (I), importante (II), ou modérée (III). Cependant l'inscription est possible lorsque le médicament a une ASMR mineure (IV), si l'indication considérée présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent. L'ASMR peut être mineure ou inexistante lorsque les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.
 - Le prix du traitement doit être supérieur à 30% du GHS.
- Liste de rétrocession : le médicament peut être délivré aux patients ambulatoires dans les PUI (Pharmacie à Usage Intérieur)
- Avis relatif au prix des spécialités (définis un prix unique pour le médicament)
- Taux de remboursement (fixe un taux de remboursement).

La Commission de la Transparence est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en épidémiologie et méthodologie. Elle fait partie de la Haute Autorité de Santé (HAS). Elle se réunit pour évaluer l'intérêt du nouveau médicament dans la ou les indications retenues afin de fixer son taux de remboursement. Il s'agit du service médical rendu (SMR). Le SMR est évalué en 4 niveaux :

- Important
 - Modéré
 - Faible
 - Insuffisant
- } Avis favorable au remboursement
- ➔ Avis défavorable au remboursement

La détermination du SMR est fonction de la gravité de la maladie, l'efficacité et la tolérance du médicament, le caractère préventif, curatif ou symptomatique et de son intérêt pour la santé publique(6)(7). Le directeur de l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) a la charge de rendre son avis sur le taux de remboursement du médicament en tenant compte du SMR.

Elle évalue également la place du médicament dans l'arsenal thérapeutique et compare ce médicament aux thérapeutiques existantes, il s'agit de l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Ce dernier déterminera le prix du médicament si et seulement si le médicament obtient un avis favorable au remboursement. L'ASMR est graduée en 5 niveaux : majeur (I), important (II), modéré (III), mineur (IV) ou inexistant (V) (6). Eventuellement lorsque l'ASMR prévisible est compris entre I et III, une évaluation médico-économique est nécessaire pour mesurer l'efficacité du médicament. Cette évaluation est demandée lorsque le coût du médicament aura un fort impact financier sur l'assurance maladie. Cette évaluation se fait par la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP)(8)

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), distinct du CEESP, a la charge de négocier avec les laboratoires, le prix du médicament. Il tient compte des évaluations de la commission de la transparence (principalement l'ASMR) mais aussi, du volume des ventes prévisibles par rapport à la population ciblée et du prix des autres médicaments à même visée thérapeutique (9)

- Pour des ASMR comprises entre I et III, le médicament peut bénéficier du prix européen qui garantit au laboratoire de commercialiser son médicament avec un prix minimal supérieur ou égal au prix le plus bas parmi les 4 pays européens suivants : Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni.
- Si l'ASMR prévisible est de IV, le prix européen est possible uniquement si les comparateurs ont obtenu initialement un ASMR compris entre I et III.
- Pour des ASMR de niveau V, le médicament ne pourra être commercialisé que si le prix est inférieur au comparateur.

Le prix et le remboursement du médicament sont transmis aux ministres de la santé et de la sécurité sociale. La décision d'inscription sur les listes de la sécurité social est publié au journal officiel (9)

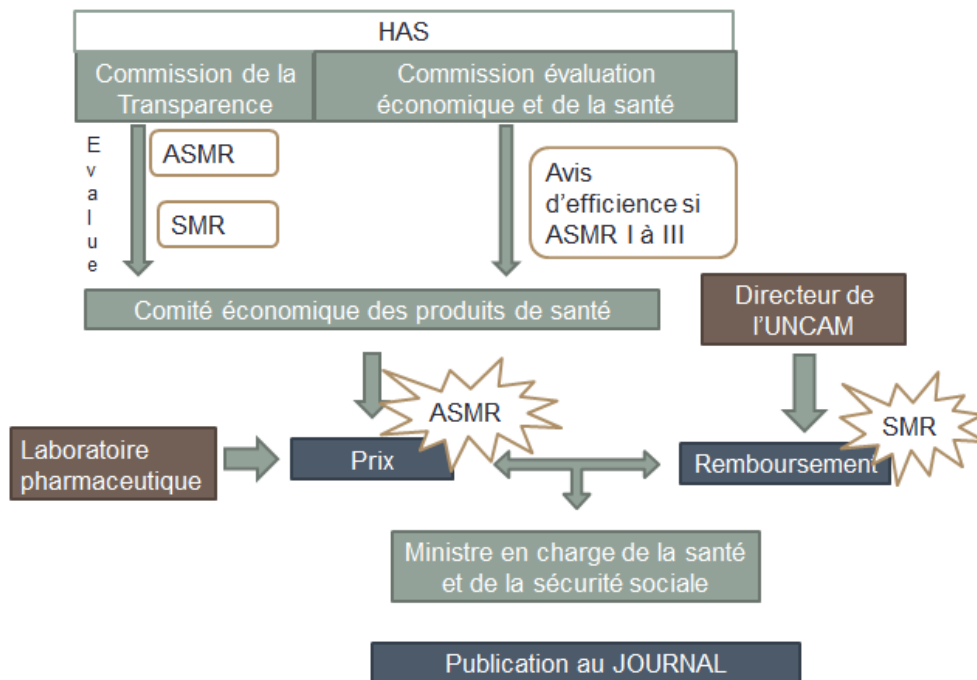


Figure 3 : Détermination du prix et du taux de remboursement

Le délai légal entre l'octroi de l'AMM et la commercialisation, avec fixation du prix et inscription sur les listes définies par la sécurité sociale, ne peut excéder 180 jours. En France le délai moyen est de 530 jours ce qui nous place en 18ème position en Europe derrière l'Allemagne avec seulement 106 jours(10).

Le cycle de vie du médicament de la recherche exploratoire à sa commercialisation est sélectif et fastidieux mais l'exigence demandée pour son autorisation de mise sur le marché assure une qualité et une sécurité optimales avec une réévaluation en temps réel par la pharmacovigilance. Cependant les délais de mise à disposition des molécules innovantes comme certains antinéoplasiques peuvent entraîner une perte de chance pour le patient avec des délais moyens de 530 jours après l'octroi de l'AMM. La mise à disposition précoce de ces thérapeutiques avant son autorisation de mise sur le marché constitue un enjeu capital pour la santé du patient. Un dispositif appelé ATU pour « Autorisation Temporaire Utilisation » permet de raccourcir les délais de mise à disposition.

II. Le dispositif ATU

1. Généralités

Avant 1992, les médicaments sans autorisation de mise sur le marché n'avaient pas de base réelle législative. Un cadre réglementaire était nécessaire devant le recours croissant de l'usage compassionnel ou de médicaments importés.(11) La pandémie du SIDA (syndrome immunodéficience acquise) a frappé la France de plein fouet dans les années 1980-90. Devant cette urgence sanitaire, le TRT-5 (groupe inter associatif qui rassemble 10 associations de lutte contre le SIDA) s'est mobilisé et a permis la rédaction d'une loi facilitant l'accès au médicament n'ayant pas encore l'AMM et dont l'évaluation des risques encourus n'était pas clairement établie. (12)

En application de l'article L. 5121-12 du Code de la santé publique et de la loi 92-1229 du 8 décembre 1992 et son décret d'application n°94-56813 du 8 juillet 1994 (13), « *l'utilisation de spécialités pharmaceutiques en France ne bénéficiant pas d'AMM, en dehors du cadre des essais cliniques, est conditionnée par l'obtention préalable d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM)* ».

Les ATU sont délivrées par l'ANSM à titre exceptionnel afin de traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas d'autre traitement approprié et que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Les ATU n'ont pas pour objectif de se substituer aux essais cliniques. En effet, seuls les essais cliniques permettent de recueillir des données sûres en termes d'efficacité et de tolérance. Le dispositif ATU permet l'accès précoce pour le patient au médicament sans AMM afin de lui éviter une perte de chance.

La loi n° 96-452 du 28 mai 1996 et son décret d'application n° 98-578 du 8 juillet 1998 différencie 2 types d'ATU (14) :

- L'ATU nominative est délivrée à un patient nommément désigné pendant une durée ne pouvant dépasser 1 an. Cependant un renouvellement est possible auprès de l'ANSM. La demande d'ATU nominative est formulée par le médecin prescripteur et sous la responsabilité de celui-ci. Le rapport bénéfice/risque du médicament doit être favorable en l'état actuel des connaissances. Le statut d'ATU nominative ne peut être délivré au

médicament par l'ANSM seulement si le laboratoire a fait la demande d'ATU de cohorte ou d'AMM ou bien qu'il s'engage à déposer une demande dans un délai d'1 an maximum ou bien que des essais cliniques sont conduits en France ou sont en cours de demande.

- L'ATU de cohorte : concerne un médicament dont l'efficacité et la tolérance sont fortement présumées et ayant un stade avancé de développement. Ce médicament est destiné à un groupe ou sous-groupe de patient traités et surveillés suivant des critères définis dans le cadre du Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT). Le statut d'ATU de cohorte est délivré par l'ANSM sur demande du laboratoire après dépôt du dossier d'AMM ou l'engagement à le déposer dans un délai fixé.

Un PUT est établi entre l'ANSM et le laboratoire. Il permet de fixer les modalités de prescription, de dispensation et de suivi des patients. Le PUT reprend la ou les indications du médicament en ATU, les effets indésirables, et les modalités de suivi biologique et clinique du patient. Une réévaluation par le médecin est nécessaire généralement à 1 mois, 3 mois puis 6 mois mais le délai peut varier selon l'ATU. Une annexe correspondant à la notice est à remettre au patient au moment de l'initiation. Un PUT peut également être nécessaire pour une ATU nominative lorsque l'ANSM souhaite renforcer la pharmacovigilance et le suivi des patients, c'est le cas par exemple pour l'ATU de la spécialité « crizotinib 25 mg/mL solution buvable » ou encore de l'alemtuzumab « CAMPATH® 30mg/ml, solution à diluer pour perfusion ».

2. L'accès précoce : un encadrement européen

La France est le premier pays européen à avoir encadré l'utilisation de médicaments avant l'AMM. D'autres pays en Europe l'ont suivie en développant des programmes d'accès précoce « *early acces programs* ». Tous ces programmes sont régulés par l'EMA et le Comité des médicaments à usage humain CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)

L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle, appelée CMA (Conditional Marketing Autorisation), est adoptée et régulée depuis mars 2006 par 13 articles de la commission de régulation européenne *EC No 507/2006* (15). Le CHMP émet des recommandations sur les demandes et les renouvellements des autorisations conditionnelles en particulier sur l'application des dispositions légales. Il est nécessaire que le médicament remplisse l'une des 3 conditions suivantes pour bénéficier de l'autorisation conditionnelle :

- Le médicament traite une maladie sévère qui menace le pronostic vital.
- Le médicament peut être utilisé dans une situation d'urgence.
- Il s'agit d'un médicament orphelin.

Selon l'article 4 du *EC No 507/2006* (15) le médicament doit également répondre à ces 4 critères :

- Le rapport bénéfice-risque est positif.
- Le laboratoire s'engage à fournir des données complètes du médicament.
- Le besoin médical est actuellement non couvert.
- Les avantages pour la santé publique de la disponibilité immédiate l'emportent sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore nécessaires.

D'autres pays en Europe comme l'Allemagne et le Royaume-Uni ont encadré l'accès précoce aux médicaments innovants.

L'Allemagne permet depuis 2010 l'accès à l'innovation via deux dispositifs « *named patients program* » et « *compassionate use program* ». Le premier dispositif est l'équivalent de l'ATU nominative puisqu'il concerne un malade nommé désigné par le médecin. L'inclusion dans un essai clinique reste possible. Pour le second dispositif, il est l'équivalent de l'ATU de cohorte : c'est le laboratoire qui suit une cohorte de patients définis. Les essais cliniques en parallèle doivent avoir lieu en Allemagne ou à l'étranger. Dans les deux cas le laboratoire fournit gratuitement le médicament. (16)

En 2014 le Royaume-Uni lance un dispositif comparable nommé « *early access to medicines scheme* ». Celui-ci est subdivisé en deux types : « *individual* » et « *cohorts of patients* ». Ce dispositif est géré par la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) et la NICE (National Institute for Health and Care Excellence)(16)(17).

Ainsi, la France, le Royaume-Uni et l'Allemagne ont recours à l'utilisation encadrée des médicaments avant l'autorisation de mise sur le marché. Ces pays appliquent les recommandations et les évaluations de l'EMA mais disposent d'un regard critique et peuvent contester certaines décisions. C'est le cas par exemple du MYSIMBA® (naltrexone/bupropion) dans le :« *traitement de l'obésité ou du surpoids associé à au moins une complication chez les patients adultes* » (18).

3. ATU nominative : de la prescription à la délivrance.

Le circuit permettant l'accès du médicament au patient est pluridisciplinaire. Il fait intervenir le médecin hospitalier, le pharmacien hospitalier, l'ANSM et le laboratoire. L'étroite coordination de ces acteurs de santé est indispensable afin de garantir la sécurité du patient.

a. Transmission par fax

L'initiation de l'ATU nominative est sous la responsabilité du médecin prescripteur ; il est désigné comme étant le titulaire de l'ATU nominative. La demande est transmise via le formulaire Cerfa n°10058 03 mis à jour le 17 septembre 2018 (annexe 1) au pharmacien hospitalier. Les données du patient (initiales prénom et nom, date de naissance, poids) ainsi que des informations concernant le traitement proposé (médicament, posologie et indication) sont à remplir par le médecin prescripteur.

Sur ce nouveau formulaire, le médecin doit certifier que le patient n'est pas inclus dans un essai thérapeutique. Il doit renseigner si le médicament prescrit fait bien partie du référentiel ATU nominative et s'il répond aux critères d'octroi spécifique de l'ATU s'il y en a. Dans le cas contraire, le médecin doit justifier sa demande par des données cliniques et bibliographiques. Le médecin doit enfin dater et signer le formulaire et le transmettre au pharmacien hospitalier.

Ce dernier vérifie l'exactitude des informations renseignées sur le formulaire Cerfa, il date, signe puis transmet le formulaire à l'ANSM par le numéro de fax désormais unique quel que soit le type d'ATU.

Les experts de l'ANSM étudient au cas par cas les demandes d'ATU. Le patient peut être refusé dans le cas suivant : (13).

- Le patient est inclus dans un essai thérapeutique.
- L'octroi de l'ATU a pour finalité la recherche.
- Il existe une alternative thérapeutique avec une spécialité en AMM.
- Les éléments transmis à l'ANSM concernant le patient ou la posologie ne semblent pas être bénéfiques.

L'accord est envoyé par fax au pharmacien hospitalier et au médecin prescripteur avec un numéro d'inclusion unique ainsi qu'une durée de validité qui ne peut excéder 1 an. A l'issue de

cette durée de validité, un renouvellement par le médecin prescripteur est nécessaire. L'accord permet la commande puis la dispensation.

b. Informatisation du traitement des ATU.

Le 17 septembre 2018, l'ANSM a mis en place un système de téléservice permettant de dématérialiser les demandes d'ATU nominative exclusivement. Il s'agit d'une application appelée « *e-saturne* ». Celle-ci est disponible aux médecins hospitaliers et aux pharmaciens hospitaliers. Le bénéfice attendu de l'application est de gagner en fluidité et de faciliter la transmission d'informations entre les différents acteurs de santé tout en garantissant la confidentialité des données. Les demandes de renouvellement sont facilitées, le délai de réponse de l'ANSM est en théorie raccourci.

Pour se connecter à l'application, le professionnel de santé a besoin d'un lecteur de CPS (Carte professionnelle de Santé) pour effectuer sa demande. A partir du premier septembre 2019, seule la transmission de demande d'ATU nominative via l'application e-saturne sera acceptée.

A la première connexion le médecin et le pharmacien indiquent leurs données personnelles (Nom, prénom, adresse mail, téléphone...), renseignent leur lieu d'exercice et acceptent les conditions générales d'utilisation. Différentes actions sont disponibles en fonction du profil de l'utilisateur (médecin ou pharmacien). Elles correspondent aux actions nécessaires rencontrées en situation classique de traitement d'une ATU par fax, à savoir :

Le médecin prescripteur peut :

- Créer une demande initiale d'ATUn
- Créer une demande de renouvellement d'ATUn
- Transmettre une demande d'ATUn à la PUI
- Répondre à une sollicitation de l'ANSM ou de la PUI
- Mettre à jour une demande enregistrée en « Brouillon »

Alors que le pharmacien hospitalier peut :

- Transmettre la demande en l'état à l'ANSM.
- Modifier la demande faite par le médecin prescripteur. Le pharmacien s'engage à avoir informé le médecin et avoir obtenu son accord puis renseigne obligatoirement un commentaire permettant la justification de cette modification.
- Faire une demande de compléments d'informations au médecin

- Annuler la demande

Ainsi, le pharmacien joue un rôle pivot dans la demande d'ATU nominative, et peut communiquer au médecin prescripteur via l'application ainsi qu'à l'ANSM.

c. Le référentiel des ATU nominatives

Parallèlement à l'application e-saturne, un référentiel des ATU nominatives a été mis en ligne sur le site de l'ANSM. Ce référentiel compte près de 170 ATU nominatives regroupés sous un format de « fiche produit ». Les conditions des critères d'octroi de l'ATU, les fiches annexes de RCP, ou les PUT si nécessaire sont renseignés sur chaque fiche produit. La prescription d'une ATU, sur ce référentiel et aux indications correspondantes aux critères d'octroi, accélère le traitement de la demande par l'ANSM. Le référentiel des ATU de cohorte est également disponible. Chaque « *fiche produit* » comporte les indications, le PUT, le RCP, et la notice téléchargeable.

L'ANSM se modernise par la création du référentiel. Elle structure les demandes d'ATU nominatives et renforce la sécurité du patient.

Le médicament en ATU poursuit son développement en parallèle à l'aide des essais cliniques. La décision d'octroi d'AMM par l'EMA ou ANSM rend caduque son statut d'ATU. Cependant le médicament n'est toujours pas commercialisé et n'est donc pas accessible pour les patients.

d. Dispositif post ATU : Etat transitoire

Un médicament en post ATU est défini par l'article L.162-16-5-2 de la sécurité sociale de 2019 (19) comme étant « *un médicament qui, préalablement à l'obtention de sa première autorisation de mise sur le marché, a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation [...] peut à compter de la date à laquelle l'autorisation temporaire d'utilisation cesse de produire ses effets, être acheté, fourni, pris en charge et utilisé au profit des patients par les collectivités publiques pour une indication répondant à l'une des situations suivantes :*

Par dérogation [...] la prise en charge du médicament est autorisée, sous réserve que l'indication n'ait pas fait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de l'autorisation de mise sur le marché [...]. »

Le médicament est en statut transitoire. La période commence à l'entrée en vigueur de l'AMM et se termine à la publication au journal officiel et par l'inscription sur une des listes définies par la sécurité sociale. Ce dispositif permet d'éviter la rupture de traitement et de garantir la continuité des soins auprès des patients déjà inclus en ATU nominative ou de cohorte au moment du passage au régime dérogatoire post-ATU. Le tableau de dispositif pérenne « post-atu » reprend l'ensemble des ATU nominatives et de cohorte et indique plusieurs informations utiles comme le statut antérieur de l'ATU (cohorte ou nominative), si la spécialité est prise en charge, et dans ce cas les dates de début et de fin de prise en charge, les indications, et la date d'octroi de l'AMM.

4. Financement des ATU/post ATU et remboursement

a. Loi de financement de la sécurité sociale

Les ATU étaient auparavant financées par une dotation spécifique au titre des MERRI (Missions Enseignement, Recherche, Référence et Innovation). Cette dotation correspond à une enveloppe dont le montant alloué dépend des prescriptions des ATU et de leurs administrations. Ces données étaient renseignées sur l'outil ePMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) afin d'obtenir le remboursement mensuel sur l'année précédente. Ce mode de financement nécessitait aux établissements de santé d'avoir une avance de trésorerie importante.

Récemment, de nouvelles spécialités ont décuplé les dépenses de l'assurance maladie dans le domaine des ATU. De 2013 à 2016, on passe de 110 millions d'euros de dépenses sur le budget ATU à 1 milliard, soit une augmentation de 809%. Les anti-PD1 tels que OPDIVO® (Nivolumab) et KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ainsi que les antiviraux d'action directe pour l'hépatite C avec en particulier SOLVADI® (Sofosbuvir) correspondent à 75% des dépenses du budget ATU. Globalement, les dépenses sont concentrées sur quelques molécules, en particulier dans le domaine de la cancérologie. En 2016, 16.1 milliards d'euros ont été consacrés à la prise en charge globale du cancer soit 10 % des dépenses de l'assurance maladie dont 3,2 milliards d'euros pour le médicament(20).

Depuis l'arrivée de ces spécialités, les ATU et les médicaments post ATU sont pris en charge via le FFIP (fonds de financement de l'innovation pharmaceutique) qui comprend également les médicaments inscrits sur la liste en sus du GHS (groupe homogène de séjour) et les médicaments inscrits sur la liste de rétrocession(21). Cette mesure est inscrite dans la loi de financement de sécurité sociale 2017. Les ATU ou post-ATU sont fournis à l'établissement de santé par le laboratoire soit à titre gracieux, soit moyennant une « indemnité » dont le montant est librement fixé par le laboratoire. Néanmoins si le prix, après négociation par le CEPS, est inférieur à l'indemnité fixé par le laboratoire, alors celui-ci doit rembourser rétroactivement la différence à l'assurance maladie sous forme de remise. L'établissement de santé est remboursé progressivement par la sécurité sociale sur l'année en cours.

L'ATU nominative est prise en charge pour tous les patients par le FFIP à 100% pendant sa phase pré-AMM. Durant la phase post-ATU les conditions de remboursement sont régies par l'article L162-16-5-2 du code de la sécurité sociale.

Le médicament au moment de l'entrée en vigueur de la date de fin d'ATU (maximum 1 mois après l'obtention de l'AMM), doit être inscrit sur le tableau des spécialités bénéficiant du dispositif pérenne de financement (post-ATU) pour être pris en charge par la sécurité sociale.

- Poursuite de traitement durant la phase post-ATU : Le médicament est pris en charge pour tous les patients dont le traitement a été initié avant l'AMM sous le statut ATU (cohorte et nominative), sauf si l'indication a fait l'objet d'une évaluation défavorable.
- Initiation de traitement durant la phase post-ATU : Le médicament n'est pas pris en charge si le médicament a fait l'objet uniquement d'une ATU nominative et que le traitement est initié après l'AMM. Néanmoins, et sous certaines conditions, la prise en charge est possible lorsque le médicament a fait l'objet d'une ATU de cohorte. L'indication est alors présente sur le tableau du dispositif pérenne post-ATU.

Depuis le 1^{er} mars 2019, la loi de financement de sécurité sociale de 2019 votée en décembre 2018 a considérablement modifié les conditions de remboursement.

Dans le cadre d'une hospitalisation, le remboursement des ATU et des médicaments en post ATU est conditionné par la nécessité de déclarer, par les établissements de santé, et sur le fichier FichCOMP ATU du ePMSI, les codes d'indications des médicaments prescrits, dispensés et administrés rattachés aux séjours des patients. Le codage des UCD ATU par indication est possible depuis le 1^{er} mars 2019 et est rendu obligatoire au 01/09/2019 (22)

Dans le cadre d'une rétrocession, les médicaments en ATU nominative sont également pris en charge à 100% sur la base du prix d'achat par l'établissement. Le prix facturé prend en compte la TVA (2,1%) et la marge forfaitaire par ligne de prescription rétrocédée. La déclaration est transmise à l'assurance maladie par un codage par indication via le résumé standard de facturation des actes et consultations externes (RSF-ACE). Cette mesure devrait prendre effet le 01/01/2020 (23)

b. Les extensions d'indications en accès précoce et l'accès direct en post ATU

La LFSS de 2019 révolutionne le parcours du médicament en ATU et son accès aux patients. Les extensions d'indications en ATU de cohorte sont désormais possibles sur des médicaments déjà commercialisés avec un prix fixé par le CEPS (24). Auparavant, nous l'avons vu, une ATU

ne pouvait être délivrée que pour un médicament n'ayant aucune AMM dans aucune indication. Dès lors que le médicament disposait d'une AMM, une extension d'indication n'était possible qu'après dépôt d'une nouvelle AMM dans cette nouvelle indication et avec réévaluation du prix par le CEPS. Cette mesure répond aux nouveaux besoins générés par l'essor des thérapies ciblées et immunothérapies. Les protéines tumorales ciblées par ces traitements innovants sont retrouvées dans différents types de cancers. Dans le cas où le médicament est disponible dans les officines pour une indication en AMM, la création d'une ATU de cohorte dans le cadre d'une extension d'indication peut modifier ses conditions de dispensation. La dispensation du médicament est alors réalisée uniquement par les PUI.

Le premier médicament à avoir bénéficié de la mesure est l'Olaparib (LYNPARZA®) dans l'indication suivante : « *Traitement d'entretien en monothérapie des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.* ». On peut également citer, l'Atezolizumab TECENTRIQ® qui bénéficie d'une extension d'indication en ATU de cohorte depuis le 6 mai 2019 dans le « *traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu en association au carboplatine et à l'étoposide, en première ligne de traitement* ».

La deuxième mesure majeure est l'accès direct en post ATU sans que le médicament ait fait l'objet d'une ATU de cohorte ou nominative. Cette mesure permet de « rattraper » les médicaments qui n'ont pas fait l'objet d'une demande d'ATU par le laboratoire mais qui répondraient aux critères d'octroi (24). L'objectif est de permettre l'accès au médicament dès l'AMM avant sa commercialisation. La décision d'accès directe en post-ATU est prise sur un arrêté ministériel et après évaluation par la HAS. Si le produit remplit les critères d'obtention de l'ATU, alors il n'est pas nécessaire que le laboratoire ait déposé une demande d'ATU. Par conséquent, l'accès précoce au traitement innovant peut avoir lieu avant sa commercialisation, à la fois avant l'AMM mais désormais après l'AMM.

Ces deux mesures bénéficient d'un autre type de remboursement que des médicaments en ATU et post ATU. En effet une « compensation » est attribuée au laboratoire par le ministre de la santé et de la sécurité sociale.

III. Evaluation à l'IPC des patients sous ATU

1. Recueil de données

a. Méthodologie

Le dispositif d'ATU permet un accès précoce aux médicaments innovants. Nous nous sommes intéressés aux bénéfices réels et aux risques d'un accès précoce aux patients.

Objectifs de l'étude : Evaluer le rapport bénéfice-risque de chaque patient traité par ATU nominative à l'Institut Paoli-Calmettes. Evaluer la proportion de patients dont le rapport bénéfice-risque est favorable, intermédiaire et défavorable.

Critères d'inclusion : Patients ayant reçu l'accord de l'ANSM par une ATU nominative dans le domaine de la cancérologie entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2017. Nous avons également inclus les patients ayant au départ une ATU nominative sur la période d'inclusion définie mais dont le statut aurait basculé ensuite sur une ATU de cohorte.

Critères de non-inclusion : Nous n'avons pas inclus les patients traités par une hormonothérapie en ATU nominative ainsi que les patients dont le suivi n'était pas réalisé à l'IPC. Nous n'avons pas inclus les patients traités par gemtuzumab ozogamicin Mylotarg® qui était administré uniquement au J4 du protocole de rattrapage MIDAM (mitoxantrone, cytarabine).

Suivi des patients : Les données des patients sont extraites par lecture du dossier médical informatisé disponible sur le logiciel Hopital Manager (HM, Softway Medical). Le suivi des patients est réalisé rétrospectivement du 01 janvier 2008 au 12 août 2019.

L'évaluation de l'efficacité se fait en déterminant : le pourcentage de réponse objective, la durée médiane de réponse, le délai médian de réponse, les survies sans progression et les médianes de survie globale.

La tolérance est objectivée par l'analyse des motifs d'arrêt des patients, le recueil des effets indésirables au cours du traitement justifiant l'arrêt du traitement, ainsi que le nombre et la durée de réhospitalisations.

b. Les données administratives

Les données administratives du patient bénéficiant d'une ATU sont gérées sur dossier papier à la PUI. Ce dossier se compose :

- ✓ Fiche récapitulative en page de garde renseignant l'identité du patient, la molécule en ATU concernée, la date du consentement du patient, la date de l'accord de la direction, la date de l'accord de l'initiation par l'ASNM et d'éventuel renouvellement, la date de fin de validité de l'ATU, les dispensations effectuées, et les commandes effectuées.
- ✓ Le compte rendu de la RCP.
- ✓ Les accords de l'ANSM.
- ✓ Les formulaires de demande d'initiation et de renouvellement envoyés à l'ANSM.
- ✓ Le consentement écrit du patient.
- ✓ Les échanges de mails confirmant l'accord de la direction.

L'étude de ce dossier permet d'obtenir plusieurs informations :

- ❖ Pourcentage de consentements écrits : proportion de patients ayant donné leur consentement écrit sur le nombre de patients inclus.
- ❖ Pourcentage d'accords de la direction : proportion de patients ayant eu l'aval de la direction sur le nombre de patients inclus. L'accord est retrouvé dans le dossier médical papier du patient
- ❖ Le délai RCP – Accord ANSM : délai entre la date de la RCP et la réception de l'accord de l'ANSM.
- ❖ Délai ANSM-début de traitement : délai entre la réception de l'accord de l'ANSM et la date du début de traitement. Ce délai comprend la commande, la réception, et la convocation du patient.
- ❖ Nombre d'inclusions de patients par année : nombre de patients ayant reçu le premier accord de l'ANSM par année.
- ❖ Age médian des patients : calculé à partir de la date de début de traitement.
- ❖ Nombre de lignes antérieures médian.

c. Les critères d'efficacité

L'ensemble des données d'efficacité est obtenu par la lecture des consultations, bilans d'imagerie et comptes rendus d'hospitalisation. Aucune interprétation n'est faite tant au niveau de la qualité des réponses que de la rechute.

❖ La meilleure réponse objective :

L'imagerie est indispensable afin d'objectiver la réponse au traitement dans le domaine de l'oncologie et des tumeurs solides. Elle permet de mesurer les lésions cibles. Les techniques d'imagerie de référence sont le scanner et l'IRM. Les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) permettent une meilleure objectivation des réponses et une harmonisation entre les Etats européens, américain et canadien. (25)

- Réponse complète : disparition de toutes les lésions cibles et normalisation des marqueurs tumoraux.
- Réponse partielle : diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible.
- Stabilité tumorale ou non réponse : diminution des lésions cibles insuffisante pour la caractériser de réponse partielle ou augmentation insuffisante pour considérer une progression tumorale.
- Progression : augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible.

Une des limites d'utilisation des critères RECIST concerne les biothérapies ainsi que les médicaments cytostatiques. Les anticorps monoclonaux qui ciblent, par exemple, les facteurs de la néo-angiogenèse tumorale peuvent répondre sur les cellules tumorales sans entraîner une diminution significative de la taille des lésions cibles. Une des approches consiste à évaluer le taux de croissance tumorale qui est le reflet de l'activité proliférative de la tumeur. Le taux est calculé en prenant la différence de diamètre des lésions cibles sur une période donnée. Sur des tumeurs à renouvellement rapide, selon les critères RECIST, le patient peut être considéré comme stable ou en progression alors que le taux de croissance peut diminuer ; le patient serait alors en réponse. Dans le cas particulier des immunothérapies, des augmentations des volumes des lésions cibles ont été constatées en début de traitement, pouvant être attribuées à tort à une progression et entraîner un changement de thérapeutique. En effet, les lymphocytes T activés cytotoxiques sont recrutés

puis infiltrent la tumeur. Les critères IrRC (Immunorelated Response Criteria) prennent en compte ces différences de cinétique. (26)

- ❖ Taux de réponse objective : proportion de patients ayant eu une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST ou IrRC.
- ❖ Durée de réponse : correspond à la durée durant laquelle le patient répond au traitement jusqu'à échappement/ progression. C'est l'intervalle de temps entre la date de première réponse objective et la date de progression
- ❖ Le délai de réponse : correspond à la durée nécessaire pour obtenir une réponse objective. C'est l'intervalle de temps entre la date d'instauration du traitement et la date de première réponse objective.
- ❖ Survie sans progression (PFS : Progression Free Survival) : correspond à l'intervalle de temps entre la date d'instauration du traitement et la date de progression ou la date de décès ou à défaut la date de dernière nouvelle.
- ❖ Survie globale : correspond à la durée entre la date d'instauration du traitement et la date du décès ou à défaut la date de dernières nouvelles. La survie globale est le seul critère qui permet d'évaluer l'efficacité du médicament sur la morbi-mortalité. Les autres critères de jugement sont des critères de substitution et tentent de prédire l'impact sur la morbi-mortalité.
- ❖ La médiane de survie globale correspond au temps au bout duquel 50% des patients sont vivants. La médiane de survie est calculée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Selon cette méthode, les patients perdus de vue sont considérés comme vivants à la date de dernière nouvelle.
- ❖ Pourcentage de survie à 5 ans : permet d'obtenir le pourcentage de survivants à 5 ans à partir de la date du début de traitement.

d. Les critères de tolérance

La tolérance est objectivée par lecture des courriers de consultation, et des comptes rendus d'hospitalisation.

- ❖ Motifs d'arrêt du traitement : progression, toxicité, greffe, fin du protocole, en cours de traitement. Le pourcentage des arrêts liés à la toxicité est calculé en prenant le nombre de patients ayant arrêté pour toxicité sur le nombre total de patients traités par molécule.
- ❖ Effets indésirables observés et leur grade si précisé lors de la lecture du dossier médical. Les effets indésirables comptabilisés sont uniquement ceux constatés pendant la durée du traitement.
- ❖ Le nombre de réhospitalisations en service oncologie/hématologie ou en réanimation est calculé en prenant, sur le logiciel HM, les séjours en hospitalisation (hôpital de jour exclu) ouverts pendant la durée du traitement. S'il s'agit d'une hospitalisation pour progression de la maladie, la réhospitalisation n'est pas comptée.
- ❖ Le taux de réhospitalisation par molécule est calculé en prenant la proportion des patients ayant eu au moins une réhospitalisation durant le traitement sur le nombre de patients total traités par la molécule.

e. La balance bénéfique-risque

L'évaluation du rapport bénéfice-risque de chaque patient peut être proposée en confrontant la meilleure réponse obtenue aux effets indésirables graves survenues durant le traitement.

- Efficacité : Evalue l'efficacité du traitement uniquement par la meilleure réponse obtenue durant le traitement.
 - Si la meilleure réponse obtenue par le patient est la réponse partielle ou la réponse complète alors le traitement est efficace
 - Si le patient n'a pas répondu au traitement alors le traitement n'est pas efficace

- Tolérance : Evalue uniquement les effets indésirables graves survenus durant le traitement
 - Si le patient n'a pas été réhospitalisé et n'a pas arrêté son traitement pour cause de toxicité alors le traitement est bien toléré
 - Si le patient a été réhospitalisé au moins une fois ou s'il a arrêté le traitement du fait de sa toxicité alors ce dernier est mal toléré.

- Balance bénéfique-risque : Pondération de l'efficacité et de la tolérance du traitement par rapport au patient.
 - Le rapport bénéfice-risque est dit favorable lorsque le patient a présenté une réponse partielle ou complète au traitement et n'a pas arrêté son traitement pour cause de toxicité et n'a pas été réhospitalisé.
 - Le rapport bénéfice-risque est dit intermédiaire efficace/mal toléré si le patient a présenté une réponse partielle ou complète au traitement mais a été réhospitalisé ou le motif d'arrêt du traitement est la toxicité.
 - Le rapport bénéfice-risque est dit intermédiaire inefficace/bien toléré si le patient n'a pas répondu au traitement mais le patient n'a pas été réhospitalisé et le motif d'arrêt du traitement n'est pas la toxicité
 - Le rapport bénéfice risque est dit défavorable si le patient n'a pas été répondu au traitement et a été réhospitalisé ou le motif d'arrêt est la toxicité.

La balance bénéfice-risque est évaluée à l'aide de 4 icônes possibles :













| Efficacité | Tolérance | Balance bénéfice-risque |
|---|--|--|
|  : Traitement efficace |  : Traitement bien toléré |  : Favorable |
|  : Traitement efficace |  : Traitement mal toléré |  : Intermédiaire efficace/mal toléré |
|  : Traitement inefficace |  : Traitement bien toléré |  : Intermédiaire inefficace/bien toléré |
|  : Traitement inefficace |  : Traitement mal toléré |  : Défavorable |

Tableau 1 : Méthodologie de l'évaluation de la balance bénéfice-risque

2. Résultats

Sur la période étudiée du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2017, 155 patients ont été inclus dans l'étude et traités par une ATU nominative en oncologie. Ces patients se répartissent sur 21 molécules aussi bien dans le domaine de l'oncologie que de l'hématologie.

a. Données administratives

❖ Consentement- RCP – délai d'instauration

Le consentement éclairé et signé du patient est exigé par l'IPC pour garantir les droits du patient et s'assurer qu'il a compris toutes les informations qui lui ont été données. Lors de l'instauration du traitement en ATU, le médecin explique que le médicament n'a pas eu l'AMM et que l'évaluation du rapport bénéfice-risque reste à préciser. Le médecin informe des bénéfices attendus mais aussi des effets indésirables éventuels ainsi que de la conduite à tenir en cas de survenues de ceux-ci. L'information doit être adaptée au niveau de compréhension du patient. Ce consentement écrit à valeur médico-légale et garantit à l'IPC que le patient accepte de suivre une thérapeutique dont le rapport bénéfice-risque est seulement présumé favorable.

A l'institut Paoli-Calmettes, le consentement était auparavant obtenu à l'oral lors de la consultation médicale. Désormais, depuis juillet 2014, le consentement est formalisé sur un document et est expressément signé par le patient avant de démarrer le traitement. L'aval de la direction est également nécessaire. Le premier consentement est recueilli en février 2015. Aucun patient n'a été inclus entre juillet 2014 et janvier 2015. Sur les 35 patients qui ont débuté le traitement après janvier 2015, 100% des consentements écrits ont été retrouvés dans leur dossier papier ATU présent à la pharmacie et 100% des accords de la direction.

Les RCP sont le point de départ dans la prise en charge et de l'initiation de l'ATU. A l'issue de la RCP, la décision thérapeutique est prise et une demande d'ATU nominative est envoyée. Sur les 10 ans d'inclusion de patients, on retrouve la RCP dans 71% des dossiers médicaux informatisés. Sur la période 2008-2012, la RCP est retrouvée chez 60% des patients alors que pour la période 2013-2017 elle est retrouvée chez 98% des patients. L'acquisition d'un nouveau logiciel du « dossier patient informatisé » peut être responsable de la perte de données lors de leur import vers le nouveau logiciel HM. Lorsque la RCP est retrouvée, celle-ci se déroule dans 24% des cas, après l'accord de l'ANSM.

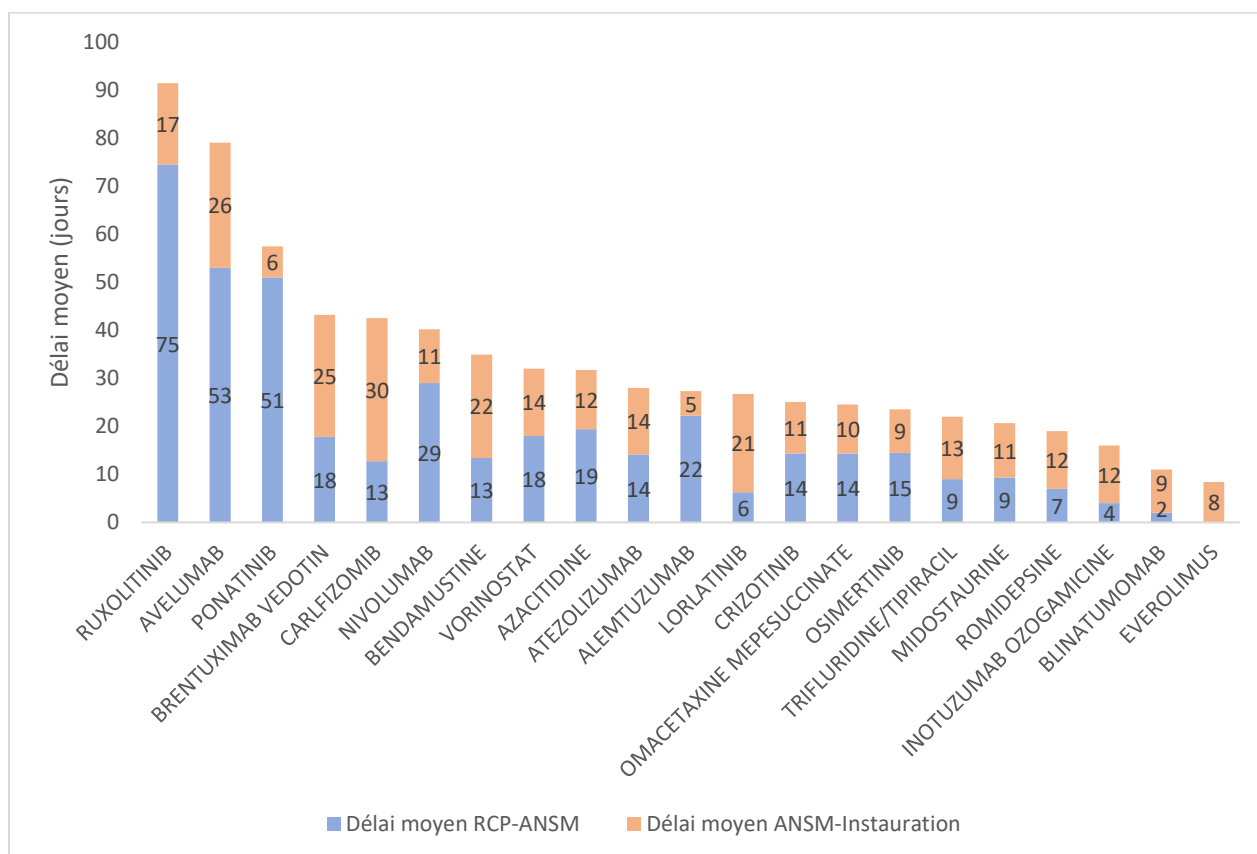


Figure 4 : Délai initiation de traitement

Le délai moyen entre la RCP et l'accord de l'ANSM est d'environ 23 jours variant de 0 jour à 181 jours. Un délai de 0 jour signifie que la RCP et l'accord de l'ANSM ont eu lieu le même jour. Ce délai sous entendant que la demande d'ANSM a été effectuée en amont de la RCP. Le délai RCP-ANSM comprend la rédaction du formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative, la validation pharmaceutique avec envoi à l'ANSM et le délai de traitement de la demande par l'ANSM. Le délai peut sembler important mais 97 % des patients ont eu l'accord en moins de 15 jours.

Le délai moyen entre l'accord de l'ANSM et l'initiation du traitement toutes ATU confondues est de 15 jours. Il varie de 0 à 351 jours. La valeur maximale correspond à celui d'un patient atteint d'un myélome multiple. La décision thérapeutique initiale était la bendamustine mais le patient a finalement reçu à la place du melphalan. La bendamustine a été initiée 351 jours après l'accord de l'ANSM. Le délai moyen entre l'accord de l'ANSM et l'instauration du traitement est variable. Le délai comprend la réception de la réponse de l'ANSM, la passation de

commande du produit, le délai d'approvisionnement, la réception et la convocation du patient pour l'administration du produit.

La mise à disposition du produit au patient entre le moment de la RCP et l'instauration du traitement est d'environ 38 jours en moyenne à l'IPC. Ce délai pourrait être optimisé avec l'informatisation du traitement des ATU qui permettrait une meilleure coordination entre les professionnels de santé entre eux et avec l'ANSM et surtout d'accélérer le délai de traitement de la demande.

❖ Données relatives aux molécules

Sur la période janvier 2008-décembre 2017, le nombre de patients recevant l'accord de l'ANSM est très variable. Entre 2008 et 2014 ce nombre est divisé par 10. Après 2014, il réaugmente pour se stabiliser autour d'une dizaine de patients par an.

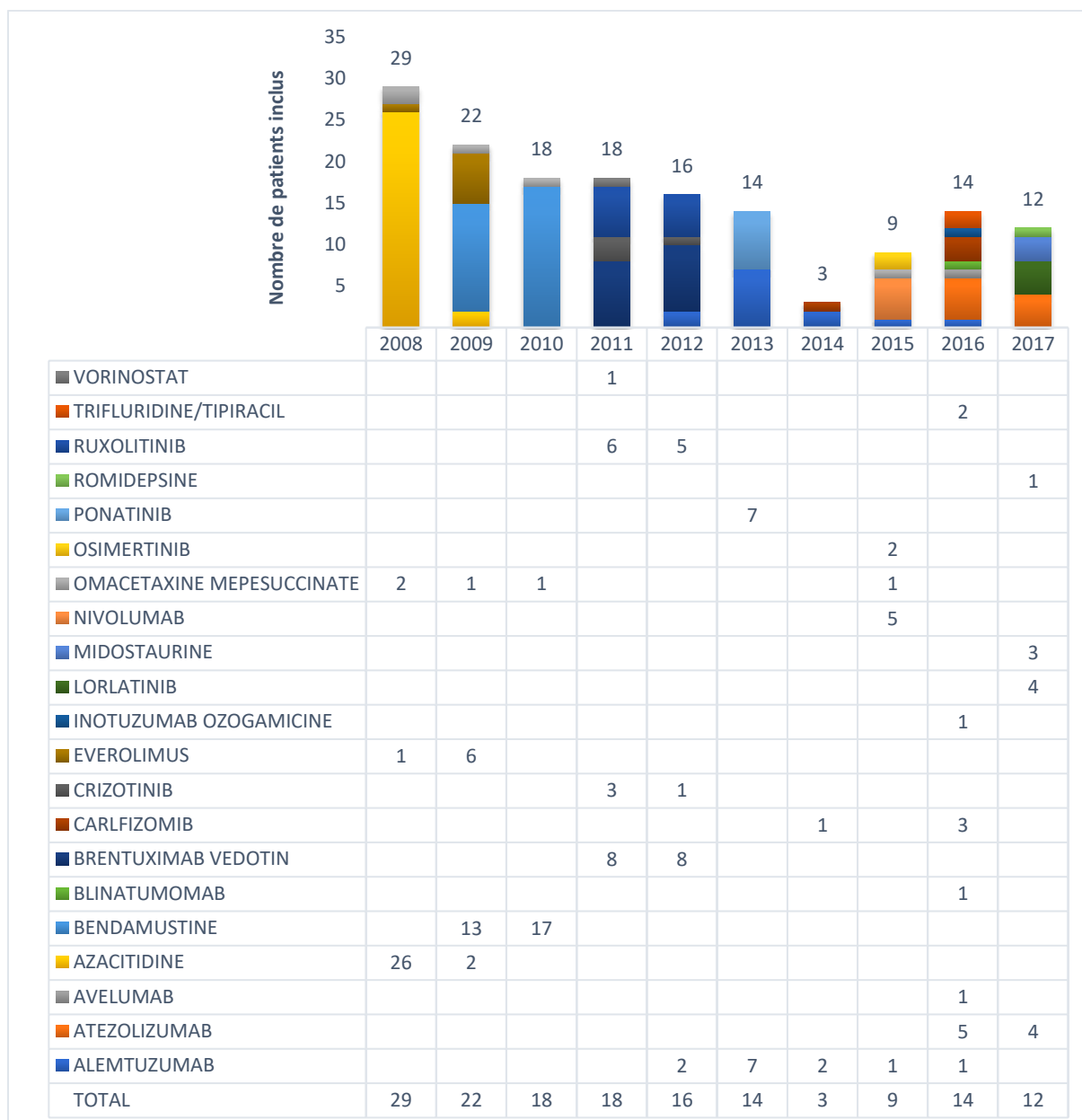


Figure 5 : Répartition détaillée des octrois des molécules par année

Ces fluctuations dépendent des molécules disponibles. Ainsi, on peut dénombrer 26 patients sous azacitidine en 2008, 30 patients sous bendamustine regroupés sur 2009 et 2010, 31 patients au total sous crizotinib, ruxolitinib et brentuximab vedotin sur l'ensemble des années 2011 et 2012. Sur les 5 années suivantes, on peut compatibiliser 7 patients sous ponatinib et 7 sous

alemtuzumab en 2013, 2 patients sous alemtuzumab et 1 sous carlfizomib en 2014, 5 patients sous nivolumab en 2015.

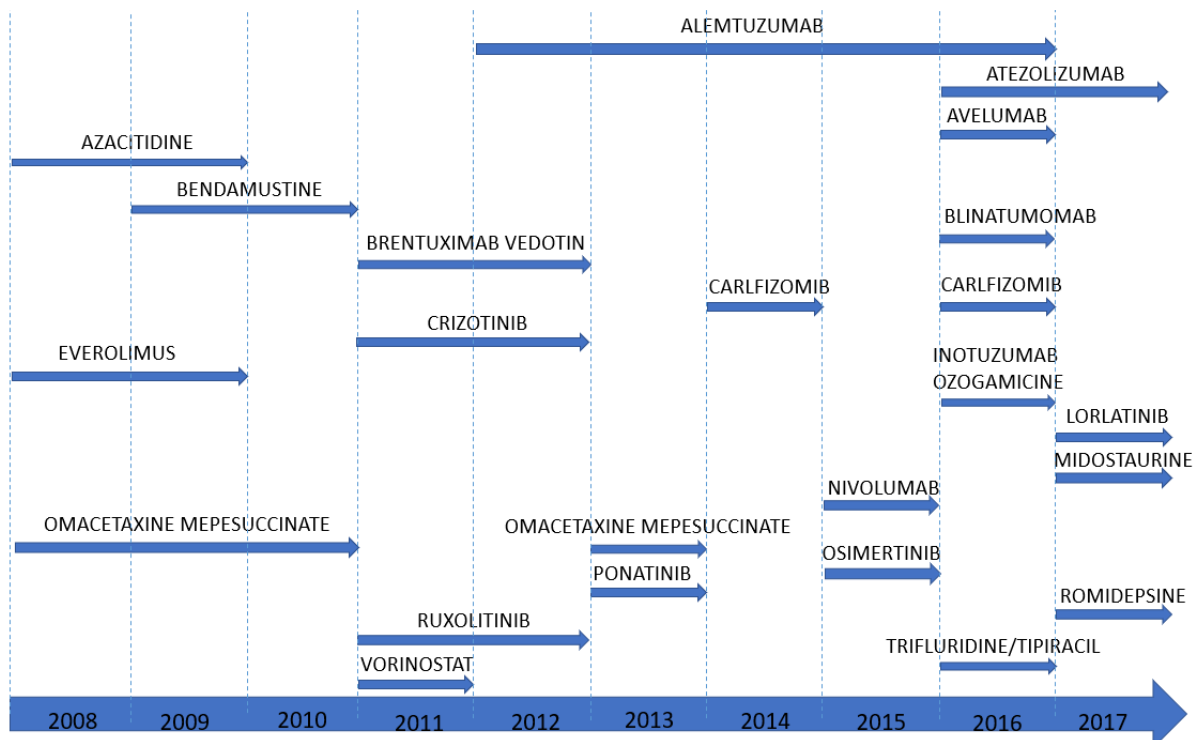


Figure 6 : Evolution sur 10 ans des octrois d'ATU nominatives par molécule

Pour certaines molécules, les inclusions des patients s'étendent sur plusieurs années. Par exemple, les patients ont été traités par l'alemtuzumab durant une période s'étendant de 2012 à 2016. L'alemtuzumab est encore aujourd'hui sous ATU mais aucun nouveau patient n'a bénéficié du traitement en 2017.

❖ Evaluation des molécules innovantes par la HAS

Les ATU nominatives peuvent être octroyées par l'ANSM à un patient à la demande du prescripteur dans une indication précise. Il est intéressant d'observer d'une part la diversité des indications possibles pour une même ATU nominative, et d'autre part l'évaluation de ces indications a posteriori de l'AMM. Les SMR et ASMR des indications nous permettent d'évaluer le bénéfice potentiel qu'ont reçu les patients à l'accès précoce aux molécules innovantes. Nous avons recensé les SMR et les ASMR correspondant aux évaluations au moment de la première évaluation de la HAS ; ils ne prennent pas en compte les réévaluations ultérieures. Les molécules en rouge correspondent aux molécules encore en ATU à la date du 12 août 2019.

| DCI Nom commerciale Mécanisme d'action Date première d'AMM | Indications retenues dans l'AMM | SMR ASMR (à la date de l'AMM) | Nombre de patients ayant eu l'ATU dans les indications de l'AMM | Etudes déposées auprès de la HAS obtention de l'AMM |
|--|---|---|---|--|
| Alemtuzumab CAMPATH® Anti CD52 En ATU | Leucémie lymphoïde chronique à cellule B | - - | 10 (77%) | Non disponible |
| | Leucémie à prolymphocytes | - - | 2 (15%) | Non disponible |
| | Lymphome lymphocytaire | - - | 1 (8%) | Non disponible |
| Atezolizumab TECENTRIQ® Anti-PD-L1 21/09/2017 | Carcinome urothélial | -Insuffisant -Non concerné | 9 (100%) | IMvigor 211 (27) |
| | Cancer bronchique non petites cellules | Important/ Insuffisant ASMR IV (28) | 0 | |
| | ATU en extension d'indication : Cancer bronchique à petites cellules | - - | 0 | |
| Avelumab BAVENCIO® Anti-PD-L1 18/09/2017 | Carcinome de MERCKEL métastatique | Important (prétraité) ASMR IV (29) | 1 (100%) | JAVELIN Merkel 200 (30) |
| | Hors AMM | - - | 0 | |

| DCI Nom commerciale Mécanisme d'action Date première d'AMM | Indications retenues dans l'AMM | SMR ASMR (à la date de l'AMM) | Nombre de patients ayant eu l'ATU dans les indications de l'AMM | Etudes déposées auprès de la HAS obtention de l'AMM |
|--|--|--|--|--|
| Azacytidine VIDAZA® Agent hypométhylant 17/12/2008 | Syndrome myélodysplasique | -Important -ASMR II (31) | 16 (57%) | AZA-001 (32) |
| | Leucémie myélomonocytaire chronique | -Important -ASMR II (31) | 4 (14%) | AZA-001 (32) |
| | Leucémie aigüe myéloblastique | -Important -ASMR II (31) | 8 (29%) | AZA-001 (32) |
| | Hors AMM | - - | 0 | |
| Bendamustine LEVACT® Agent alkylant 15/07/2010 | Leucémie lymphoïde chronique | Important ASMR III (33) | 10 (33%) | 02CLLIII1(34) |
| | Lymphome non hodgkinien | Important ASMR III (33) | 6 (20%) | SDX105-01 (35) |
| | Myélome | -Important ASMR V (33) | 14 (47%) | 94PB01(36) |
| | Hors AMM | - - | 0 | |
| Blinatumomab BLINCYTO® Ac bispécifique anti- CD3-CD19 23/11/2015 | Leucémie aigüe lymphoïde à précurseurs B avec chromosome Phi + | SMR : important ASMR III (37) | 1 (100%) | MT103-211(38) |
| | Hors AMM | - - | 0 | |
| Brentuximab vedotin ADCETRIS® Anti CD30 conjugué à un cytotoxique 25/10/2012 | Lymphome Hodgkinien | -Important -ASMR III (39) | 12 (75%) | SG035-0003 (40) |
| | Lymphome anaplasique | -Important -ASMR III (39) | 4 (25%) | SG035-0004 (41) |
| | Lymphome T cutané | -Important -ASMR IV | 0 | |
| | Hors AMM | - - | 0 | |
| Carfilzomib KYPROLIS® Inhibiteur du protéasome 19/11/2015 | Myélome multiple | -Important -ASMR IV (42) | 4 (100%) | ASPIRE (43) |
| | Hors AMM | - - | 0 | |

| DCI Nom commerciale Mécanisme d'action Date première d'AMM | Indications retenues dans l'AMM | SMR ASMR (à la date de l'AMM) | Nombre de patients ayant eu l'ATU dans les indications de l'AMM | Etudes déposées auprès de la HAS obtention de l'AMM |
|--|--|-------------------------------------|---|--|
| Crizotinib XALKORI® ITK anti ALK et ROS 23/10/2012 | Cancer bronchique non à petites cellules ALK + | -Important -ASMR III (44) | 3 (75%) | PROFIL 1007 (45) |
| | Cancer bronchique non à petites cellules ROS1 + | -Faible -ASMR V | 0 | |
| | Hors AMM | - - | 1 lymphome T ALK+ (25%) | |
| Évérolimus AFINITOR® Inhibiteur mTOR 03/08/2009 | Cancer du rein | -Important -ASMR IV (46) | 7 (100%) | CRAD001C2240 (Record 1) (47) |
| | Cancer du sein récepteur hormono positif | -Important -ASMR V | 0 | |
| | Tumeur neuroendocrine d'origine pancréatique, gastro-intestinale ou pulmonaire | -Important -ASMR V | 0 | |
| | Hors AMM | - - | 0 | |
| Inotuzumab Ozogamicine BESPOLSA® Anticorps conjugué anti -CD22 29/06/2017 | Leucémie aigüe lymphoïde B CD22 + | -Faible -ASMR V (48) | 1 (100%) | B1931022 (49) |
| | Hors AMM | - - | 0 | |
| Lorlatinib LORVIQUA® ITK anti ALK ITK anti-ROS En Post-ATU | Cancer bronchique non à petites cellules ALK + | - - | 4 (100%) | Non disponible |
| | Autres | - - | 0 | Non disponible |
| Midostaurine RYDAPT® ITK anti FLT3 et KIT kinase 18/09/2017 | Leucémie aigüe myéloïde avec mutation FLT3 | -Important -ASMR IV (50) | 3 (100%) | RAFITY (51) |
| | Mastocytose systémique agressive ou mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne, ou une leucémie à mastocytes | -Faible -ASMR V | 0 | |
| | Hors AMM | - - | 0 | |

| DCI Nom commerciale Mécanisme d'action Date première d'AMM | Indications retenues dans l'AMM | SMR ASMR (à la date de l'AMM) | Nombre de patients ayant eu l'ATU dans les indications de l'AMM | Etudes déposées auprès de la HAS obtention de l'AMM |
|--|---|-------------------------------------|---|---|
| Nivolumab OPDIVO® Anti-PD1 19/06/2015 | Mélanome | -Important -ASMR III | 0 | |
| | Cancer bronchique non à petite cellule | -Important -ASMR IV | 0 | |
| | Lymphome de Hodgkin | -Important -ASMR V (52) | 5 (100%) | CA20920516 (53) |
| | Cancer épidermoïde de la tête et du cou | -Important -ASMR IV | 0 | |
| | Carcinome urothéliale | -Insuffisant -Non concerné | 0 | |
| | Carcinome à cellule rénale | -Important -ASMR III | 0 | |
| | Hors AMM | - - | 0 | |
| Omacétaxine mepesuccinate ITK En ATU | N'est pas inscrit sur le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM. Absence de critère d'octroi AMM aux USA : Leucémie myéloïde chronique | - - | 5 (100%) LMC | Non disponible |
| | Autres | - - | 0 | |
| Osimertinib TAGRISO® ITK anti EGFR 02/02/2016 | Cancer bronchique non à petites cellules avec EGFR + | -Important -ASMR V (54) | 2 (100%) | AURA 2 (55) |
| | Hors AMM | - - | 0 | |
| Ponatinib ICLUSIG® ITK BCR-ABL 01/07/2013 | Leucémie myéloïde chronique mutation T315I | -Important -ASMR III (56) | 5 (71%) | PACE (57) |
| | Leucémie aigüe lymphoïde chromosome Phi + mutation T315I | -Important - ASMR III (56) | 2 (29%) | PACE (57) |
| | Hors AMM | - - | 0 | |
| Romidepsine | Lymphome T cutané ou périphérique | - | 1 (100%) | Non disponible |

| DCI Nom commerciale Mécanisme d'action Date première d'AMM | Indications retenues dans l'AMM | SMR ASMR (à la date de l'AMM) | Nombre de patients ayant eu l'ATU dans les indications de l'AMM | Etudes déposées auprès de la HAS obtention de l'AMM |
|---|--|--|---|---|
| ISTODAX® Inhibiteur histone désacétylase EN ATU | Autres | - - | 0 | |
| Ruxolitinib JAKAVI® Inhibiteur sélectif des JAK (Janus kinase) 23/08/2012 | Myélofibrose | -Important -ASMR III (58) | 11 (100%) | COMFORT II (59) |
| | Maladie de Vaquez | -Important -ASMR IV | 0 | |
| | Hors AMM | - - | 0 | |
| Trifluridine/tipiracile LONSURF® Trifluridine : analogue nucléosidique de la thymidine Tipiracil : inhibiteur de la thymidine phosphorylase 25/04/2016 | Cancer colorectal métastatique | -Faible -ASMR V (60) | 2 (100%) | RECOURSE (61) |
| | Hors AMM | - - | 0 | |
| Vorinostat Inhibiteur d'histone désacétylase En ATU | Pas d'AMM Critères d'octroi : Lymphome T cutané | - - | 1 (100%) | Non disponible |
| | Autres : | - - | 0 | |

Tableau 2 : Indications des patients et devenir des molécules

L'analyse de ce tableau nous permet, d'une part, de connaître le nombre de patients ayant été traités par une molécule qui a obtenu a posteriori un remboursement en ville pour les molécules per os (SMR important, modéré, faible), et d'autre part, d'évaluer le nombre de patient traités par une molécule considérée comme améliorant la prise en charge par rapport au traitement de référence (ASMR I, II, III, IV).

On rappelle que l'évaluation de l'ASMR est déterminée uniquement si la molécule a reçu un SMR au moins faible c'est pourquoi, le graphique suivant ne représente pas les molécules ayant eu un SMR insuffisant, le patient traité dans une indication hors-AMM et les patients traités par des molécules toujours en ATU ou post-ATU.

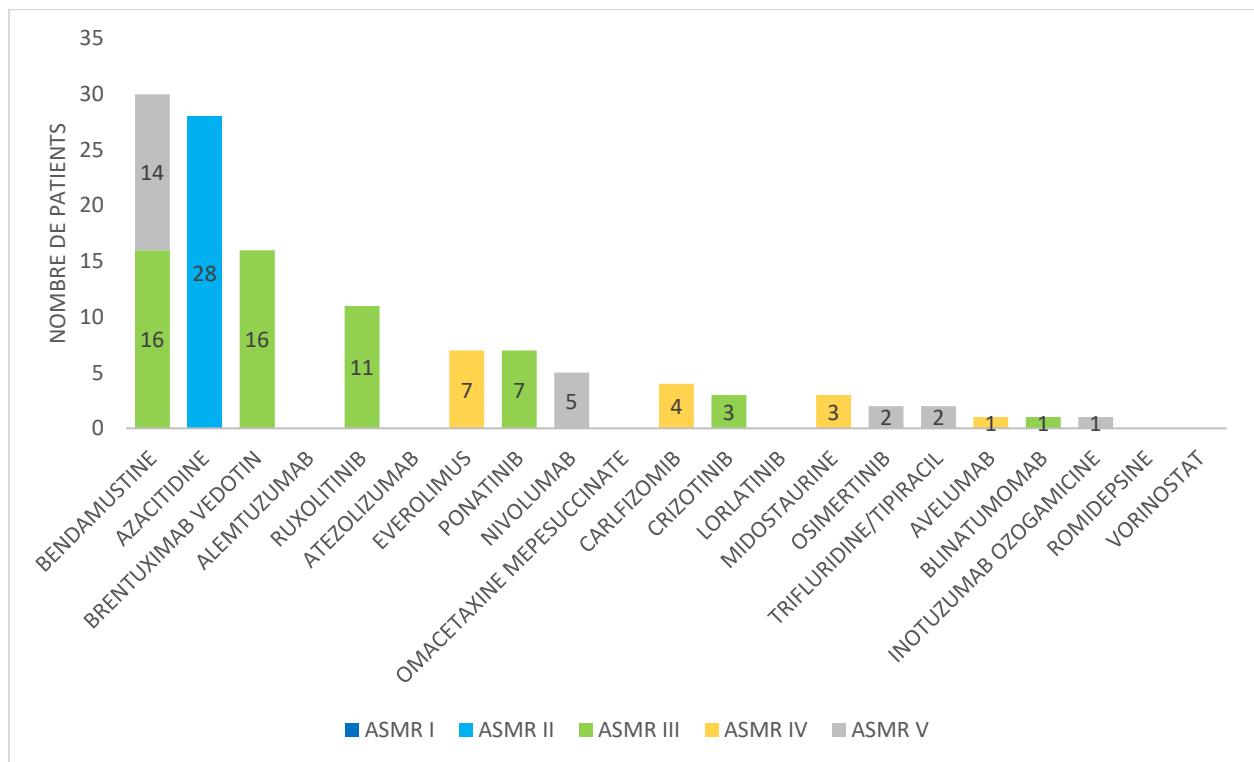


Figure 7 : Détails des ASMR obtenues par molécule

121 (78%) patients ont été traités par une molécule innovante qui a obtenu un SMR au moins faible (faible, modéré ou important) :

- 28 patients (18%) ont bénéficié d'un traitement évalué avec un ASMR II par la HAS. Il s'agit des patients traités par azacitidine. Elle est la seule ATU de notre étude à avoir reçu à posteriori une ASMR II dans toutes ses indications. Cette évaluation repose sur un gain absolu de 9,4 mois en survie globale et sur des indications où la médiane de survie est comprise entre 4,8 mois et 14 mois. On rappelle que seule la greffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement curatif de la maladie. Ce traitement obtient un gain en survie globale chez des patients inéligibles à la greffe.
- 54 patients (35%) ont bénéficié d'un traitement évalué avec un ASMR III par la HAS. Il s'agit de la bendamustine dans la leucémie lymphoïde chronique et lymphome non hodgkinien, brentuximab vedotin, crizotinib, ruxolitinib, ponatinib, et blinatumomab.

- 15 patients (10%) ont bénéficié d'un traitement évalué avec un ASMR IV par la HAS. Il s'agit de l'évérolimus, carfilzomib, midostaurine, et avelumab.
- 24 patients (15%), ont bénéficié d'un traitement évalué avec un ASMR V. Le traitement reçu n'apporte aucune amélioration par rapport aux traitements existants. Il s'agit de la bendamustine dans le myélome multiple, le nivolumab dans le lymphome de hodgkin, osimertinib, trifluridine/tipiracil, et inotuzumab ozogamicin.

9 patients (6%) ont bénéficié d'un traitement ayant obtenu un SMR insuffisant

1 patient (1%) a bénéficié d'un traitement dans une indication n'ayant pas fait l'objet d'une AMM.

24 patients (15%) ont bénéficié d'un traitement qui est toujours en ATU ou post-ATU.

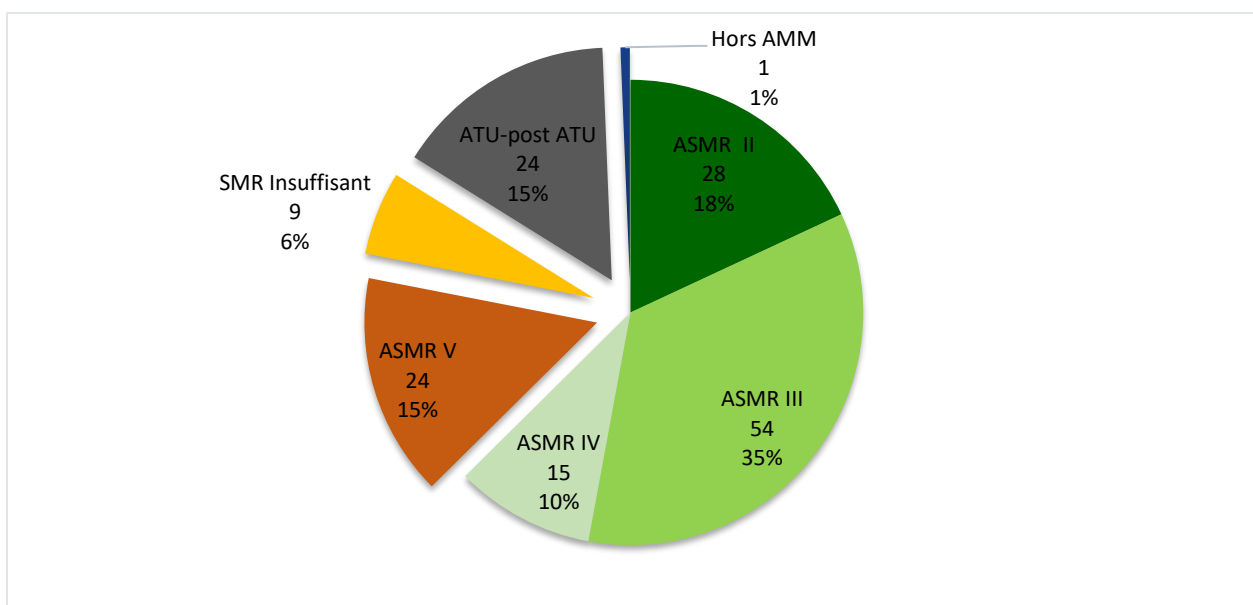


Figure 8 : Part des patients traités selon évaluation de leur indication par la HAS.

On remarque que 97 patients (63%) des patients ont été traité par des molécules innovantes évaluées avec un ASMR au moins mineure (IV, III, et II). La molécule innovante apporte une amélioration thérapeutique en terme d'efficacité, de tolérance par rapport aux traitements existants.

Cependant, 33 patients (21%) ont bénéficié, soit de molécules mises à disposition précocement dans des indications non remboursées par la suite (6%), soit remboursées mais sans réel intérêt

par rapport aux thérapeutiques existantes (15%). Il s'agit des patients traités par bendamustine dans le myélome, par nivolumab dans le lymphome de hodgkin, par osimertinib dans le cancer bronchique non à petites cellules avec EGFR +, par trifluridine/tipiracil dans le cancer colorectal métastatique et des patients traités par atezolizumab dans le cancer de la vessie métastatique. Cette analyse nous permet de nuancer le bénéfice qu'apporte l'accès précoce aux molécules innovantes via le dispositif ATU.

❖ Données relatives patients

Nous avons inclus 155 patients dans l'étude pour un total de 21 molécules différentes selon la répartition suivante :

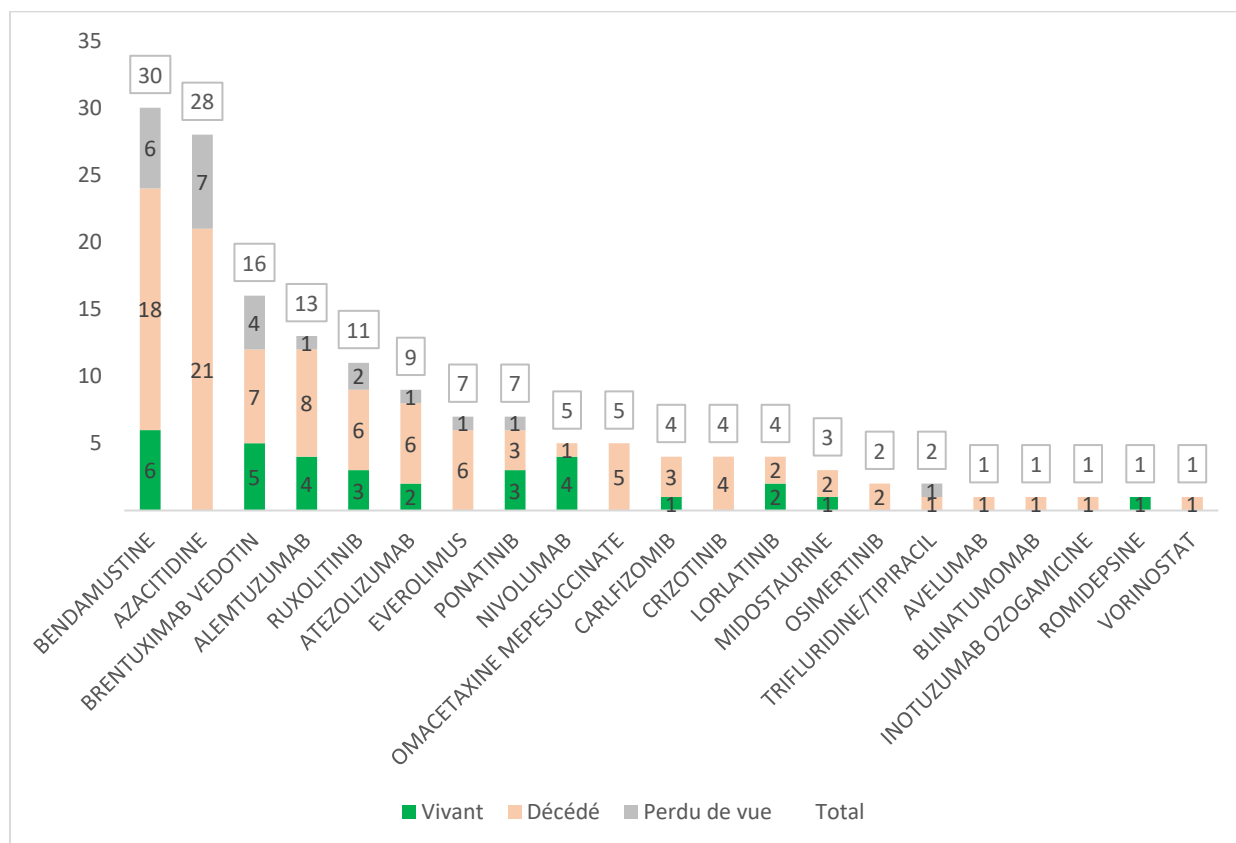


Figure 9 : Distribution des patients par molécule et selon état de survie à la date de fin de l'étude

La bendamustine, l'azacitidine, le brentuximab vedotin, l'alemtuzumab, le ruxolitinib et l'atezolizumab, soit 21% des molécules, incluent 63 % des effectifs patients. Sur ces molécules, on peut espérer dégager des données d'efficacité et de tolérance interprétables.

A la fin de l'étude, 32 patients (21%) sont encore vivants, 99 patients (64%) sont décédés et 24 (15%) ont été perdus de vue. Ces derniers étaient vivants à la date de dernières nouvelles mais ne se sont jamais présentés à leur consultation. Les perdus de vue faussent les calculs des médianes de survie selon Kaplan-Meier et constituent un biais important.

L'ATU nominative à l'IPC concerne principalement le domaine de l'hématologie.

- 126 patients (81%) sont répartis sur 14 molécules indiquées dans le domaine de l'hématologie. Il s'agit des patients traités par : alemtuzumab, azacitidine, bendamustine, blinatumomab, brentuximab, carfilzomib, inotuzumab ozogamicin, midostaurine, nivolumab, omacetaxine mepesuccinate, ponatinib, romidepsine, ruxolitinib, vorinostat
- 29 patients (19%) sont répartis sur 7 molécules indiquées dans le domaine de l'oncologie. Il s'agit des patients traités par : atezolizumab, avelumab, crizotinib, évérolimus, lorlatinib, osimertinib, trifluridine/tipiracil.

Il est nécessaire d'obtenir l'âge médian des patients par molécule afin de vérifier si la population étudiée à l'IPC est semblable à la population de l'essai de référence. L'âge pris en compte est celui à l'instauration du traitement.

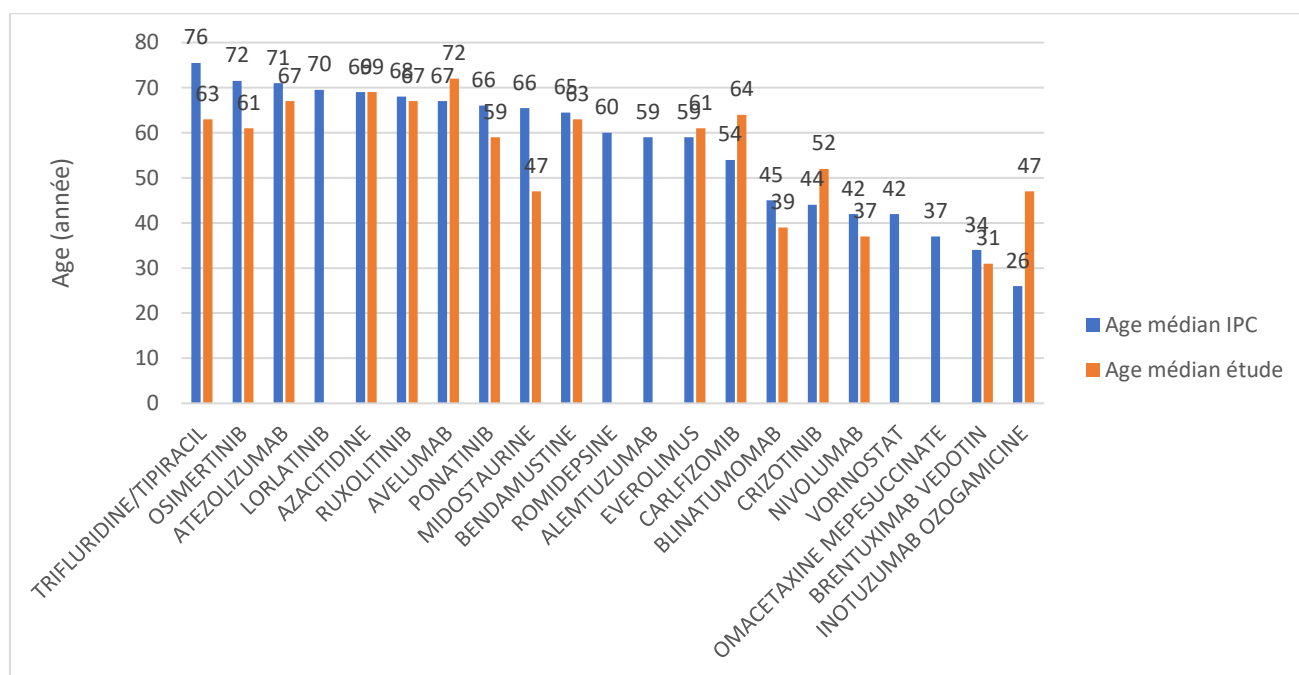


Figure 10 : Age médian des patients par molécule versus étude de référence par molécule

On remarque que les âges médians sont comparables entre l'IPC et l'étude de référence, excepté pour la midostaurine et inotuzumab ozogamicine.

Certaines molécules ne disposent pas de données concernant l'âge médian de référence pendant l'étude, c'est le cas pour l'alemtuzumab, l'omacétaxine mepesuccinate, lorlatinib, la

romidepsine et le vorinostat. En effet ces molécules ne sont pas encore commercialisées. L'étude permettant la commercialisation du médicament n'est pas encore publiée.

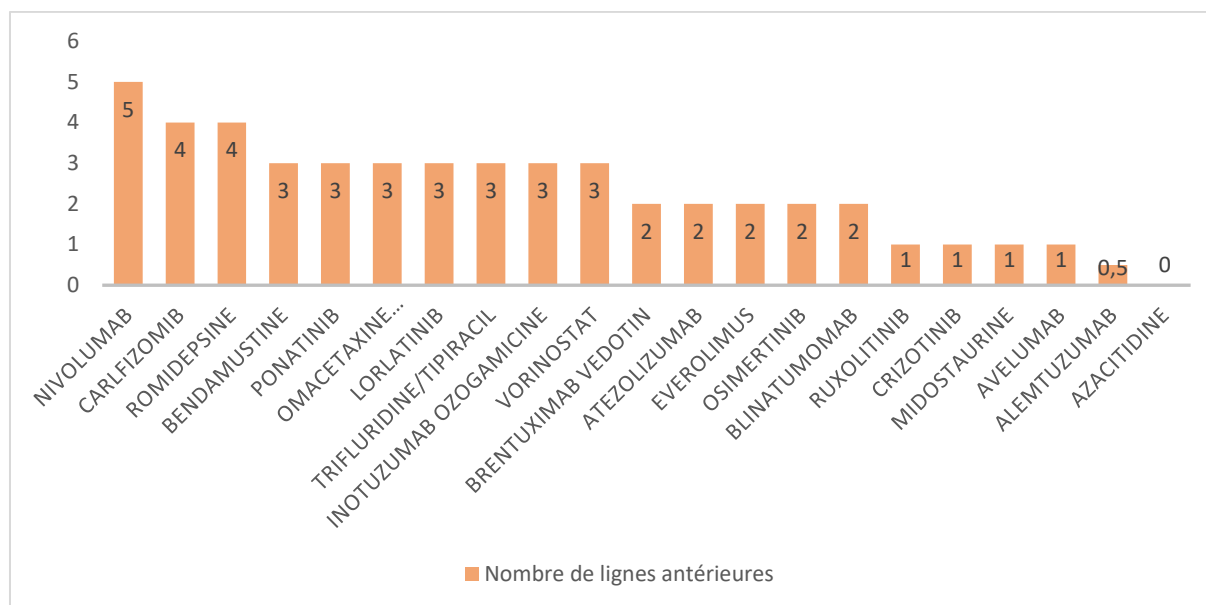


Figure 11 : Nombre médian de lignes de traitement antérieures des patients par molécule

Le dispositif ATU est proposé, par définition, aux patients en situation d'absence d'alternative thérapeutique. L'observation du nombre de lignes antérieures de traitement du patient par la molécule innovante nous permet de nuancer la définition. En effet, on constate par exemple que les patients traités par azacitidine sont naïfs de tout traitement. Les patients traités par ruxolitinib, crizotinib, midostaurine et avelumab n'ont qu'une seule ligne antérieure.

A l'inverse on remarque que le nombre médian de lignes antérieures est supérieur ou égal à 4 chez les patients traités par nivolumab, carfilzomib et romidepsine.

Le nombre médian de lignes antérieures toutes ATU confondues est de 2.

b. Données d'efficacité

❖ Taux de réponse objective

Durant son traitement en ATU, le patient est régulièrement réévalué lors de consultations médicales. Généralement, un bilan trimestriel est effectué afin d'apprécier la réponse obtenue. C'est la meilleure réponse objective obtenue qui est enregistrée.

Les réponses obtenues sont réparties de la manière suivante :

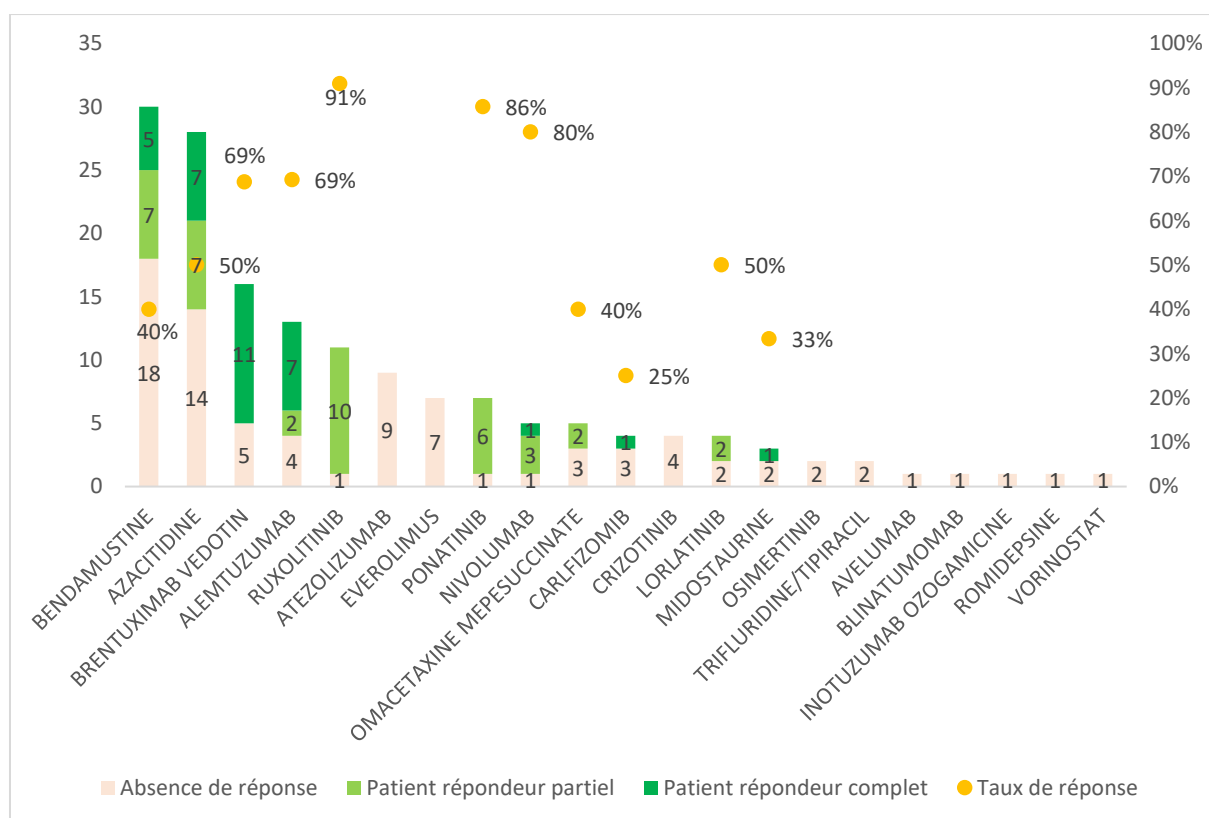


Figure 12 : Répartition des patients selon la réponse objective obtenue

Les 64 patients répondeurs incluant les réponses partielles et complètes sont répartis sur 11 molécules : bendamustine, azacitidine, brentuximab vedotin, alemtuzumab, ruxolitinib, ponatinib, nivolumab, omacetaxine, carlifozomib, lorlatinib et midostaurine.

On distingue arbitrairement 3 catégories de répondeurs :

- Forts répondeurs avec un taux de réponse globale supérieur ou égal à 50 % : azacitidine, brentuximab vedotin, alemtuzumab, ruxolitinib, ponatinib, nivolumab, lorlatinib.

- Faiblement répondeurs avec un taux de réponse globale compris entre 1% et 49% : bendamustine, omacetaxine mepesuccinate, carfilzomib, midostaurine.
- Non répondeurs avec un taux de réponse globale à 0% : atezolizumab, évérolimus, crizotinib, osimertinib, trifluridine/tipiracil, avelumab, blinatumomab, inotuzumab ozogamicine, romidepsine, et vorinostat.

Le taux moyen de réponse objective toutes molécules confondues est de 46% dont 21% en réponse complète. Cette donnée nous permet de dire que sur 10 ans, 4 patients sur 10 répondent à un traitement par une molécule innovante.

Les données de la cohorte de l'IPC sont comparées aux données de l'étude de référence. La comparaison est faite uniquement sur les molécules dont le critère de jugement principal est le taux de réponse objective dans l'étude de référence. Nous allons les présenter par ordre décroissant du nombre de patients inclus dans la cohorte.

○ Bendamustine

| Bendamustine | Taux de réponse IPC | Taux de réponse étude | Taux de réponse comparateur |
|-------------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Leucémie lymphoïde chronique | 50% | 68% | 31% |
| Lymphome de Hodgkin | 67% | 78% | (Étude non comparative) |
| Myélome | 21% | 75% | 68% |

Tableau 3 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par bendamustine

Le taux moyen de réponse globale toutes indications confondues est de 40%.

- Dans l'indication de la LLC (leucémie lymphoïde chronique), le taux de réponse globale est de 50%, il reste inférieur au taux de réponse globale obtenu dans l'étude « 02CLLIII1 » (34) (68%). Cependant, il reste supérieur au traitement de référence, le chlorambucile, dans la LLC (31%). Une des hypothèses qui permettrait d'expliquer cette différence de taux de réponse serait d'envisager que les deux groupes de patients traités par bendamustine ne sont pas identiques. En effet, le nombre de lignes antérieures de traitement diffère. Les patients inclus dans cet essai n'ont pas reçu de traitement antérieur pour la LLC, alors pour les patients de l'IPC le nombre de lignes antérieures pour cette indication était de 3 en valeur médiane.

- Dans l'indication du lymphome non hodgkinien, les patients inclus dans l'étude non comparative de phase II « SDX105-01 »(35) ont un taux de réponse globale de 78%. Ce taux est légèrement supérieur au taux observé chez les patients de l'IPC (67%). Les patients de l'essai ont reçu une médiane de 2 lignes antérieures alors que les patients de l'IPC ont reçu une médiane de 3 lignes antérieures dans cette indication.
- Dans l'indication du myélome, l'étude « 94PB01 » de phase III (36) associe la bendamustine avec la prednisone et les compare à l'association melphalan-prednisone. Le taux de réponse globale obtenue ne diffère pas significativement, il est de 75% dans le groupe bendamustine-prednisone versus 68% dans le groupe melphalan-prednisone. Cependant le taux de réponse globale des patients traités à l'IPC est de seulement 21%. Ce taux est très inférieur aux taux observés dans l'étude de phase III. Dans cette étude, les patients n'ont pas été préalablement traités contrairement aux patients de l'IPC qui ont reçu en moyenne 3 lignes antérieures dans cette indication.

○ Brentuximab vedotin

| Brentuximab vedotin | Taux de réponse IPC | Taux de réponse étude | Taux de réponse comparateur |
|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Lymphome de Hodgkin | 67% | 75% | (Etude non comparative) |
| Lymphome anaplasique | 75% | 86% | (Etude non comparative) |

Tableau 4 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par brentuximab vedotin

Le taux de réponse objective est de 69% toutes indications confondues chez les patients traités à l'IPC.

- Dans l'indication du lymphome de hodgkin, le taux est de 67% dont 100% de réponse complète. Dans l'étude « SG035-0003 »(40) non comparative, le taux de réponse est supérieur puisqu'il est de 75%. Cependant les patients inclus dans l'étude sont en récurrence du lymphome après la greffe de cellules souches hématopoïétiques, ce qui ne correspond pas à notre échantillon puisque sur les 8 patients répondeurs, 100% ont bénéficié d'une greffe après le brentuximab vedotin et n'avaient pas été greffés préalablement.

- Dans l'indication du lymphome anaplasique, le taux de réponse est de 75% chez les patients de l'IPC. Dans l'étude « SG035-0004 »(41), le taux de réponse globale est de 86%. Ce taux est supérieur à celui de l'IPC. Globalement aux vues des données recueillies à l'IPC, on peut dire que les patients traités par du brentuximab vedotin ont tiré un bénéfice à l'accès précoce du traitement. Ce bénéfice doit être confronté aux données de tolérance recueillies.

Les patients traités par brentuximab vedotin ont répondu au traitement. Les taux de réponse restent légèrement inférieurs à ceux des patients de l'étude.

○ Ruxolitinib

| Ruxolitinib | Taux de réponse IPC | Taux de réponse étude | Taux de réponse comparateur |
|---------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Myélofibrose | 91% | 32% | 0% |

Tableau 5 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par ruxolitinib

L'étude « COMFORT II » (59) évalue l'efficacité du ruxolitinib aux meilleurs traitements disponibles (hydroxyurée ou glucocorticoïde ou aucun traitement) chez les patients atteints de myélofibrose. La réponse est définie dans l'étude comme une diminution du volume splénique > 35%. Dans l'étude, le taux de réponse globale à la 24ème semaine est de 31,9% pour le groupe ruxolitinib versus 0% pour le groupe traitement standard. Sur la cohorte de l'IPC, le taux de réponse globale atteint les 91%. Ce taux est donc très supérieur au taux observé dans l'étude. Le pourcentage de diminution du volume de la rate à l'IPC n'est pas toujours connu, mais la diminution du volume de la rate est objectivée par un examen clinique. Les patients de l'IPC en réponse partielle sont des patients avec une réduction du volume de la rate ou une amélioration de la symptomatologie. Les patients de l'étude n'ont pas eu de gain en survie sans progression ni en survie globale.

○ Ponatinib

| Ponatinib | Taux de réponse IPC | Taux de réponse étude | Taux de réponse comparateur |
|---|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Leucémie myéloïde chronique T135I + | 80% | 70% | (Etude non comparative) |
| Leucémie aigüe lymphoblastique T135I + | 100% | 32,8% | (Etude non comparative) |

Tableau 6 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par ponatinib

L'étude «PACE (AP24534) » (57) est non comparative et évalue l'efficacité du ponatinib dans plusieurs cohortes de patients.

- Dans l'indication de la leucémie myéloïde chronique avec mutation T135I, le taux de réponse globale chez les patients de la cohorte de l'IPC est de 80%. Celui dans l'étude est de 70,3%.
- Dans l'indication de la leucémie aigüe lymphoblastique positive au chromosome de Philadelphie la cohorte de l'étude « PACE » obtient un taux de réponse globale de 32,8% lorsque la mutation T135I est présente. Le taux atteint les 100 % (n=2) dans cette même indication dans la cohorte de l'IPC.

Les patients de l'IPC traités par ponatinib ont répondu en présence de la mutation T135I dans l'indication de la LMC en phase chronique et dans la leucémie aigüe lymphoblastique Phi +. Cette réponse est importante et concerne 86% des patients. Cette réponse survient chez des patients ayant reçu 3 lignes antérieures d'inhibiteurs de tyrosine kinase.

○ Nivolumab

| Nivolumab | Taux de réponse IPC | Taux de réponse étude | Taux de réponse comparateur |
|----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Lymphome de Hodgkin | 80% | 67% | (Etude non comparative) |

Tableau 7 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par nivolumab

L'étude « CA209205 » (53) évalue l'efficacité du nivolumab chez les patients ayant un lymphome de Hodgkin et ayant déjà reçu au préalable une greffe de cellule souche autologue. Le taux de réponse globale est alors de 67% dont 8,8% de réponse complète. Dans la cohorte

de l'IPC, le taux de réponse globale atteint les 80%. Ce taux important survient dans une cohorte de patients ayant résisté à plus de 6 lignes de traitements antérieurs.

- Osimertinib

| Osimertinib | Taux de réponse IPC | Taux de réponse étude | Taux de réponse comparateur |
|--|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Cancer bronchique non à petite cellule avec mutation EGFR T790M | 0% | 66% | - |

Tableau 8 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par osimertinib

L'étude « AURA 2 » (38) est non comparative et évalue l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avec mutation EGFR et T790M ayant déjà progressé sous un autre ITK anti EGFR. Le taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC est de 0%. Le taux de réponse globale chez les patients traités par osimertinib dans l'étude est de 66%. Les deux patients de l'IPC n'ont pas répondu au traitement par osimertinib. Le nombre médian de lignes antérieures dans la cohorte de l'IPC est de 2. Dans la cohorte de l'étude, 32% ont reçu une ligne antérieure, 23% deux lignes antérieures, 17% de trois lignes antérieures et 28% de 4 lignes antérieures ou plus. Le nombre de ligne antérieure ne permet pas d'expliquer l'absence de réponse dans la cohorte de l'IPC.

- Avelumab

| Avelumab | Taux de réponse IPC | Taux de réponse étude | Taux de réponse comparateur |
|---|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Carcinome de Merkel métastatique | 0% | 28% | - |

Tableau 9 : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par avelumab

L'étude « JAVELIN Merkel 200 (24) évalue l'efficacité et la tolérance du traitement chez les patients atteints d'un carcinome de Merkel métastatique et ayant déjà reçu une ligne de chimiothérapie. Un seul patient a été traité par avelumab dans la cohorte de l'IPC et celui-ci n'a pas répondu au traitement. Le taux de réponse objective dans la cohorte de l'étude est de 28%.

On peut difficilement conclure sur l'efficacité du traitement sur le patient de l'IPC étant donnée la taille de l'échantillon (n=1).

○ Blinatumomab

| Blinatumomab | Taux de réponse IPC | Taux de réponse étude | Taux de réponse comparateur |
|--|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Leucémie aigüe lymphoïde à précurseur B | 0% taux de réponse globale | 43% taux de réponse globale | - |

Tableau 10 : : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par blinatumomab

L'étude MT103-211 (29) est non comparative et évalue l'efficacité et la tolérance du blinatumomab chez des patients atteints d'une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B. Un seul patient a été traité par blinatumomab dans la cohorte de l'IPC et celui-ci n'a pas répondu au traitement. Le taux de réponse globale des patients de l'étude est de 43%. On peut difficilement conclure sur l'efficacité du traitement sur le patient de l'IPC étant donnée la taille de l'échantillon (n=1).

○ Inotuzumab ozogamicine

| Inotuzumab ozogamicine | Taux de réponse IPC | Taux de réponse étude | Taux de réponse comparateur |
|--|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Leucémie aigüe lymphoïde à précurseur B | 0% taux de réponse globale | 81% taux de réponse globale | 30% taux de réponse globale |

Tableau 11 : : Comparaison des taux de réponse globale dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par inotuzumab ozogamicine

L'étude « B1931022 (35) » est comparative et évalue l'efficacité de l'inotuzumab ozogamicine chez les patients atteints de leucémie aigüe lymphoblastique B CD 22+ versus « traitement standard ». Un seul patient dans la cohorte de l'IPC a été traité et celui-ci n'a pas répondu au traitement. On peut difficilement conclure sur l'absence d'efficacité étant donnée la taille de l'échantillon (n=1).

L'alemtuzumab, l'omacetaxine, le lorlatinib, le vorinostat et la romidepsine sont des médicaments sous ATU ou en post-ATU. Le rapport de l'avis de la HAS n'est pas disponible.

❖ Durée médiane de réponse

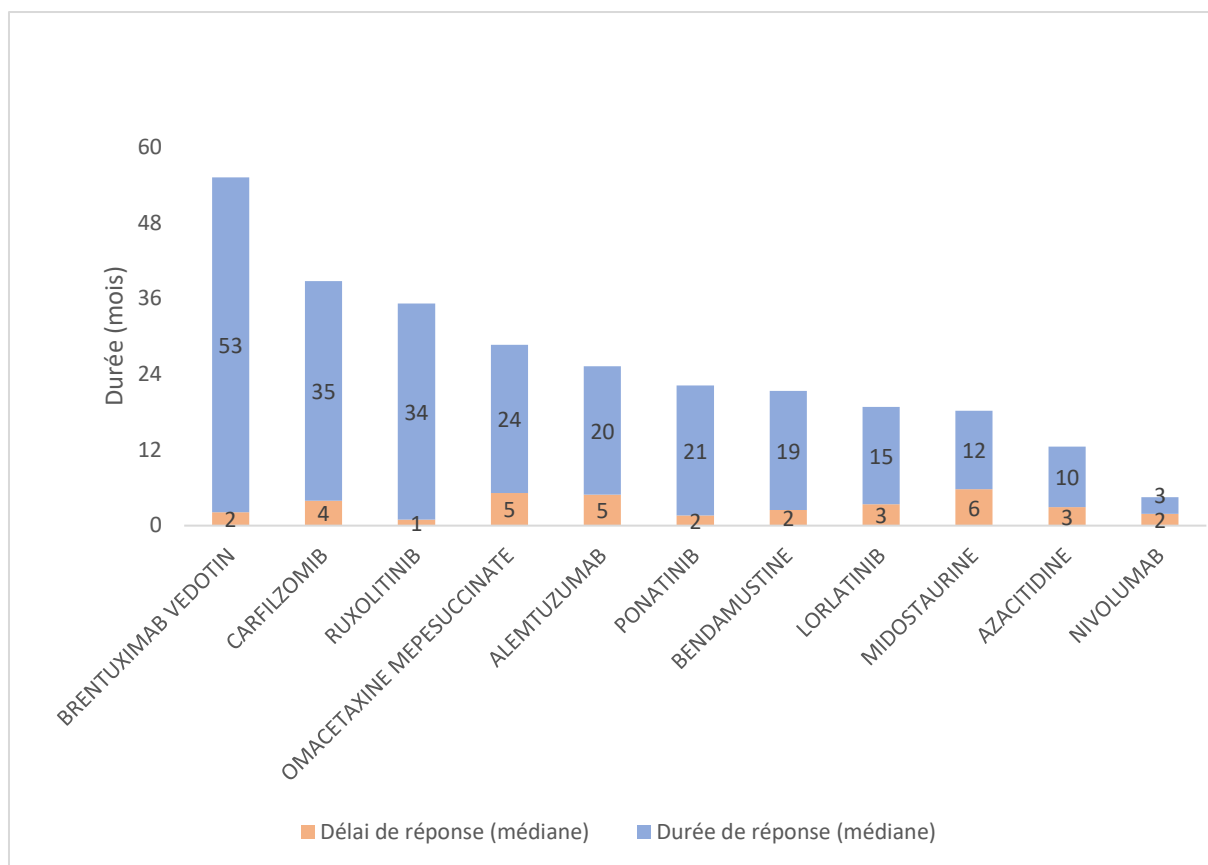


Figure 13 : Délai et durée de réponse des patients répondeurs

Les délais de réponse et les durées médianes de réponse sont calculés uniquement sur la cohorte de patients répondeurs.

Le délai de réponse médian des patients répondeurs varie du simple au triple selon la molécule mais un minimum de 2 mois environ est nécessaire pour observer une réponse objective. Le délai de réponse médian toutes ATU et patients confondus est de 3 mois. Ce résultat correspond au premier bilan d'imagerie au scanner ou bilan par un myélogramme.

La durée de réponse est également très variable. Elle est de 3 mois pour le nivolumab pour les patients répondeurs et de 53 mois pour le brentuximab vedotin et le ruxolitinib. La durée médiane de réponse toutes ATU confondues est de 17,4 mois

On rappelle qu'un seul patient traité par carfilzomib est répondeur. La durée médiane de réponse et le délai médian de réponse indiqués correspondent à aux valeurs obtenues chez ce patient.

❖ Survie sans progression

La survie sans progression est un critère qui évalue directement l'efficacité du traitement sur le recul de la progression. Ce critère peut être prédictif de la survie globale et constitue le critère de choix dans les essais cliniques. En effet, ce critère peut être obtenu plus rapidement et à moindre coût que la survie globale. Cependant la date de l'évènement « progression » est plus difficile à définir qu'une date de décès par exemple. Dans notre étude, la date de progression correspond à la date de la consultation à laquelle le médecin constate la progression.

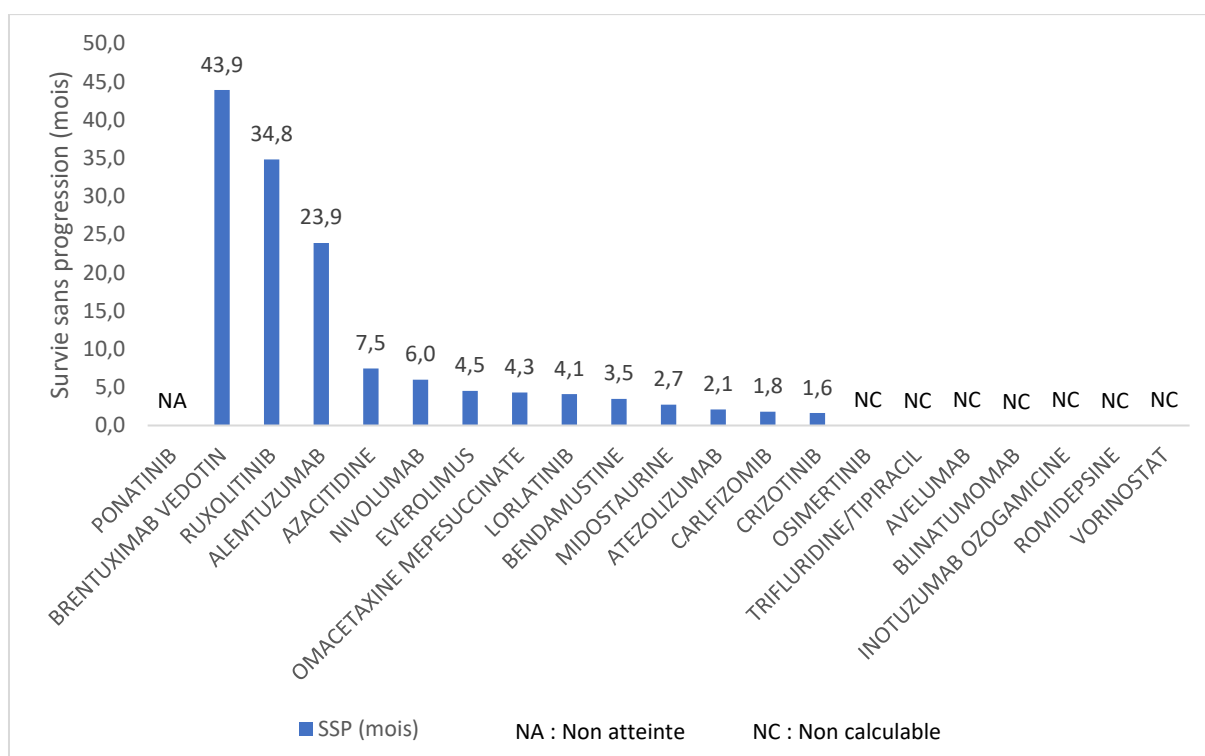


Figure 14 : Médiane de survie sans progression selon Kaplan-Meier.

La médiane de survie sans progression du ponatinib n'est pas atteinte à 77 mois soit 6,4 années. La survie sans progression 5 ans est de 54%. La non-atteinte de ce critère témoigne de l'efficacité de la molécule.

On distingue 3 molécules dont les médianes de survie sans progression sont élevées : il s'agit du brentuximab vedotin, du ruxolitinib et de l'alemtuzumab.

Nous allons comparer les données de la cohorte de l'IPC avec l'étude de référence sur laquelle s'est appuyée la HAS pour émettre son avis. La comparaison est faite uniquement sur les

molécules dont le critère de jugement principal est la médiane de survie sans progression dans l'étude de référence. Nous allons les présenter par ordre décroissant de médiane de survie sans progression.

- Carfilzomib

| Carfilzomib | Médiane de survie sans progression IPC | Médiane de survie sans progression de l'étude | Médiane de survie sans progression du comparateur |
|-------------------------|---|--|--|
| Myélome multiple | 1,8 mois | 31,4 mois | 30,1 mois |

Tableau 12 : Comparaison des médianes de survie sans progression dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par carfilzomib

L'étude comparative « ASPIRE » (43) évalue l'efficacité de l'association carfilzomib / lénalidomide / dexaméthasone versus le traitement lénalidomide / dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple en rechute. La médiane de survie sans progression dans la cohorte de l'IPC est de 1,8 mois. Elle est de 31,4 mois dans le groupe de l'étude traité par l'association avec carfilzomib, et 30,1 mois pour le groupe avec l'association sans le carfilzomib. La différence est significative. La médiane de survie sans progression est très inférieure aux résultats obtenus dans l'étude. Une des explications justifiant cet écart d'efficacité réside sur la différence du nombre de lignes antérieures. En effet, dans l'étude, 46% des patients n'ont reçu qu'une ligne antérieure et 30% seulement 2 lignes antérieures. Le nombre de lignes antérieures médian est de 4 dans la cohorte de l'IPC avec 0% de patient traité après une ligne antérieure et 25 % ayant été traités après deux lignes antérieures.

- Crizotinib

| Crizotinib | Médiane de survie sans progression IPC | Médiane de survie sans progression de l'étude | Médiane de survie sans progression du comparateur |
|--|---|--|--|
| Cancer bronchique non à petites cellules ALK+ | 3,9 mois | 7,7 mois | 3,3 mois |

Tableau 13 : Comparaison des médianes de survie sans progression dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par crizotinib

L'étude « PROFIL 1007 » (45) évalue l'efficacité du crizotinib versus un traitement standard (pemetrexed ou docétaxel) chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules ALK + en échec après au moins 1 ligne antérieure. La médiane de survie sans progression dans la cohorte de l'IPC est de 3,9 mois. Celle des patients traités dans l'étude est de 7,7 mois versus 3,3 mois pour le comparateur. Cette différence est significative. La médiane de survie sans progression est légèrement supérieure au comparateur mais inférieure aux patients traités par crizotinib dans l'étude.

- Evérolimus

| Evérolimus | Médiane de survie sans progression IPC | Médiane de survie sans progression de l'étude | Médiane de survie sans progression du comparateur |
|----------------------------------|---|--|--|
| Cancer rénal métastatique | 4,5 mois | 4,9 mois | 1,9 mois |

Tableau 14 : Comparaison des médianes de survie sans progression dans la cohorte de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par évérolimus

L'étude « CRAD001C2240 (Record 1) » (47) évalue l'efficacité de l'évérolimus dans le cancer du rein métastatique ayant progressé sous ITK (sorafénib et/ou sunitinib) versus placebo. La médiane de survie sans progression dans la cohorte de l'IPC est de 4,5 mois. Celle des patients traités dans l'étude par évérolimus est de 4,9 mois versus 1,9 mois pour le groupe placebo. Cette différence est significative. Le traitement par évérolimus semble également efficace dans la cohorte de l'IPC.

❖ Survie globale

La médiane de survie est le critère de choix pour la HAS. Sa valeur n'est pas toujours connue au moment de l'analyse du dossier. On rappelle qu'à la date de la médiane de survie globale, 50% des patients sont vivants et 50% sont décédés. L'allongement des médianes de survie globale est l'objectif principal à atteindre pour juger de la réelle efficacité d'un médicament.

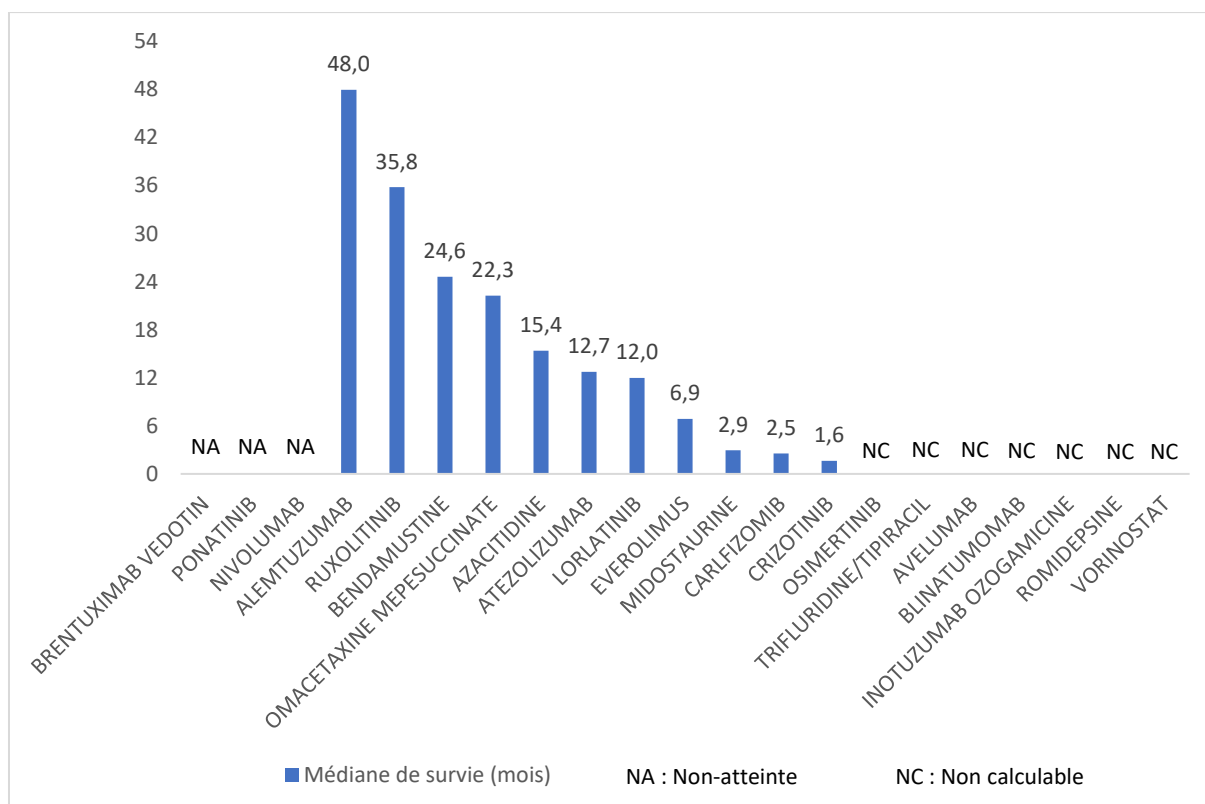


Figure 15 : Médiane de survie globale par molécule selon Kaplan-Meier

Les médianes de survie globale du brentuximab vedotin, du ponatinib et du nivolumab ne sont pas atteintes à la fin de l'étude après une durée de suivi respectivement de 94,2, 77,3 et 49,3 mois (plus de 50% des patients vivants à la fin de l'étude). La proportion de molécules dont la médiane de survie globale est non atteinte est de 14%.

L'alemtuzumab, le ruxolitinib et la bendamustine ont les médianes de survie globale les plus élevées par rapport aux autres molécules et sont respectivement de 48,0, 35,8 et 24,6 mois. Autrement dit, la probabilité qu'un patient soit décédé après 48 mois de traitement d'alemtuzumab est de 50%. Il est intéressant de comparer les médianes de survie globale

obtenues dans la cohorte de l'IPC avec les patients inclus dans les essais. La médiane de survie globale est obtenue sur 11 molécules soit 53% des molécules incluses dans notre étude.

Concernant les molécules suivantes : osimertinib, trifluridine/tipiracil, avelumab, blinatumomab, inotuzumab ozogamicine, romidepsine et vorinostat, les médianes de survie ne sont pas calculables. En effet, le nombre de patient traités par molécule est inférieur ou égale à 2. Ces 7 molécules représentent 33% des molécules incluses dans notre étude.

Certaines molécules n'ont pas prouvé leur bénéfice en gain de survie globale face au comparateur lors des études fournies par le laboratoire. Il s'agit du ruxolitinib, la bendamustine, l'atezolizumab, l'évérolimus et le crizotinib.

- Azacitidine

| Azacitidine (critère principal) | Médiane de survie globale IPC | Médiane de survie globale de l'étude | Médiane de survie globale du comparateur |
|--|--------------------------------------|---|---|
| Syndrome myélodysplasique | 15,4 mois | 24,0 mois | 15,0 mois |

Tableau 15 : Comparaison des médianes de survie globale de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par azacitidine

L'étude « AZA-001 »(32) évalue l'efficacité de l'azacitidine versus un « traitement conventionnel » (absence de traitement actif, cytarabine à faible dose et la chimiothérapie standard) chez des patients atteints d'un syndrome myélodysplasique sans ligne antérieure et non éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. La médiane de survie globale dans la cohorte de l'IPC est de 15,4 mois. Elle est légèrement supérieure au comparateur et inférieure aux patients traités par azacitidine dans l'étude. Donc les patients de l'IPC n'ont pas eu le bénéfice attendu par rapport aux études cliniques.

La médiane de survie globale des patients traités à l'IPC par la midostaurine est de 2,9 mois. Ces résultats contrastent fortement avec ceux publiés dans l'étude « *RAFITY*» (51). Cette étude évalue l'ajout de la midostaurine sur le traitement d'une leucémie aigüe myéloïde dans les différentes phases de traitement : l'induction (cytarabine, daunorubicine), la consolidation (cytarabine haute dose) et l'entretien (placebo). Dans l'étude, la médiane de survie globale est de 75 mois pour la midostaurine versus 25,6 mois pour le placebo. Cette grande différence avec la cohorte de l'IPC peut être expliquée par la différence d'âge médian qui est de 66 ans dans la

cohorte de l'IPC versus 47 ans dans l'étude. Cette différence a d'ailleurs été soulignée dans l'avis de la HAS. En effet l'âge médian de survenue de la maladie est de 71 ans (51).

○ Atezolizumab

| Atezolizumab (critère principal) | Médiane de survie globale | Médiane de survie globale de l'étude | Médiane de survie globale du comparateur |
|---|----------------------------------|---|---|
| Cancer de la vessie | 12,7 mois | 11,1 mois | 10,6 mois |

Tableau 16 : Comparaison des médianes de survie globale de l'IPC versus étude de référence chez les patients traités par atezolizumab

L'étude « IMvigor 211 » (27) évalue l'efficacité de l'atezolizumab versus un traitement conventionnel laissé au choix de l'investigateur entre paclitaxel, docétaxel et vinflunine). Le traitement s'adresse aux patients atteints de cancer de la vessie localement avancé ou métastatique non éligible au traitement par sels de platine. La différence de médiane de survie globale entre les patients traités et le comparateur n'est pas significative. Celle des patients de l'IPC est supérieure au comparateur et aux patients de l'étude.

c. Données de tolérance

La tolérance est évaluée dans notre étude par le pourcentage d'arrêt pour toxicité et par le taux de réhospitalisations. Ces critères évaluent principalement les effets indésirables graves qui surviennent durant le traitement.

❖ Motifs d'arrêt du traitement

Le graphique ci-dessous représente les motifs d'arrêt des patients. Il s'agit de l'un des indicateurs qui permet d'évaluer le risque encouru par le patient.

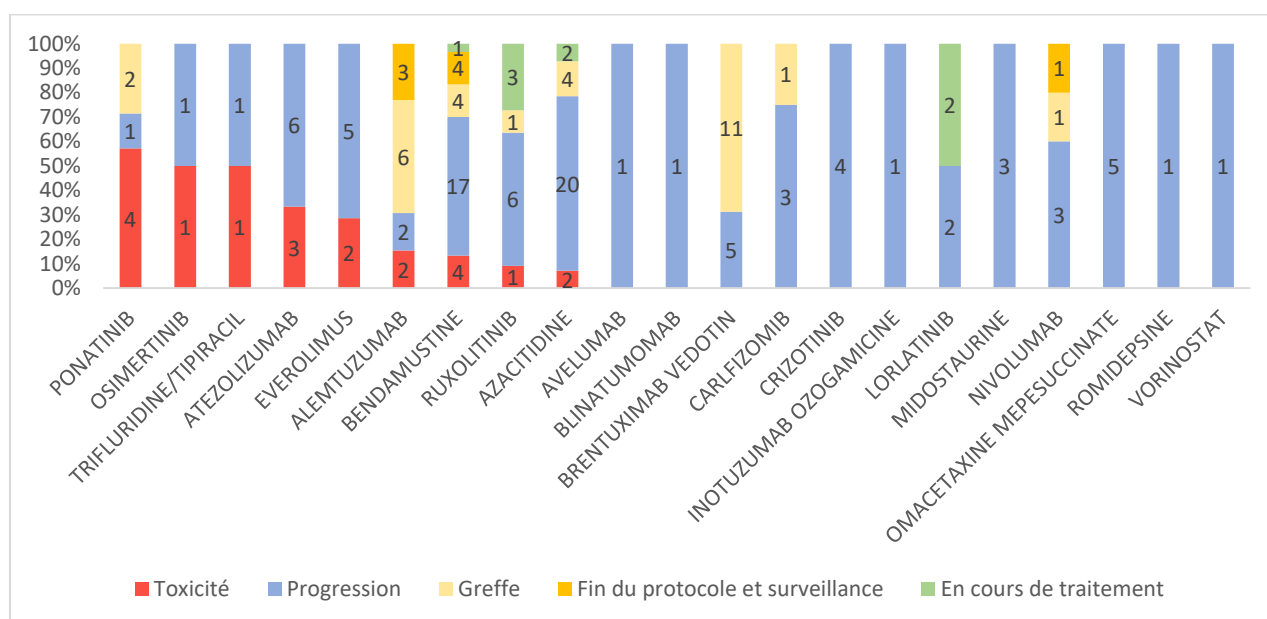


Figure 16 : Motifs d'arrêt des traitements par molécule

Sur les 139 mois (11,5 ans) de suivi des patients, 95% ont arrêté le traitement soit 147 patients. Les 8 patients en cours de traitement à la date de dernières nouvelles sont répartis de la manière suivante : ruxolitinib (3), lorlatinib (2), azacitidine (2 perdus de vue) et bendamustine (1 perdu de vue).

○ Motif d'arrêt : la toxicité

Le pourcentage d'arrêt pour toxicité est élevé pour les molécules suivantes : ponatinib (57%), osimertinib (50%), trifluridine/tipiracil (50%), atezolizumab (33%) et évérolimus (29%).

Le pourcentage d'arrêt pour toxicité est modéré pour les molécules suivantes : alemtuzumab (15%), bendamustine toutes indications confondues (13%), ruxolitinib (9%), azacitidine (7%)

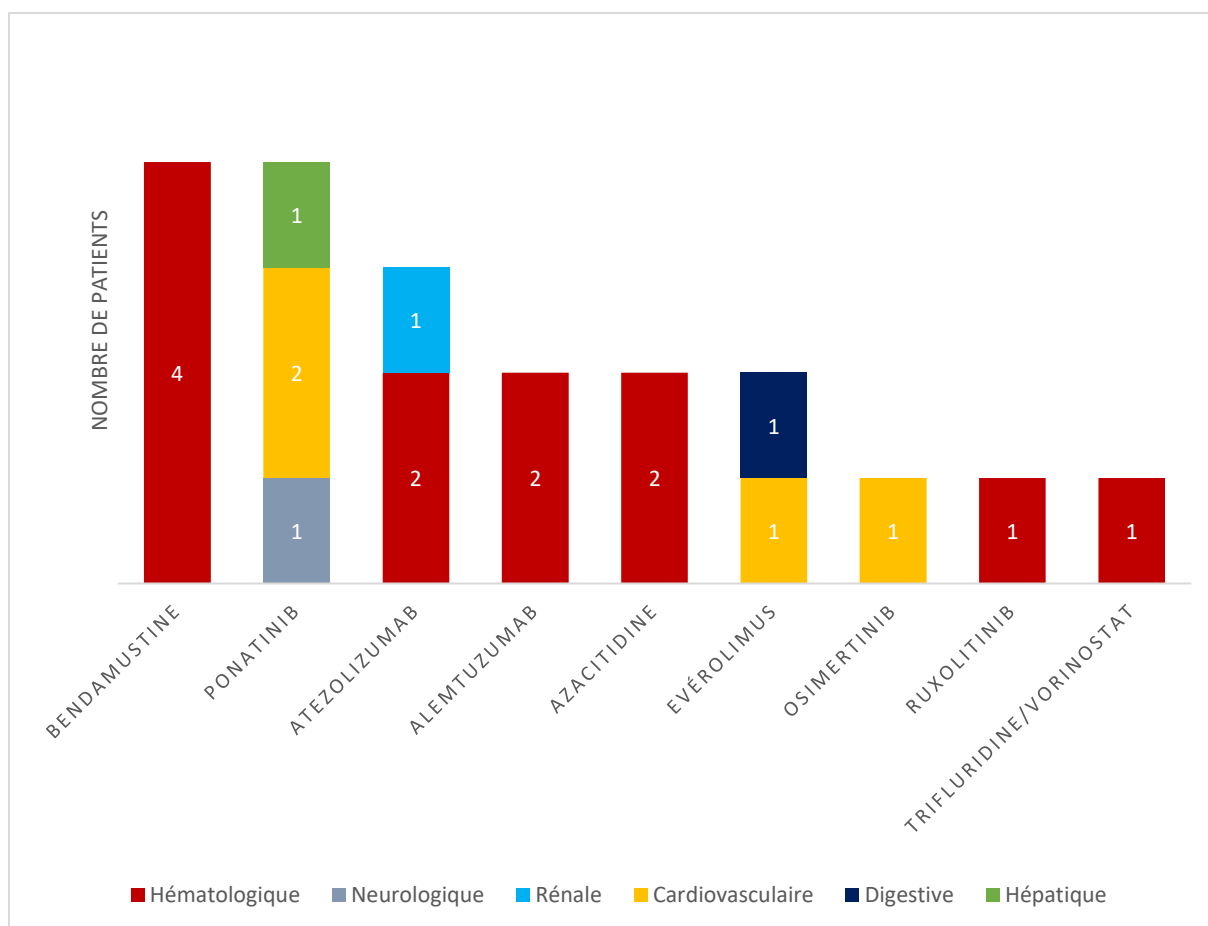


Figure 17 : Principales toxicités conduisant à un arrêt des traitements

On dénombre 20 (13%) patients ayant arrêté leur traitement pour cause de toxicité. On observe que pour plus de la moitié des patients (60%), la toxicité hématologique est responsable d'un arrêt du traitement. Il s'agit des molécules suivantes : bendamustine, atezolizumab, alemtuzumab, azacitidine, ruxolitinib et trifluridine/tipiracil. Cette toxicité est principalement représentée par des pancytopénies conduisant parfois à des aplasies fébriles, ou par des réactivations de cytomégalovirus (CMV). Un patient traité par atezolizumab a présenté un purpura thrombopénique idiopathique justifiant l'arrêt du traitement.

Un patient sous ponatinib a présenté une toxicité neurologique ayant justifié l'arrêt du traitement. Cette toxicité s'est manifestée par une aggravation de son syndrome parkinsonien avec également atteinte de l'équilibre et de la marche.

Un patient a présenté une toxicité rénale sous atezolizumab se manifestant par une dégradation de la fonction rénale.

4 patients ont présenté une toxicité cardiovasculaire justifiant l'arrêt du traitement. Ces toxicités ont été observées chez les patients traités par ponatinib, osimertinib, et évérolimus. Les effets indésirables présentés sont : décompensation cardiaque, douleur thoracique, thrombose artérielle et péricardite.

Un patient traité par évérolimus a présenté une toxicité digestive avec une diarrhée grade 2 mal tolérée et non calmée par anti-diarrhéique.

Le patient traité par ponatinib a présenté une toxicité hépatique avec une cytolysse supérieure à 3 fois la normale se normalisant à l'arrêt du traitement et avec réapparition à la reprise.

- Motif d'arrêt : la progression

Chez 1 patient sur 2 environ (61%), le motif d'arrêt du traitement est la progression. Chez un patient n'ayant eu aucune réponse à l'ATU, la progression s'exprime assez rapidement après le premier examen d'imagerie ou myélogramme. La progression est le motif majoritaire d'arrêt (>60% de patients) pour les molécules suivantes : atezolizumab, avelumab, azacitidine, blinatumomab, carlifozomib, crizotinib, évérolimus, inotuzumab ozogamicine, omacétaxine mepesuccinate, romidepsine et vorinostat.

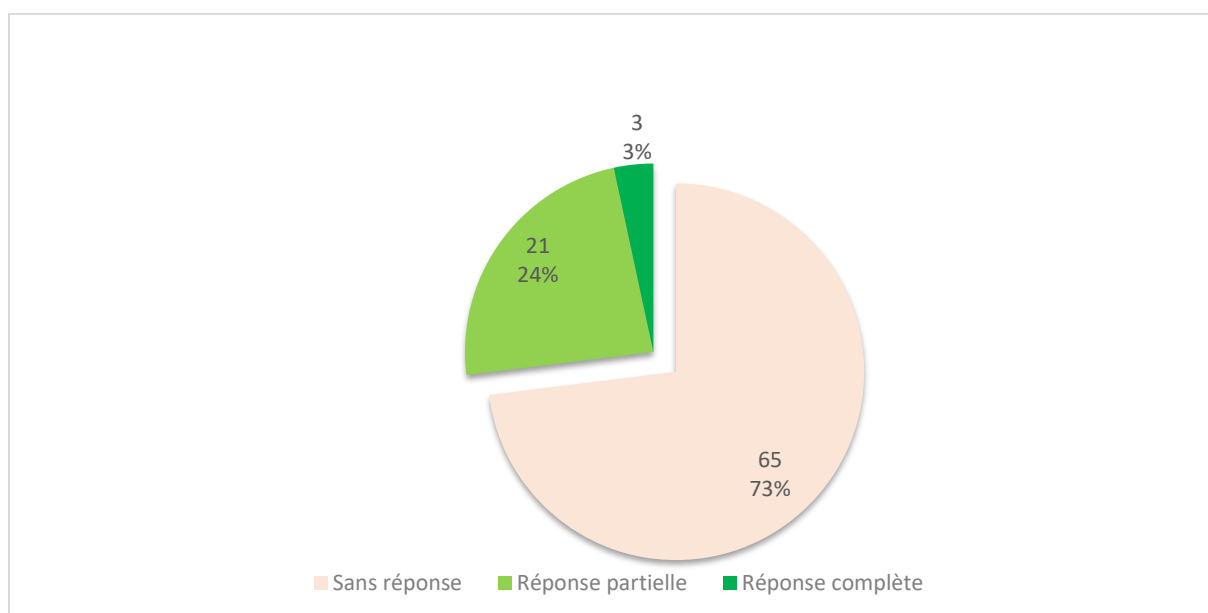


Figure 18 : Analyse des réponses obtenues chez des patients en progression

Les $\frac{3}{4}$ des patients en progression environ n'ont pas répondu au traitement. Pour ces patients, la durée de traitement moyenne était de 127 jours soit plus de 4 mois (min 1 jours pour

omacétaxine mepesuccinate et max 378 jours pour azacitidine). Durant cette période, la maladie était en progression, et le traitement était inefficace.

- Motif d'arrêt : la greffe

Chez 20% des patients, la greffe est utilisée chez les patients en situation de réponse partielle ou complète au traitement afin de maintenir la réponse ou de guérir de la maladie. Néanmoins, la greffe est à haut risque de complications. Il arrive que des patients en réponse au traitement en ATU décèdent à la suite de la greffe. Les molécules concernées sont : alemtuzumab, brentuximab vedotin, carfilzomib et le ponatinib.

- Motif d'arrêt : Fin de protocole et surveillance

Chez 5% des patients, le traitement est arrêté en situation de réponse. L'arrêt du traitement intervient après plusieurs bilans d'imagerie à 3 mois d'intervalle rendus négatifs : c'est le cas du nivolumab. Les 4 patients sous bendamustine ont arrêté après les 6 cures prévues dans le protocole. L'alemtuzumab a été arrêté chez 3 patients après 12 cures de traitement correspondant au nombre maximal de cures du protocole.

❖ Nombre de réhospitalisation et passage en réanimation

La réhospitalisation constitue un autre indicateur de la toxicité de la molécule. On s'intéresse ici d'une part au nombre de réhospitalisations par molécule et d'autre part au taux de réhospitalisation.

Le nombre de réhospitalisations par molécule est calculé en ajoutant le nombre de réhospitalisation de chaque patient traité par la molécule innovante concernée.

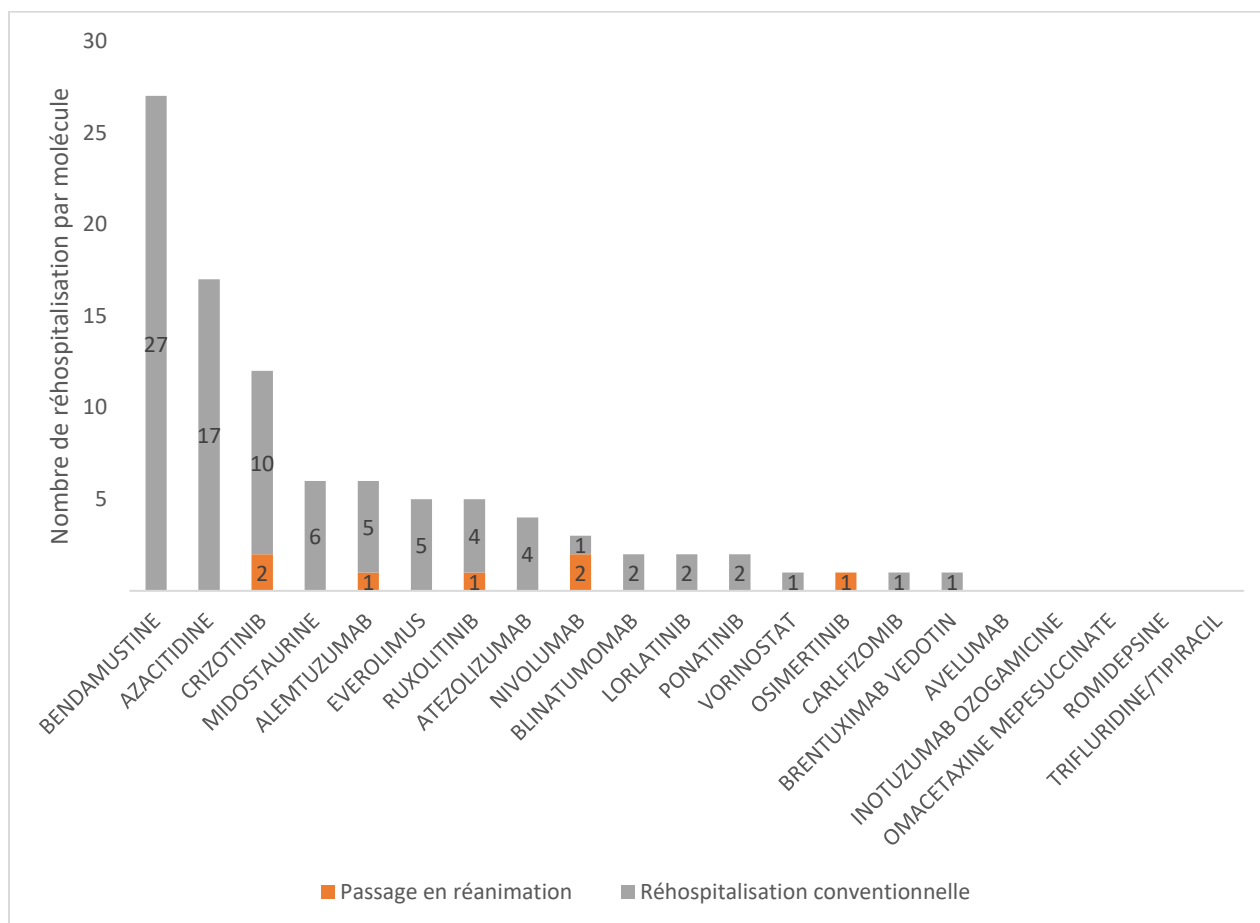


Figure 19 : Analyse des réhospitalisations et passages en réanimation par molécule

Si on s'intéresse à la nature des réhospitalisations, on dénombre 87 réhospitalisations dans des services d'oncologie ou d'hématologie et 7 passages en réanimation soit 7,5% du nombre total de réhospitalisations. On rappelle que les hospitalisations en HDJ ne sont pas comptabilisées.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 7,2 jours variant de 1 à 24 jours pour une hospitalisation conventionnelle et de 8,5 jours pour une hospitalisation en réanimation variant de 3 à 21 jours.

Les effets indésirables conduisant à une réhospitalisation sont résumés dans le tableau ci-dessous :

| ATU | Effets indésirables observés nécessitant une réhospitalisation |
|----------------------------|---|
| <i>Alemtuzumab</i> | réactivation de CMV, aplasie fébrile |
| <i>Atezolizumab</i> | choc septique, hématurie, PTI |
| <i>Azacididine</i> | aplasie fébrile, colite ischémique, thrombopénie grade 4 |
| <i>Bendamustine</i> | choc septique, pancytopénie, pneumopathie, détresse respiratoire, fièvre, douleurs osseuses, altération de l'état général |
| <i>Blinatumomab</i> | syndrome fébrile |
| <i>Brentuximab vedotin</i> | embolie pulmonaire |
| <i>Carlfizomib</i> | fièvre |
| <i>Crizotinib</i> | épanchement pleural, crise d'épilepsie, détresse respiratoire, hépatite, phlébite |
| <i>Évérolimus</i> | diarrhée, pneumopathie intersticielle, éruption cutanée |
| <i>Lorlatinib</i> | hallucinations, œdème des membres inférieurs, troubles lipidiques |
| <i>Midostaurine</i> | détresse respiratoire, nausée, vomissement. |
| <i>Nivolumab</i> | pneumopathie, douleurs abdominales, fièvre |
| <i>Osimertinib</i> | embolie pulmonaire, douleur thoracique |
| <i>Ponatinib</i> | asthénie, céphalée |
| <i>Ruxolitinib</i> | anémie, zona, purpura, douleurs osseuses, hémorragie intrapéritonéale, décompensation cardiaque sur pneumopathie |
| <i>Vorinostat</i> | asthénie, nausées |

Tableau 17 : Effets indésirables conduisant à une réhospitalisation

❖ Taux de réhospitalisation

Le taux de réhospitalisation est la proportion de patients réhospitalisés au moins une fois durant tout le traitement sur le nombre total de patients. Seules les réhospitalisations pour cause d'effets indésirables sont comptabilisées. Le taux de réhospitalisation est un des indicateurs de la toxicité de la molécule.

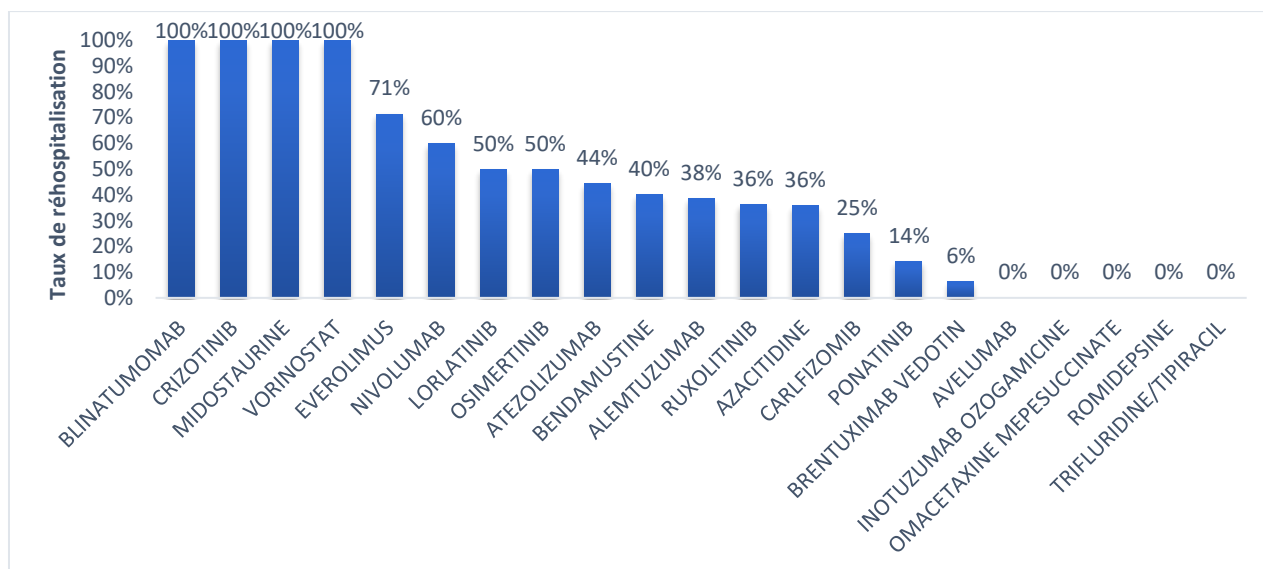
































Figure 20 : Taux de réhospitalisation

















































On peut donc classer arbitrairement les molécules en 3 catégories :

- Forte réhospitalisation pour des taux moyens ≥ 50 %. Il s'agit de : blinatumomab (100%), crizotinib (100%), midostaurine (100%), vorinostat (100%), évérolimus, nivolumab, lorlatinib et l'osimertinib. Pour les molécules ayant un taux de réhospitalisation à 100%, chaque patient a été réhospitalisé au moins une fois. La réhospitalisation est systématique.
- Réhospitalisation modérée pour des taux compris entre 25% et 49%. Il s'agit de : atezolizumab, bendamustine, alemtuzumab, ruxolitinib, azacitidine, et carlfizomib.
- Faible taux de réhospitalisation pour des taux inférieurs à 25% : ponatinib, brentuximab vedotin, avelumab, inotuzumab ozogamicin, omacétaxine mepesuccinate, romidepsine et trifluridine tipiracil.











































d. Balance bénéfico-risque























































L'évaluation de la balance bénéfico-risque individuelle de chaque patient de l'IPC traité par ATU nominative est réalisée en observant la meilleure réponse obtenue, le motif d'arrêt du traitement et le nombre de réhospitalisation.























































| Molécule Indication | Patient IPC | Meilleure réponse objective | Efficacité globale | Motif d'arrêt du traitement | Nombre de réhospitalisation | Tolérance globale | Balance Bénéfice- risque du patient |
|------------------------------------|----------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|--------------------------------|---|---|
| <i>Alemtuzumab (n=13) en ATU</i> | | | | | | | |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 1 | Réponse partielle |  | Greffe | 0 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 2 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 3 | Réponse complète |  | Fin du protocole et surveillance | 0 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 4 | Réponse partielle |  | Fin du protocole et surveillance | 0 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 5 | Absence de réponse |  | Progression | 1 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 6 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 7 | Absence de réponse |  | Progression | 1 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 8 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 9 | Réponse complète |  | Fin du protocole et surveillance | 1 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 10 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |











































| Molécule Indication | Patient IPC | Meilleure réponse objective | Efficacité globale | Motif d'arrêt du traitement | Nombre de réhospitalisation | Tolérance globale | Balance Bénéfice- risque du patient |
|-----------------------------------|----------------|-----------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| Lymphome lymphocytaire | Patient 11 | Absence de réponse |  | Toxicité | 1 |  |  |
| Leucémie prolymphocytaire B | Patient 12 | Absence de réponse |  | Toxicité | 2 |  |  |
| Leucémie prolymphocytaire T | Patient 13 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| <i>Atezolizumab (n=9)</i> | | | | | | | |
| Cancer de la vessie | Patient 1 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Cancer de la vessie | Patient 2 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Cancer de la vessie | Patient 3 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Cancer de la vessie | Patient 4 | Absence de réponse |  | Toxicité | 1 |  |  |
| Cancer de la vessie | Patient 5 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Cancer de la vessie | Patient 6 | Absence de réponse |  | Toxicité | 1 |  |  |
| Cancer de la vessie | Patient 7 | Absence de réponse |  | Toxicité | 1 |  |  |
| Cancer de la vessie | Patient 8 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Cancer de la vessie | Patient 9 | Absence de réponse |  | Progression | 1 |  |  |
| <i>Avelumab (n=1)</i> | | | | | | | |
| Carcinome de Merkel | Patient 1 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Azacitidine (n=28)</i> | | | | | | | |
| Syndrome myélodysplasique | Patient 1 | Réponse partielle |  | Progression | 3 |  |  |
| Syndrome myélodysplasique | Patient 2 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Syndrome myélodysplasique | Patient 3 | Réponse partielle |  | Progression | 0 |  |  |

| <i>Molécule</i> <i>Indication</i> | Patient IPC | Meilleure réponse objective | Efficacité globale | Motif d'arrêt du traitement | Nombre de réhospitalisation | Tolérance globale | Balance Bénéfice- risque du patient |
|--------------------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|--|
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 4 | Réponse complète | | Greffe | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 5 | Absence de réponse | | Progression | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 6 | Absence de réponse | | Toxicité | 1 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 7 | Réponse partielle | | Progression | 1 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 8 | Réponse complète | | Progression | 1 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 9 | Absence de réponse | | Progression | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 10 | Réponse partielle | | Progression | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 11 | Réponse partielle | | Toxicité | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 12 | Absence de réponse | | Progression | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 13 | Réponse complète | | Progression | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 14 | Absence de réponse | | Progression | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 15 | Absence de réponse | | Progression | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 16 | Absence de réponse | | Progression | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 17 | Réponse complète | | En cours de traitement | 1 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 18 | Absence de réponse | | Progression | 2 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 19 | Absence de réponse | | Progression | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 20 | Réponse complète | | Greffe | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 21 | Absence de réponse | | Progression | 0 | | |
| <i>Syndrome myélodysplasique</i> | Patient 22 | Absence de réponse | | Progression | 0 | | |


































| Molécule Indication | Patient IPC | Meilleure réponse objective | Efficacité globale | Motif d'arrêt du traitement | Nombre de réhospitalisation | Tolérance globale | Balance Bénéfice- risque du patient |
|------------------------------------|----------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|--------------------------------|---|---|
| Syndrome myélodysplasique | Patient 23 | Réponse partielle |  | Progression | 1 |  |  |
| Syndrome myélodysplasique | Patient 24 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| Syndrome myélodysplasique | Patient 25 | Réponse complète |  | Greffe | 1 |  |  |
| Syndrome myélodysplasique | Patient 26 | Absence de réponse |  | En cours de traitement | 0 |  |  |
| Syndrome myélodysplasique | Patient 27 | Absence de réponse |  | Progression | 3 |  |  |
| Syndrome myélodysplasique | Patient 28 | Réponse partielle |  | Progression | 3 |  |  |
| <i>Bendamustine (n=30)</i> | | | | | | | |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 1 | Réponse partielle |  | Fin du protocole et surveillance | 0 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 2 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 3 | Réponse partielle |  | Fin du protocole et surveillance | 0 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 4 | Réponse partielle |  | Progression | 0 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 5 | Absence de réponse |  | Toxicité | 2 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 6 | Absence de réponse |  | Toxicité | 1 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 7 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| Leucémie lymphoïde chronique | Patient 8 | Absence de réponse |  | Progression | 3 |  |  |

| <i>Molécule Indication</i> | Patient IPC | Meilleure réponse objective | Efficacité globale | Motif d'arrêt du traitement | Nombre de réhospitalisation | Tolérance globale | Balance Bénéfice- risque du patient |
|---|----------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|--------------------------------|---|---|
| <i>Leucémie lymphoïde chronique</i> | Patient 9 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Leucémie lymphoïde chronique</i> | Patient 10 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| <i>Lymphome de Hodgkin</i> | Patient 11 | Réponse complète |  | Fin du protocole et surveillance | 0 |  |  |
| <i>Lymphome de Hodgkin</i> | Patient 12 | Réponse partielle |  | Progression | 2 |  |  |
| <i>Lymphome de Hodgkin</i> | Patient 13 | Absence de réponse |  | Progression | 5 |  |  |
| <i>Lymphome de Hodgkin</i> | Patient 14 | Absence de réponse |  | Progression | 3 |  |  |
| <i>Lymphome de Hodgkin</i> | Patient 15 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| <i>Lymphome de Hodgkin</i> | Patient 16 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 17 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 18 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 19 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 20 | Absence de réponse |  | Toxicité | 2 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 21 | Absence de réponse |  | Toxicité | 4 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 22 | Absence de réponse |  | Progression | 2 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 23 | Absence de réponse |  | Progression | 1 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 24 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 25 | Réponse partielle |  | Fin du protocole et surveillance | 1 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 26 | Absence de réponse |  | En cours de traitement | 1 |  |  |

| Molécule Indication | Patient IPC | Meilleure réponse objective | Efficacité globale | Motif d'arrêt du traitement | Nombre de réhospitalisation | Tolérance globale | Balance Bénéfice- risque du patient |
|-----------------------------------|----------------|-----------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| Myélome multiple | Patient 27 | Réponse partielle |  | Progression | 0 |  |  |
| Myélome multiple | Patient 28 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Myélome multiple | Patient 29 | Réponse partielle |  | Progression | 0 |  |  |
| Myélome multiple | Patient 30 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Blinatumomab (n=1)</i> | | | | | | | |
| Leucémie aigüe lymphoïde B | Patient 1 | Absence de réponse |  | Progression | 2 |  |  |
| <i>Brentuximab vedotin (n=16)</i> | | | | | | | |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 1 | Réponse complète |  | Grefe | 0 |  |  |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 2 | Réponse complète |  | Grefe | 0 |  |  |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 3 | Réponse complète |  | Grefe | 0 |  |  |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 4 | Réponse complète |  | Grefe | 0 |  |  |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 5 | Réponse complète |  | Grefe | 0 |  |  |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 6 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 7 | Réponse complète |  | Grefe | 0 |  |  |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 8 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 9 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 10 | Réponse complète |  | Grefe | 0 |  |  |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 11 | Réponse complète |  | Grefe | 0 |  |  |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 12 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| Lymphome anaplasique | Patient 13 | Réponse complète |  | Grefe | 0 |  |  |

| Molécule Indication | Patient IPC | Meilleure réponse objective | Efficacité globale | Motif d'arrêt du traitement | Nombre de réhospitalisation | Tolérance globale | Balance Bénéfice- risque du patient |
|---|----------------|-----------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| <i>Lymphome anaplasique</i> | Patient 14 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| <i>Lymphome anaplasique</i> | Patient 15 | Absence de réponse |  | Progression | 1 |  |  |
| <i>Lymphome anaplasique</i> | Patient 16 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| <i>Carfilzomib (n=4)</i> | | | | | | | |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 1 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 2 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 3 | Réponse complète |  | Greffe | 0 |  |  |
| <i>Myélome multiple</i> | Patient 4 | Absence de réponse |  | Progression | 1 |  |  |
| <i>Crizotinib (n=4)</i> | | | | | | | |
| <i>Cancer bronchique non à petites cellules ALK +</i> | Patient 1 | Absence de réponse |  | Progression | 3 |  |  |
| <i>Cancer bronchique non à petites cellules ALK +</i> | Patient 2 | Absence de réponse |  | Progression | 5 |  |  |
| <i>Cancer bronchique non à petites cellules ALK +</i> | Patient 3 | Absence de réponse |  | Progression | 1 |  |  |
| <i>HORS AMM</i> | Patient 4 | Absence de réponse |  | Progression | 3 |  |  |
| <i>Évérolimus (n=7)</i> | | | | | | | |
| <i>Cancer rénal</i> | Patient 1 | Absence de réponse |  | Progression | 1 |  |  |
| <i>Cancer rénal</i> | Patient 2 | Absence de réponse |  | Toxicité | 1 |  |  |
| <i>Cancer rénal</i> | Patient 3 | Absence de réponse |  | Toxicité | 0 |  |  |

| Molécule Indication | Patient IPC | Meilleure réponse objective | Efficacité globale | Motif d'arrêt du traitement | Nombre de réhospitalisation | Tolérance globale | Balance Bénéfice- risque du patient |
|---|----------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------|--|
| Cancer rénal | Patient 4 | Absence de réponse | | Progression | 1 | | |
| Cancer rénal | Patient 5 | Absence de réponse | | Progression | 1 | | |
| Cancer rénal | Patient 6 | Absence de réponse | | Progression | 1 | | |
| Cancer rénal | Patient 7 | Absence de réponse | | Progression | 0 | | |
| <i>Inotuzumab ozogamicin (n=1)</i> | | | | | | | |
| Leucémie aigüe lymphoïde B CD 22+ | Patient 1 | Absence de réponse | | Progression | 0 | | |
| <i>Lorlatinib (n=4)</i> | | | | | | | |
| Adénocarcinome pulmonaire | Patient 1 | Absence de réponse | | Progression | 1 | | |
| Adénocarcinome pulmonaire | Patient 2 | Absence de réponse | | Progression | 1 | | |
| Adénocarcinome pulmonaire | Patient 3 | Réponse partielle | | En cours de traitement | 0 | | |
| Adénocarcinome pulmonaire | Patient 4 | Réponse partielle | | En cours de traitement | 0 | | |
| <i>Midostaurine (n=3)</i> | | | | | | | |
| Leucémie aigüe myéloïde FLT3 + | Patient 1 | Réponse complète | | Progression | 1 | | |
| Leucémie aigüe myéloïde FLT3 + | Patient 2 | Absence de réponse | | Progression | 2 | | |
| Leucémie aigüe myéloïde FLT3 + | Patient 3 | Absence de réponse | | Progression | 3 | | |
| <i>Nivolumab (n=5)</i> | | | | | | | |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 1 | Réponse partielle | | Grefe | 1 | | |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 2 | Réponse partielle | | Progression | 0 | | |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 3 | Absence de réponse | | Progression | 1 | | |
| Lymphome de Hodgkin | Patient 4 | Réponse complète | | Fin du protocole et surveillance | 0 | | |

| Molécule Indication | Patient IPC | Meilleure réponse objective | Efficacité globale | Motif d'arrêt du traitement | Nombre de réhospitalisation | Tolérance globale | Balance Bénéfice- risque du patient |
|---|----------------|-----------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| <i>Lymphome de Hodgkin</i> | Patient 5 | Réponse partielle |  | Progression | 1 |  |  |
| <i>Omacétaxine mepesuccinate (n=5)</i> | | | | | | | |
| <i>Leucémie myéloïde chronique</i> | Patient 1 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Leucémie myéloïde chronique</i> | Patient 2 | Réponse partielle |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Leucémie myéloïde chronique</i> | Patient 3 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Leucémie myéloïde chronique</i> | Patient 4 | Réponse partielle |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Leucémie myéloïde chronique</i> | Patient 5 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Osimertinib (n=2)</i> | | | | | | | |
| <i>Cancer bronchique non à petites cellules avec EGFR +</i> | Patient 1 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Cancer bronchique non à petites cellules avec EGFR +</i> | Patient 2 | Absence de réponse |  | Toxicité | 1 |  |  |
| <i>Ponatinib (n=7)</i> | | | | | | | |
| <i>Leucémie myéloïde chronique T135I +</i> | Patient 1 | Réponse partielle |  | Toxicité | 0 |  |  |
| <i>Leucémie myéloïde chronique T135I +</i> | Patient 2 | Réponse partielle |  | Toxicité | 0 |  |  |
| <i>Leucémie myéloïde chronique T135I +</i> | Patient 3 | Réponse partielle |  | Grefe | 0 |  |  |

| Molécule Indication | Patient IPC | Meilleure réponse objective | Efficacité globale | Motif d'arrêt du traitement | Nombre de réhospitalisation | Tolérance globale | Balance Bénéfice- risque du patient |
|--|----------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|--|
| Leucémie myéloïde chronique T135I + | Patient 4 | Réponse partielle | 😊 | Toxicité | 0 | 😞 | 😐 |
| Leucémie myéloïde chronique T135I + | Patient 5 | Absence de réponse | 😞 | Toxicité | 0 | 😞 | 😞 |
| Leucémie aigüe lymphoblastique T135I + | Patient 6 | Réponse partielle | 😊 | Greffe | 2 | 😞 | 😐 |
| Leucémie aigüe lymphoblastique T135I + | Patient 7 | Réponse partielle | 😊 | Progression | 0 | 😊 | 😊 |
| <i>Romidepsine (n=1)</i> | | | | | | | |
| Lymphome non Hodgkinien | Patient 1 | Absence de réponse | 😞 | Progression | 0 | 😊 | 😐 |
| <i>Ruxolitinib (n=11)</i> | | | | | | | |
| Myélofibrose | Patient 1 | Réponse partielle | 😊 | Toxicité | 1 | 😞 | 😐 |
| Myélofibrose | Patient 2 | Réponse partielle | 😊 | En cours de traitement | 1 | 😞 | 😐 |
| Myélofibrose | Patient 3 | Réponse partielle | 😊 | Progression | 0 | 😊 | 😊 |
| Myélofibrose | Patient 4 | Absence de réponse | 😞 | Greffe | 0 | 😊 | 😐 |
| Myélofibrose | Patient 5 | Réponse partielle | 😊 | En cours de traitement | 2 | 😞 | 😐 |
| Myélofibrose | Patient 6 | Réponse partielle | 😊 | Progression | 0 | 😊 | 😊 |
| Myélofibrose | Patient 7 | Réponse partielle | 😊 | Progression | 1 | 😞 | 😐 |
| Myélofibrose | Patient 8 | Réponse partielle | 😊 | En cours de traitement | 0 | 😊 | 😊 |
| Myélofibrose | Patient 9 | Réponse partielle | 😊 | Progression | 0 | 😊 | 😊 |
| Myélofibrose | Patient 10 | Réponse partielle | 😊 | Progression | 0 | 😊 | 😊 |
| Myélofibrose | Patient 11 | Réponse partielle | 😊 | Progression | 0 | 😊 | 😊 |










| <i>Molécule</i> <i>Indication</i> | Patient IPC | Meilleure réponse objective | Efficacité globale | Motif d'arrêt du traitement | Nombre de réhospitalisation | Tolérance globale | Balance Bénéfice- risque du patient |
|---|----------------|-----------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| <i>Trifluridine/tipiracil (n=2)</i> | | | | | | | |
| <i>Cancer colorectal métastatique</i> | Patient 1 | Absence de réponse |  | Toxicité | 0 |  |  |
| <i>Cancer colorectal métastatique</i> | Patient 2 | Absence de réponse |  | Progression | 0 |  |  |
| <i>Vorinostat (n=1)</i> | | | | | | | |
| <i>Lymphome T cutané</i> | Patient 1 | Absence de réponse |  | Progression | 1 |  |  |

Tableau 18 : Données récapitulatives d'efficacité et de tolérance des patients traités par une molécule innovante.

Le rapport bénéfice-risque individuel de chaque patient peut être représenté selon la molécule innovante.

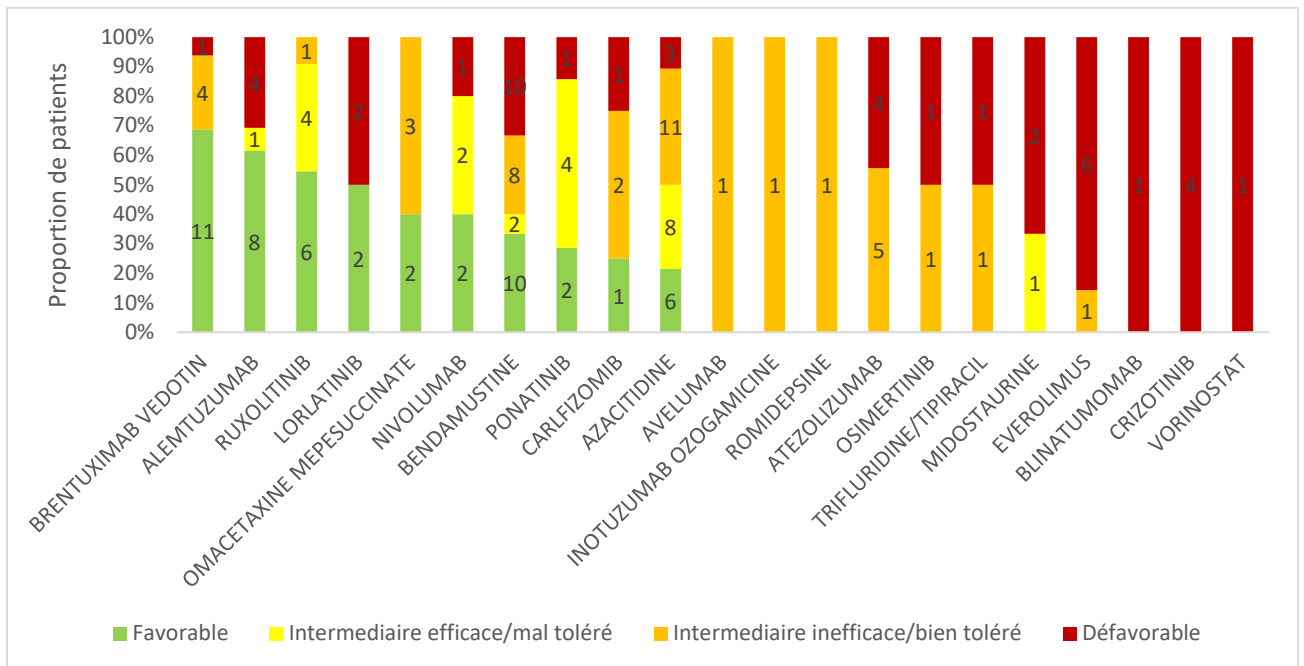


Figure 21 : Proportion de patients selon rapport bénéfice-risque par molécule

On distingue 3 molécules innovantes dont la majorité des patients ont un rapport bénéfice-risque favorable. Il s'agit du brentuximab vedotin (69%), alemtuzumab (62%), ruxolitinib (55%).

On distingue 5 molécules dont la majorité des patients ont un rapport bénéfice-risque défavorable. Il s'agit des molécules suivantes : midostaurine (67%), évérolimus (86%), blinatumomab (100%), crizotinib (100%), et vorinostat (100%).

La somme de chaque rapport bénéfice-risque individuel des patients toutes molécules confondues est réalisée afin d'obtenir la proportion de patients traités selon le rapport bénéfice-risque.

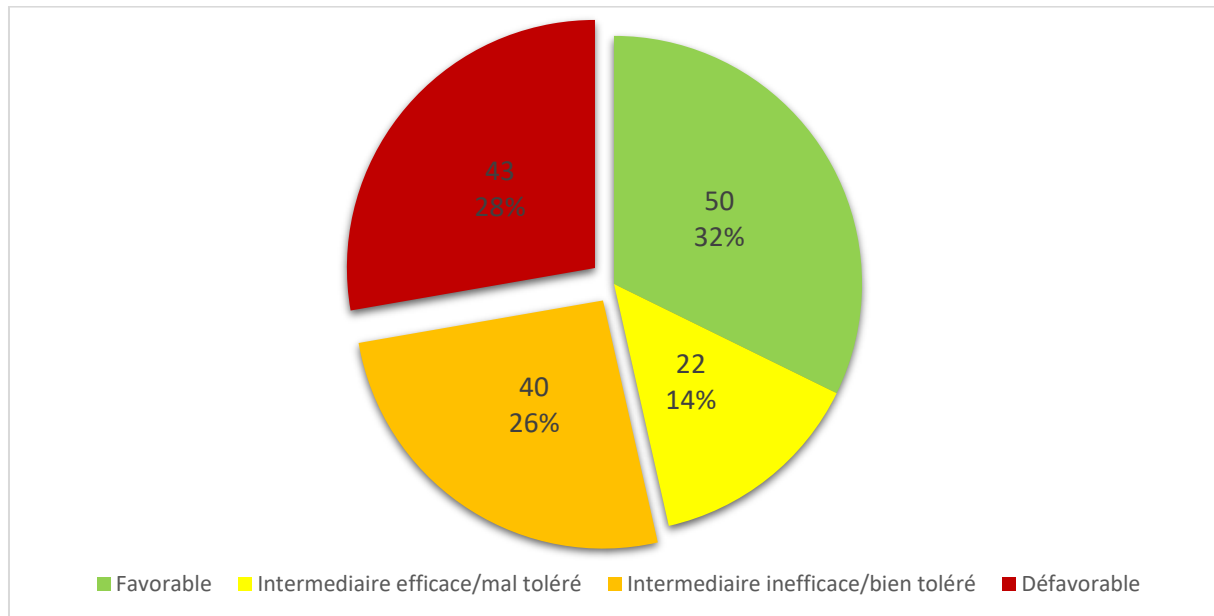


Figure 22 : Balance bénéfice-risque des patients (toutes molécules confondues)

On observe que chez 32 % des patients, le rapport bénéfice-risque est favorable. La molécule innovante a été efficace et bien toléré chez ces patients.

On observe que chez 14% des patients, le rapport bénéfice-risque est intermédiaire à tendance efficace mais mal toléré.

On observe que chez 26% des patients, le rapport bénéfice-risque est intermédiaire à tendance inefficace mais bien toléré.

On observe que chez 28% des patients, le rapport bénéfice-risque est défavorable. Le traitement innovant est inefficace et mal toléré.

Discussion :

Les patients suivis à l'IPC ont bénéficié de molécules innovantes en accès précoce grâce au système des ATU nominatives. La totalité des patients ont signé leur consentement pour débiter le traitement dont la balance bénéfice-risque est présumée favorable en l'état actuel des connaissances au moment de la signature. Le délai entre la réception de l'accord de l'ANSM et l'initiation du traitement est de 15 jours en moyenne. Le délai moyen entre la RCP et l'accord de l'ANSM est de 23 jours à l'IPC. Ces délais ne tiennent pas compte des récentes mesures de modernisation de l'ANSM. L'application « e-saturne » et le référentiel des ATU nominatives pourront peut-être contribuer à réduire ces délais de mise à disposition.

Toutes les ATU n'ont pas eu le même impact sur le bénéfice clinique du patient. Ce bénéfice est évalué à l'aide de plusieurs critères : le taux de réponse globale, la durée médiane de réponse, la survie sans progression et la survie globale. La Commission de transparence a évalué le SMR et l'ASMR de ces molécules innovantes à partir de ces critères. On remarque que 97 patients (63%) ont été traités avec une molécule qui a obtenu une ASMR au moins mineure (ASMR IV, III, II, I). Cependant, nous avons 33 patients (21%) traités par des molécules innovantes qui, dans leurs indications, ont été évaluées par la HAS, soit avec un SMR insuffisant, ou soit avec une ASMR V.

Le taux de réponse globale est de 46% (21% en réponse complète) toutes ATU confondues soit presque 1 patient sur 2 traités. La durée médiane de réponse, toutes ATU confondues, est de 17,4 mois. Cette durée médiane de réponse est très variable d'une molécule à une autre. Ainsi, la durée médiane de réponse des patients traités par nivolumab est de 3 mois versus 53 pour le brentuximab vedotin. La médiane de survie globale est le « gold standard » en matière d'évaluation de l'efficacité du médicament. La durée de suivi des patients dans notre étude est importante, elle s'étend du 1^{er} janvier 2008 au 12 août 2019. Cette durée de suivi permet d'obtenir les médianes de survie globale pour 53% des molécules. Le critère de jugement principal des études fournies par le laboratoire pharmaceutique est la médiane de survie globale pour seulement 3 molécules (19%). Il s'agit de : atezolizumab, azacitidine, et trifluridine/tipiracil.

La tolérance des patients traités par une molécule en ATU est évaluée par le recueil des effets indésirables, par le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables et par le

nombre de réhospitalisations en oncologie/hématologie et en réanimation dû à des effets indésirables. La sévérité des effets indésirables, évaluée par le grade, n'est pas toujours clairement exprimée sur les comptes rendus de consultation de l'IPC. Le pourcentage d'arrêts pour toxicité permet d'avoir une approche des molécules ayant eu les effets indésirables les plus sévères. Cette analyse permet de définir 5 molécules ayant un pourcentage élevé d'arrêts pour toxicité. Il s'agit du ponatinib (57%), osimertinib (50%), trifluridine/tipiracil (50%), atezolizumab (33%), et évérolimus (29%). L'évaluation du taux de réhospitalisations des patients de l'IPC est calculée sur toute la durée du traitement, et ne peut pas être comparée avec des valeurs de référence. En effet, Le taux de réhospitalisation est généralement indiqué à 7 ou 30 jours. Néanmoins, il est possible de comparer le taux de réhospitalisation entre les différentes molécules. Cette évaluation nous permet d'observer des taux de réhospitalisation élevés pour les molécules suivantes : blinatumomab, crizotinib, midostaurine, vorinostat, évérolimus, nivolumab, lorlatinib et osimertinib. Les molécules générant le plus de réhospitalisations ne sont pas nécessairement les mêmes que celles entraînant un arrêt du traitement. Cependant, le pourcentage d'arrêts liés à la toxicité et le taux de réhospitalisation sont élevés pour l'osimertinib.

L'évaluation du bénéfice-risque, de chaque patient traité à l'IPC, se base sur un critère d'efficacité et deux critères de tolérance. L'efficacité du traitement innovant par rapport au patient est évaluée par la meilleure réponse obtenue durant le traitement. La tolérance du patient est évaluée par le motif d'arrêt du traitement, et par le nombre de réhospitalisations survenues durant le traitement. Cette tolérance évalue uniquement les effets indésirables graves survenus durant le traitement. La balance bénéfice-risque peut être favorable, intermédiaire efficace/mal toléré, intermédiaire inefficace/bien toléré et défavorable. La somme de chaque rapport bénéfice-risque individuel des patients est réalisée. Sur les 155 patients analysés, 32% ont été traités par une ATU nominative avec un rapport bénéfice-risque favorable, 14% intermédiaire efficace/mal toléré, 26% intermédiaire inefficace/mal toléré, et 28% défavorable.

Conclusion

Le dispositif ATU est le premier système à avoir permis l'encadrement de la mise à disposition précoce d'un médicament sans autorisation de mise sur le marché. Cet accès anticipé permet de répondre en particulier à la demande des patients en situation d'impasse thérapeutique. Les ATU nominatives ont un rapport bénéfice-risque présumé favorable au regard des essais cliniques en cours. L'évaluation du rapport bénéfice-risque individuel des patients traités par une ATU nominative à l'IPC est réalisée sur 155 patients et sur 21 molécules. La balance bénéfice-risque est favorable chez 32% des patients, intermédiaire chez 40% des patients (dont 14% intermédiaire à tendance efficace mais mal toléré ; et 26% intermédiaire à tendance inefficace mais bien toléré) et défavorable chez 28% des patients. L'ajout d'une nouvelle ligne thérapeutique en ATU, chez des patients en situation d'absence d'alternative thérapeutique, est profitable chez presque un patient sur deux. La tolérance observée dans notre étude s'intéresse uniquement aux effets indésirables graves menant à des arrêts de traitement. Afin de sécuriser davantage l'utilisation de molécules innovantes, et devant un rapport bénéfice-risque pouvant être défavorable, l'IPC a mis en place le consentement écrit du patient avec accord du directeur. Au niveau national, les nouvelles mesures de modernisation de l'ANSM, à savoir le référentiel des ATU nominatives et « e-saturne », ont pour objectif d'encadrer davantage l'accès aux molécules innovantes en ATU nominative.

Bibliographie

1. Médicament (développement du) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>
2. CTD : ICH [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ich.org/products/ctd.html>
3. Beninger P, Hangai N. Chapter 2 - Regulatory agencies of the ICH: Authorities, structures, and functions. In: Pacifici E, Bain S, éditeurs. An Overview of FDA Regulated Products [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 21 août 2019]. p. 13-44. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128111550000028>
4. Meillier F. les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe. :11.
5. Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2016-349 mars 24, 2016.
6. Haute Autorité de Santé - Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
7. Grandfils N. Fixation et régulation des prix des médicaments en France. Rev Francaise Aff Soc. 2007;(3):53-72.
8. Haute Autorité de Santé - Commission Évaluation Économique et de Santé Publique [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique
9. Baseilhac E. Vers un prix conditionnel du médicament ? Ann Pharm Fr. 1 sept 2013;71(5):330-7.
10. Accès au marché [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/acces-au-marche>
11. 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.
12. TRT-5 - Groupe interassociatif traitements & recherche thérapeutique [Internet]. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <http://trt-5.org/>
13. Code de la santé publique - Article L5121-12. Code de la santé publique.
14. LOI no 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire. 96-452 mai 28, 1996.
15. Union PO of the E. Commission Regulation (EC) No 1875/2006 of 18 December 2006 amending Regulation (EEC) No 2454/93 laying down provisions for the implementation of Council

- Regulation (EEC) No 2913/92 establishing the Community Customs Code (Text with EEA relevance), CELEX1 [Internet]. 2006 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://publications.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/a39c9acb-f836-4dec-8675-701e5d701d1e/language-en>
16. Ben Younes K, Foix Colonier A, Amzal B, Angehrn Z, Karcher H. PHP42 - EARLY ACCESS PROGRAMS: A COMPARISON BETWEEN FRANCE, GERMANY AND THE UNITED KINGDOM. *Value Health*. 1 oct 2018;21:S157.
 17. Tsuyuki K, Yano K, Watanabe N, Aruga A, Yamato M. Compassionate use of drugs and medical devices in the United States, the European Union and Japan. *Regen Ther*. 1 juin 2016;4:18-26.
 18. L'ANSM saisit le Comité permanent des médicaments à usage humain de la Commission européenne sur Mysimba - Point d' Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-saisit-le-Comite-permanent-des-medicaments-a-usage-humain-de-la-Commission-europeenne-sur-Mysimba-Point-d-Information>
 19. Code de la sécurité sociale - Article L162-16-5-2. Code de la sécurité sociale.
 20. Observatoire cancer 2017 - Coûts des traitements innovants en cancérologie [Internet]. Institut Curie. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <https://curie.fr/page/observatoire-cancer-2017-couts-des-traitements-innovants-en-cancerologie>
 21. DGOS ;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 24 nov 2018]. 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>
 22. Bros A, Reymond F, Petit C, Viard-Gaudin G, Lehmann A, Foroni L, et al. Complexité de la gestion des médicaments relevant du dispositif pérenne post-ATU dans un centre hospitalier universitaire. *Pharm Hosp Clin* [Internet]. 24 oct 2018 [cité 24 nov 2018]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104218301115>
 23. ATU/post-ATU : mise en place du codage indication [Internet]. [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/atupost-atu-mise-en-place-du-codage-indication>
 24. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2019 : Examen des articles [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/l18-111-2/l18-111-210.html>
 25. Fournier LS, Ammari S, Thiam R, Cuénod C-A. Critères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST, mRECIST, Cheson. *Datarevues22115706v95i7-8S2211570614002859* [Internet]. 31 juill 2014 [cité 31 mars 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/912675>
 26. Dromain C. Réponse tumorale et biothérapie : quelles nouveautés ? *Lett Cancérologie*. mai 2014;XXIII(5).
 27. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Lorient Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 24 2018;391(10122):748-57.

28. TECENTRIQ (poumon) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2856045/fr/tecentriq-poumon
29. BAVENCIO (avelumab), anti-PDL1 antibody [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_2872662/en/bavencio-avelumab-anti-pdl1-antibody
30. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* oct 2016;17(10):1374-85.
31. VIDAZA [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_798090/en/vidaza
32. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* mars 2009;10(3):223-32.
33. LEVACT [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_994259/en/levact
34. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 sept 2009;27(26):4378-84.
35. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer.* 1 janv 2010;116(1):106-14.
36. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol.* avr 2006;132(4):205-12.
37. BLINCYTO (blinatumomab), monoclonal antibody [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_2610164/en/blincyto-blinatumomab-monoclonal-antibody
38. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* janv 2015;16(1):57-66.
39. ADCETRIS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_1517924/en/adcetris
40. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2012;30(18):2183-9.

41. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2012;30(18):2190-6.
42. KYPROLIS (carfilzomib), antineoplastic [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_2635789/en/kyprolis-carfilzomib-antineoplastic
43. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 8 janv 2015;372(2):142-52.
44. XALKORI [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_1543504/en/xalkori
45. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 20 juin 2013;368(25):2385-94.
46. AFINITOR [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_918262/fr/afinitor
47. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet Lond Engl*. 9 août 2008;372(9637):449-56.
48. BESPONSA (inotuzumab ozogamicine), anticorps monoclonal antinéoplasique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2829043/fr/besponsa-inotuzumab-ozogamicine-anticorps-monoclonal-antineoplasique
49. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 25 août 2016;375(8):740-53.
50. RYDAPT (midostaurine), inhibiteur de tyrosine kinase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2862069/fr/rydapt-midostaurine-inhibiteur-de-tyrosine-kinase
51. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 03 2017;377(5):454-64.
52. OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2757885/fr/opdivo-nivolumab-anticorps-anti-pd1
53. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. sept 2016;17(9):1283-94.

54. TAGRISSO (osimertinib), inhibiteur de tyrosine kinase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2676714/fr/tagrisso-osimertinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase
55. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 30 avr 2015;372(18):1689-99.
56. ICLUSIG (ponatinib), inhibiteur de tyrosine kinase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012843/fr/clusig-ponatinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase
57. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med*. 7 nov 2013;369(19):1783-96.
58. JAKAVI (ruxolitinib), inhibiteur de tyrosine kinase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1359739/fr/jakavi-ruxolitinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase
59. Harrison C, Kiladjan J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 1 mars 2012;366(9):787-98.
60. LONSURF (trifluridine / tipiracil), analogue de la pyrimidine [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2723464/fr/lonsurf-trifluridine-/tipiracil-analogue-de-la-pyrimidine
61. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 14 mai 2015;372(20):1909-19.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.