



**HAL**  
open science

**L'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte: les enjeux du dispositif français d'accès précoce à l'innovation thérapeutique illustré à travers l'évaluation de la demande d'ATU de cohorte de l'emicizumab, immunothérapie à destination des patients atteints d'hémophilie A**

Léa Gaillard

► **To cite this version:**

Léa Gaillard. L'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte: les enjeux du dispositif français d'accès précoce à l'innovation thérapeutique illustré à travers l'évaluation de la demande d'ATU de cohorte de l'emicizumab, immunothérapie à destination des patients atteints d'hémophilie A. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02436656

**HAL Id: dumas-02436656**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02436656>**

Submitted on 13 Jan 2020

**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.



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

U.F.R. Santé  
Faculté des Sciences Pharmaceutique

## MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

Préparé au sein de l'Université de Caen Normandie

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie**

---

**L'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte : Les enjeux du dispositif français d'accès précoce à l'innovation thérapeutique illustré à travers l'évaluation de la demande d'ATU de cohorte de l'emicizumab, immunothérapie à destination des patients atteints d'hémophilie A.**

---

Présentée par  
**Léa Gaillard**

Soutenue le : 27 mai 2019

Composition du jury :

**Professeur Michel Boulouard, Président**

**Docteur Guillaume Saint-Lorant, Directeur**

**Professeur Gandhi Laurent Damaj, Examineur**

**Docteur Sophie Barbou des Courières, Examineur**





**LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS**

**Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**  
Professeur Michel BOULOUARD

**Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD  
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

**Directrice administrative et Directrice administrative adjointe**  
Madame Sarah CHEMTOB  
Madame Alexandra HOUARD

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

<b>BOULOUARD Michel</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b>	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b>	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b>	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b>	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b>	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b>	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GAUDUCHON Pascal</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
<b>GIARD Jean-Christophe</b>	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b>	Pharmacie galénique
<b>RAULT Sylvain</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
<b>ROCHAS Christophe</b>	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b>	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b>	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b>	Chimie médicinale



**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

**ANDRE Véronique – HDR**

**BOUET Valentine – HDR**

**CAILLY Thomas – HDR**

**DENOYELLE Christophe – HDR**

**DHALLUIN Anne**

**ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR**

**GROO Anne-Claire**

**KIEFFER Charline**

**KRIEGER Sophie** (Praticien hospitalier)

**LAPORTE-WOJCIK Catherine**

**LEBAILLY Pierre – HDR**

**LECHEVREL Mathilde – HDR**

**LEGER Marianne**

**LEPAILLEUR Alban – HDR**

**N'DIAYE Monique**

**PAIZANIS Eleni**

**PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima**

**POTTIER Ivannah**

**PREVOST Virginie – HDR**  
thérapeutique du patient

**QUINTIN Jérôme**

**RIOULT Jean-Philippe**

**SINCE Marc**

**VILLEDIEU Marie**

Biochimie, Toxicologie

Physiologie, Pharmacologie

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

Biologie cellulaire et moléculaire,

Biochimie, Cancérologie

Bactériologie, Virologie, Immunologie

Parasitologie, Mycologie médicale

Pharmacie galénique

Chimie médicinale

Biologie clinique

Chimie bio-inorganique

Santé publique

Toxicologie

Physiologie, Pharmacologie

Modélisation moléculaire

Parasitologie, Mycologie médicale,

Biochimie clinique

Physiologie, Pharmacologie

Chimie organique et thérapeutique

Chimie et toxicologie analytiques

Chimie analytique, Nutrition, Education

Pharmacognosie

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

Chimie analytique

Biologie et thérapies innovantes des  
cancers

**PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

**PRICOT Sophie**

Anglais



**PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)**

**SAINT-LORANT Guillaume**

Pharmacie clinique

**SEDILLO Patrick**

Pharmacie officinale

**RICHARD Estelle**

Pharmacie officinale

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**



## Remerciements

Je souhaite remercier mon Directeur de thèse, le Docteur Guillaume SAINT LORANT de m'avoir accompagnée dans la réalisation de ce travail, et surtout de son soutien et ses précieux conseils tout au long de mon parcours, notamment dans mon choix de suivre l'option PIBM lors de ma deuxième année d'internat.

Je souhaite exprimer mes remerciements au Professeur Michel BOULOUARD de me faire l'honneur de présider mon jury.

Je remercie le Docteur Sophie BARBOU des COURIERE d'avoir accepté de faire partie de ce jury et aussi pour son aide précieuse lors de mon semestre à l'ANSM qui me permet de présenter ce travail aujourd'hui.

Je voudrais exprimer ma gratitude au Professeur Gandhi Laurent DAMAJ, de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

Je tiens évidemment à adresser un immense merci à :

Ma famille, mes parents, ma sœur et mon frère qui ont toujours été à mes côtés. Merci de votre affection, soutien, encouragement constants pendant mes années d'étude.

Alexandre Diouf, pour son amour, son humour et son soutien indéfectible.

Mes amis, Benjamin, Nassim, Léa et Wael qui ont été et sont toujours les plus belles rencontres de mes années d'étude pharmaceutique et bien sûr Clémence, Clément, Alexandre, Isa, Nico, FX, Camille qui m'ont toujours soutenue même s'ils ne comprenaient pas toujours en quoi consistait mes études interminables.



# Sommaire

Liste des abréviations.....	11
Liste des annexes.....	12
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	14
Introduction.....	15
I. Accès précoce aux traitements innovants : l’Autorisation Temporaire d’Utilisation.....	17
A. Historique.....	17
1. Traitement disposant d’une AMM à l’étranger.....	17
2. Traitement en cours de développement.....	19
B. Les dispositifs contemporains d’accès précoce à l’innovation thérapeutique.....	23
1. Modèle d’accès précoce aux traitements innovants en France.....	24
a) Législation et cadre réglementaire.....	24
b) Prise en charge des ATU en France.....	27
2. Modèles d’accès précoce aux traitements innovants dans le monde.....	28
C. Utilisation actuelle de l’ATU de Cohorte : dérives et évolutions.....	36
II. Analyse d’une demande d’ATU de cohorte au sein de l’ANSM : Exemple de l’emicizumab.....	46
A. Hémophilie A.....	46
1. Historique.....	46

2.	Etiologie .....	48
3.	Symptomatologie et diagnostic .....	50
4.	Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A chez des patients présentant des inhibiteurs anti-FVIII .....	52
B.	Evaluation clinique par l'ANSM du dossier de demande d'ATU de cohorte pour l'emicizumab .....	55
1.	Emicizumab .....	55
a)	Substance active .....	55
b)	Mécanisme d'action .....	56
c)	Forme et propriétés .....	58
d)	Posologie .....	59
2.	Les étapes de l'évaluation.....	60
a)	Méthode d'évaluation selon le rapport bénéfice/risque.....	60
b)	Informations réglementaires figurant dans le dossier de demande d'ATUc de l'emicizumab .....	62
c)	Résumé des données cliniques disponibles en support de la demande .....	65
d)	Résultats.....	71
3.	Evaluation du rapport bénéfice/risque :.....	75
	Discussion .....	78
	Conclusion .....	84

## Liste des abréviations

<b>ABR</b>	<i>Annualized Bleed Rate</i>
<b>ADN</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>AHRQ</b>	<i>Agency of Healthcare Research and Quality</i>
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>AP-HP</b>	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
<b>ASMR</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>ATUn</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
<b>ATUc</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
<b>CEPS</b>	Comité Economique des Produits de Santé
<b>CSIS</b>	Conseil Stratégique des Industries de Santé
<b>CSP</b>	Code de la Santé Publique
<b>CT</b>	Commission de la Transparence
<b>CUP</b>	<i>Compassionate Use Program</i>
<b>DP</b>	Direction Produit
<b>EAP</b>	<i>Early Access Programs</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FFIP</b>	Fond de Financement de l'Innovation Pharmaceutique
<b>GIPP</b>	Groupement d'Importation des Produits Pharmaceutiques
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>ITI</b>	Induction de Tolérance Immune
<b>LFSS</b>	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
<b>MAT</b>	MicroAngiopathie Thrombotique
<b>NPP</b>	<i>Named Patient Program</i>
<b>PC-HP</b>	Pharmacie Centrale - Hôpitaux de Paris
<b>PLFSS</b>	Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
<b>PUI</b>	Pharmacie à Usage Intérieur
<b>PUT</b>	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RR</b>	Reduction Rate
<b>RTU</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation
<b>SIDA</b>	Syndrome d'ImmunoDéfiance Acquise
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>TCA</b>	Temps de Céphaline Activé
<b>TE</b>	Thrombo-Embolie
<b>TP</b>	Taux de Prothrombine
<b>TS</b>	Temps de Saignement
<b>UNCAM</b>	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéfiance Humaine

Liste des annexes

<b>Annexe 1 : Règlement européen CE N°726/2004, article 83 .....</b>	<b>95</b>
<b>Annexe 2 : Liste de pièces à fournir pour un dossier complet de demande d'ATU de cohorte complet .....</b>	<b>96</b>
<b>Annexe 3 : Autorisation du programme d'accès précoce à l'emicizimab aux Etats-Unis.....</b>	<b>97</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 : Dispositif d'accès précoce aux traitements innovants dans le monde <sup>(19-25)</sup>. ....</b>	<b>30</b>
<b>Tableau 2 : Corrélation entre le taux de FVIII circulant et la sévérité des symptômes dans l'hémophilie A <sup>(40)</sup>. .....</b>	<b>51</b>
<b>Tableau 3 : Caractéristique des patients inclus dans l'étude BH29884. ....</b>	<b>68</b>
<b>Tableau 4 : Critères d'efficacité, comparaison des bras A et B de l'étude BH29884. ....</b>	<b>71</b>
<b>Tableau 5 : Critères d'efficacité, comparaison intra-patients de deux prophylaxie (agents by-passant/emicizumab), bras C de l'étude BH29884 (HAVEN 1). ....</b>	<b>72</b>
<b>Tableau 6 : Critères d'efficacité, comparaison intra-patients de deux prophylaxies (agents by-passant/emicizumab), de l'étude BH29992 (HAVEN 2). ....</b>	<b>73</b>
<b>Tableau 7 : Critères bénéfice/risque de l'emicizumab. ....</b>	<b>75</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1 : Evolution législative jusqu'au dispositif d'ATU.</b> .....	23
<b>Figure 2 : Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament <sup>(28)</sup>.</b> .....	38
<b>Figure 3 : Délais médians d'accès au marché en Europe entre 2013 et 2015 <sup>(28)</sup>.</b> .....	40
<b>Figure 4 : Délais médians d'accès au marché en Europe entre 2014 et 2016 <sup>(28)</sup>.</b> .....	40
<b>Figure 5 : Transmission génétique de l'hémophilie dans les familles royales Européennes <sup>(31)</sup>.</b> .....	47
<b>Figure 6 : Cascade de coagulation chez les hémophiles A <sup>(36)</sup>.</b> .....	49
<b>Figure 7 : Mécanisme d'action de Feiba<sup>®</sup> et Novoseven<sup>®</sup> sur la cascade de coagulation (34,45,46,47).</b> .....	53
<b>Figure 8 : Structure de l'emicizumab <sup>(55)</sup>.</b> .....	56
<b>Figure 9 : Mécanisme d'action d'emicizumab, liaison simultanée des facteurs IXa et X <sup>(58)</sup>.</b> .....	56
<b>Figure 10 : Mécanisme d'action d'Emicizumab <sup>(35, 55)</sup>.</b> .....	57
<b>Figure 11 : Présentations commerciales de Hemlibra<sup>®</sup> <sup>(60)</sup>.</b> .....	58
<b>Figure 12 : Schéma de l'étude BH29884 <sup>(55)</sup>.</b> .....	66
<b>Figure 13 : Schéma de l'étude BH29992 <sup>(55)</sup>.</b> .....	69

## Introduction

Dans un contexte d'innovation de plus en plus rapide (En 2017 : 92 nouvelles Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) en procédure européenne centralisée et 955 en procédure nationale ou décentralisée <sup>(1)</sup>), l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) est un sujet d'actualité et en pleine évolution, il a d'ailleurs occupé une place importante dans les débats sur la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2019, tant à l'Assemblée Nationale qu'au Sénat.

A l'origine, ce dispositif a été mis en place pour répondre aux besoins de soins des Français dans les années 1990, dans le contexte particulièrement difficile de l'épidémie du virus du SIDA. Dès lors, il n'a jamais perdu de son intérêt, que ce soit en France ou dans le monde où plusieurs dispositifs semblables sont également utilisés, puisque, encore aujourd'hui, de nombreux pays travaillent à mettre en place un dispositif d'accès précoce à l'innovation pour améliorer la prise en charge médicale thérapeutique de leurs populations.

Loin d'être obsolète, ce procédé de plus de 25 ans est encore très utilisé en France, puisque l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) reçoit quasi quotidiennement des demandes d'ATU nominatives ou de cohortes. Néanmoins, ces dernières années, la nature de ces demandes, plus particulièrement celle des ATU de cohortes (ATUc) a évolué. En effet, certaines demandes sont déposées pour des produits dont les critères ne correspondent pas toujours à ceux d'un traitement sous ATUc. Nous verrons que cela s'explique par un manque de compréhension entre l'administration qui régit le système d'accès au marché français réputé trop complexe qui impose des délais jugés trop longs et les laboratoires pharmaceutiques dont les enjeux leur imposent d'être toujours plus rapides dans l'accès au marché.

Ce décalage entre l'industrie pharmaceutique, la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) place parfois l'ANSM dans une position délicate, puisque qu'elle doit prendre en compte dans son évaluation, le délai d'accès au marché pour un traitement ne bénéficiant pas du dispositif d'ATU, et donc l'impact sur la prise en charge des patients si l'avis final rendu est défavorable.

L'objectif de ce travail est de présenter les enjeux du dispositif d'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte sur le plan de la santé et également sur le plans économiques et politique.

Dans un premier temps nous retracerons l'évolution du dispositif d'ATU, de son origine jusqu'à aujourd'hui en exposant les nouveaux enjeux et les obstacles que rencontre ce dispositif dans le contexte actuel.

Puis, nous développerons les différentes étapes de l'évaluation clinique des demandes d'ATU de cohorte par l'ANSM qui seront illustrées en s'appuyant sur l'exemple d'un dossier déposé par le laboratoire ROCHE, visant une immunothérapie innovante utilisée chez les patients atteints d'hémophilie A dans la prévention des saignements ou la réduction de la fréquence des épisodes hémorragiques, l'emicizumab : Hemlibra<sup>®</sup>.

Enfin, nous exposerons l'avis final rendu par l'ANSM sur ce dossier, et conclurons sur la situation actuelle des ATU et leurs perspectives.

# I. Accès précoce aux traitements innovants : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation

## A. Historique

Avant 1992, les prescriptions des médicaments non autorisés sur le marché (ou hors visa) n'avaient pas de cadre réglementaire clair, en France. On distinguait alors, deux catégories de traitements, d'une part, ceux disposant d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'étranger, d'autre part, ceux en cours d'expérimentation et de développement <sup>(2)</sup>.

### 1. Traitement disposant d'une AMM à l'étranger

L'accès aux médicaments disponibles sur les marchés étrangers, était assuré par, le Groupement d'Importation des Produits Pharmaceutiques (GIPP), créé pendant la seconde guerre mondiale, qui se chargeait de leur importation. Ces traitements importés étaient uniquement destinés aux hôpitaux, sans possibilité de rétrocession, ce qui impliquait que seuls les patients hospitalisés pouvaient en bénéficier.

Les règles d'importation de ces médicaments n'étaient alors pas définies par l'Etat. En effet, il faut attendre la circulaire du ministère de la Santé Publique et de la Population du 30 janvier 1956 pour que ces importations aient enfin un cadre réglementaire. Cette circulaire stipulait que les traitements importés ne pouvaient être délivrés qu'après présentation d'une attestation dans laquelle le médecin déclarait prendre la responsabilité du traitement.

Deux ans plus tard, une seconde circulaire autorise les pharmacies d'établissements publics à en assurer la rétrocession aux malades non hospitalisés moyennant une majoration de 10% sur le prix d'origine.

Enfin, l'arrêté du 22 septembre 1965 relatif à l'autorisation d'importation, permet la régulation des traitements entrant sur le sol français en s'appuyant sur le besoin médical réel au travers d'arguments scientifiques. Ainsi, il impose que toutes les demandes d'importations de médicaments soient approuvées par le ministère de la Santé Publique qui fera figurer son visa sur chaque document douanier, mais également qu'elles soient justifiées par mention de l'indication d'utilisation du traitement demandé. La pertinence de chaque demande sera étudiée par un groupe de consultants mandatés par l'Etat <sup>(2, 3)</sup>.

Cet arrêté pose les fondations de la réglementation moderne de la mise à disposition des traitements sans autorisation de mise sur le marché.

En 1973, le GIPP est dissout, et l'arrêté interministériel du 22 octobre 1973, relatif à la vente de médicaments et aux procédures d'achats en direct, prévoit un relais avec la Pharmacie Centrale - Hôpitaux de Paris, qui après obtention d'une attestation médicale d'importation devient le seul organisme à pouvoir fournir des traitements étrangers à l'AP-HP ainsi qu'à tous les autres hôpitaux publics français <sup>(4)</sup>.

Il faut attendre l'année 1982 pour que tous les hôpitaux disposant d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) reçoivent l'autorisation d'importer directement les médicaments étrangers à la condition qu'il n'existe pas de d'équivalent sur le marché français ou en attendant l'agrément à l'usage des collectivités d'un médicament ayant obtenu son AMM <sup>(5)</sup>.

## 2. Traitement en cours de développement

Il s'agit de médicaments en phase de développement relativement avancée dont l'intérêt thérapeutique est présumé mais pour lesquels les preuves d'efficacité et de sécurité ne sont pas complètes.

Pour ces traitements, la mise à disposition précoce était extrêmement rare.

En effet, avant 1988, l'accès aux médicaments expérimentaux était réservé aux patients inclus dans les essais cliniques ou de manière très exceptionnelle à certains patients qui n'étaient pas dans le service d'investigation après accord entre le médecin demandeur, l'expert chargé des essais cliniques et le fabricant.

C'est dans le contexte de pandémie du SIDA dans les années 1980 que la mise à disposition de nouveaux principes actifs s'est révélée cruciale pour les patients. En effet, le développement d'un traitement prometteur demande au minimum 10 ans avant une mise sur le marché. Mais devant cette urgence sanitaire, ce délai se serait révélé catastrophique en termes de perte de chance vitale pour la population atteinte du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). C'est pourquoi, les malades regroupés au sein d'associations de patients, sensibilisés à l'information médicale par le biais de médias grand public ou spécialisés ont exercé une pression sur les pouvoirs publics pour que les traitements, même ceux dont le développement n'était pas achevé, puissent être mis à la disposition des patients. Ils s'agissaient d'une urgence thérapeutique sans précédent <sup>(2)</sup>.

Ainsi, en 1988 la Loi Huriet <sup>(6)</sup> qui encadrait les essais cliniques est votée et il est prévu dans son décret d'application du 27 septembre 1990, qu'à titre dérogatoire et dans la situation particulière décrite dans l'article R 5126 du Code de la Santé Publique, le promoteur puisse

vendre le médicament pour traiter des patients ne pouvant être inclus dans des essais cliniques :

*« En cas de nécessité impérieuse pour la santé publique, le promoteur peut être autorisé à fournir à titre onéreux à des établissements de soins un médicament dans des conditions fixées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. Cette autorisation ne peut être accordée qu'après avis de la Commission mentionnée à l'article R. 5140 et lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :*

- le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave,*
- il ne peut être remplacé par aucun traitement,*
- il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre de la Santé,*
- le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché.*

*L'autorisation mentionnée au 2e alinéa du présent article est accordée pour une durée maximale d'un an. »<sup>(7)</sup>*

Cette volonté de permettre la mise à disposition précoces des produits de santé, s'exprime de manière plus large dans la Loi numéro 92-1279 du 8 décembre 1992. Celle-ci, prévoit une autorisation d'utilisation de médicaments sans AMM, importés, ou en cours d'expérimentation, afin de compléter l'arsenal thérapeutique disponible en cas de maladie grave. L'efficacité des traitements doit évidemment être prometteuse et l'ensemble des études disponibles (fin de phase II le plus souvent) ne doit pas indiquer de risques déraisonnables pour les patients.

Ainsi, l'article L. 601-2 du Code de Santé Publique retrouvé dans la loi du 8 décembre 1992, prévoit que :

*« L'utilisation à titre exceptionnel de certains médicaments est permise lorsque ceux-ci :*

*- sont destinés à traiter des pathologies graves, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché*

*- sont destinés à des patients atteints de maladies rares, et dès lors qu'il n'existe aucun médicament autorisé au sens de l'article L 601.*

*- sont importés en vue de leur prescription pour un malade nommément désigné, sous la responsabilité de leur médecin traitant dès lors qu'ils sont autorisés à l'étranger. » <sup>(7)</sup>*

En 1993, le Docteur Luc MONTAGNIER, biologiste virologue, spécialiste du VIH, dresse, à la demande du ministre de la santé, dans un rapport, l'état des lieux de l'épidémie du SIDA en France, et propose d'adapter les nouvelles dispositions réglementaires du Code de Santé Publique pour permettre aux patients, un accès plus large et plus rapide aux médicaments n'ayant pas encore reçu l'AMM. Il propose aussi d'améliorer les procédures de mise à disposition des médicaments du SIDA en pré- AMM. Dans cette optique, Il suggère d'utiliser la Loi de 1992 pour permettre une mise à disposition précoce des traitements, au profit de cohortes bien définies de malades, selon un protocole thérapeutique (et non un protocole d'essais) fixant les conditions d'inclusion des malades et de suivi thérapeutique. Il propose que cette mise à disposition s'effectue en parallèle des études en cours destinées à obtenir l'AMM, que le promoteur s'engage à poursuivre activement. Cet accès précoce serait octroyé par les

autorités compétentes, pour une durée limitée, et les traitements seraient mis à disposition par les laboratoires exploitants à titre gracieux ou onéreux mais dans ce dernier cas, le prix facturé doit être non commercial et proche du prix coûtant afin d'inciter la recherche d'AMM. <sup>(8)</sup>

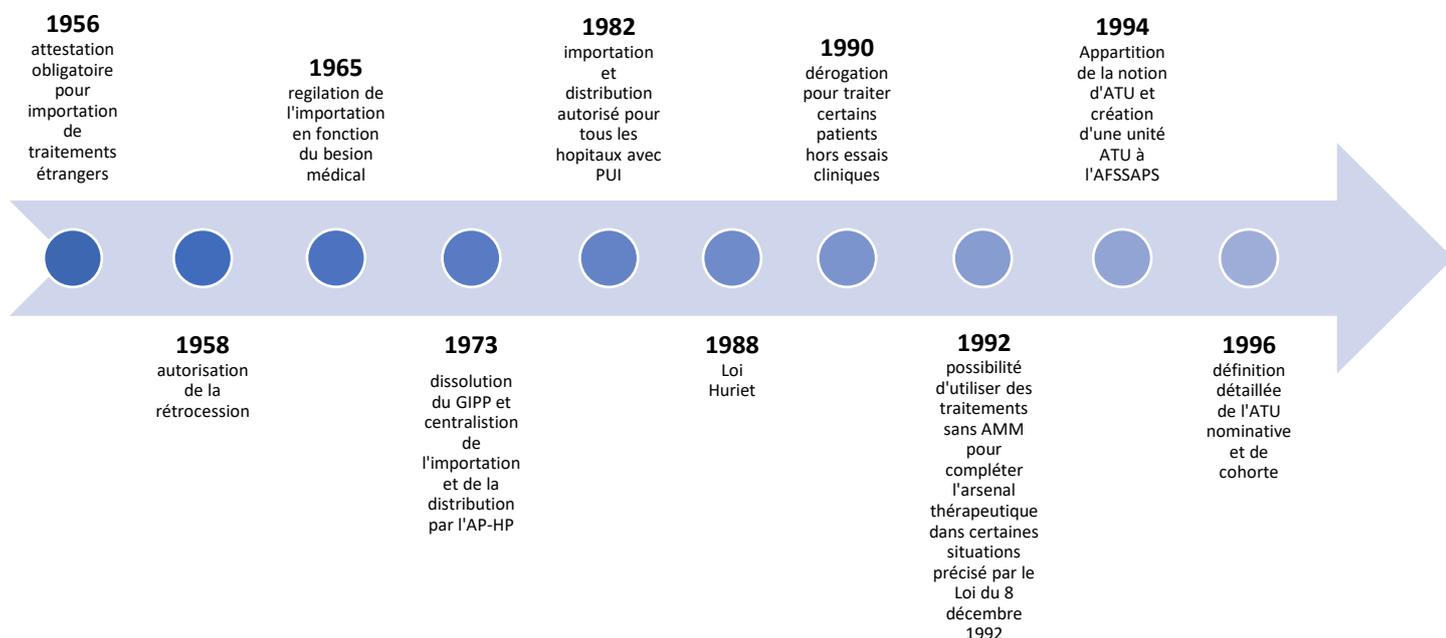
Ces propositions seront reprises en 1994 dans le décret d'application de la loi du 8 décembre 1992 : le décret n° 94-568 du 8 Juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique.

C'est ainsi qu'apparaît la notion d'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative et de cohorte qui permet en accès précoce aux médicaments sans AMM en France tout en assurant une qualité pharmaceutique et un rapport bénéfices/risques satisfaisant pour le patient.

Cette même année 1994, une unité ATU est créée au sein de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), elle est composée de médecins et de pharmaciens chargés de l'évaluation et de l'octroi des ATU <sup>(2)</sup>.

Enfin, la loi du 28 mai 1996 <sup>(9)</sup> précise la loi de 1992 en définissant de manière plus détaillée les ATUn et ATUc et donne aux médicaments ne disposant pas d'une AMM en France, le cadre réglementaire que nous connaissons aujourd'hui, elle sera mise en application grâce au décret n° 98-578 du 8 juillet 1998 <sup>(10)</sup>.

La Figure 1 ci-dessous résume de manière chronologique, les différentes avancées législatives ayant conduit au système d'ATU contemporain.



**Figure 1 :** Evolution législative jusqu'au dispositif d'ATU.

*Le cadre législatif de la mise à disposition précoce de traitements innovants, que l'on connaît actuellement, a été façonné par différents gouvernements pendant 40 années.*

## B. Les dispositifs contemporains d'accès précoce à l'innovation thérapeutique

L'accès précoce aux médicaments innovants s'est imposé dans les systèmes de santé d'un grand nombre de pays dans le monde, c'est en général une procédure nationale et chaque pays à ses spécificités. La France est la pionnière dans la mise en place de l'ATU nominative et de cohorte, et nos Lois ont servi de modèle, notamment pour les réglementations Américaines et Européennes.

## 1. Modèle d'accès précoce aux traitements innovants en France

### a) Législation et cadre réglementaire

L'ATU est un mécanisme temporaire et dérogatoire d'accès précoce pour les médicaments innovants ne disposant pas d'AMM en France. Il a été prévu par la loi du 8 décembre 1992 et rendu possible grâce à la création d'une cellule ATU en 1994 au sein de l'AFSSAPS aujourd'hui renommée ANSM.

Au terme de l'article L. 5121-12 du Code de la Santé Publique, cette voie d'accès ne peut être mise en œuvre qu'« *à titre exceptionnel* », dans les conditions suivantes :

- elle ne peut concerner que des médicaments destinés au **traitement de maladies graves ou rares** : en pratique, les ATU sont principalement utilisées dans les champs du traitement contre les cancers, le VIH, les hépatites et les maladies rares ;
- elle est réservée aux cas cliniques pour lesquels **aucun traitement approprié n'est disponible**, c'est-à-dire aux situations d'impasse thérapeutique ;
- elle est ouverte aux patients dont le **traitement ne peut être différé** ;
- les produits concernés doivent présenter une **balance bénéfices/risques supposée favorable à partir de données préliminaires**.

En effet, il faut noter que les ATU interviennent lors des étapes précoces du développement d'un médicament, il est donc impossible de disposer à ce stade de données cliniques exhaustives et fiables <sup>(11)</sup>.

Les médicaments qui font l'objet d'une ATU ne sont disponibles que dans les établissements de santé et sont délivrés sous la responsabilité du pharmacien hospitalier aux patients hospitalisés, ou rétrocédés dans certain cas <sup>(11)</sup>.

Les ATU sont octroyées pour un an maximum, et éventuellement renouvelables. Lorsqu'un produit sous ATU obtient son AMM dans la même indication, le Directeur Général de l'ANSM fixe la date à laquelle l'ATU sera révoquée, en général, trois mois après la notification de l'AMM. Sur le site internet de l'ANSM sont disponibles, la liste des ATU nominatives et de cohorte, mais aussi la liste des ATU arrêtées et ayant eu un avis défavorable <sup>(11, 13, 14, 15, 16)</sup>.

Ainsi, il existe deux catégories d'ATU, qui couvrent deux besoins distincts:

- L'ATU nominative dont le statut est prévu au 2° du I de l'article L. 5121-12 du Code de Santé Publique :

Elle est délivrée pour un patient nommément désigné et prend en compte la situation thérapeutique particulière de patients isolés, qui ne peuvent prendre part à un protocole de recherche biomédicale. En pratique, il s'agit le plus souvent de personnes souffrant de maladies rares.

La demande doit être effectuée par une PUI, à l'initiative d'un médecin qui devra documenter sa demande et être en mesure de présenter un bénéfice pour le patient concerné.

La réponse de l'ANSM (avis favorable ou défavorable) doit se faire dans un délai de 48 heures.

Les ATU nominatives ne sont plus octroyées après obtention d'une AMM dans l'indication demandée.

- L'ATU de cohorte dont le statut est également défini dans l'article L5121-12 du CSP :

Elle s'adresse à des groupes ou sous-groupes de patients traités et surveillés selon les critères définis, dans un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations.

Le dossier de demande est soumis à l'ANSM par les laboratoires exploitants, qui doivent avoir déposé une demande d'AMM, ou s'engager à le faire dans un délai maximal d'un an à compter de la date d'octroi de l'ATU. Elle est valable pour une durée d'un an renouvelable. Les ATU de cohorte étant généralement délivrées dans un délai très bref avant la délivrance de l'AMM, à un stade avancé du développement clinique du médicament, portent le plus souvent sur des produits pour lesquels existe une très forte présomption de sécurité et d'efficacité.

L'ANSM doit obligatoirement émettre un avis avant l'octroi de l'AMM.

A noter que, les dossiers de demande étaient réservés jusqu'alors aux nouveaux traitements, mais la Loi du 22 décembre 2018 de Financement de la Sécurité Sociale pour 2019 prévoit d'élargir les autorisations de dépôt de dossiers pour les extensions d'indications.

Pour être évalué, le dossier d'ATU de cohorte, doit impérativement comporter un projet de Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations.

Le PUT est établi entre l'ANSM et le laboratoire exploitant et permet de fixer :

- les modalités de suivi des patients traités ;
- le recueil de données portant sur l'efficacité, les effets indésirables, et les conditions réelles d'utilisation ;
- les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé.

Les données recueillies sont ensuite régulièrement envoyées sous forme de rapport de synthèse à l'ANSM qui les diffuse aux professionnels de Santé.

Ces informations concernent un groupe de patients plus large et plus hétérogène que lors d'essais cliniques et donc permettent d'étoffer les connaissances sur le traitement sous ATU notamment sur son efficacité et sa sécurité d'emploi.

Un PUT peut également dans certains cas être nécessaire dans le cadre d'ATU nominative.

### b) Prise en charge des ATU en France

Les traitements faisant l'objet d'une ATU ou d'un dispositif post-ATU, sont fournis aux établissements de santé par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation, à titre gracieux ou moyennant une indemnité dont le montant est librement fixé par l'exploitant, il s'agit *a priori* du prix maximal espéré par celui-ci <sup>(17)</sup>.

Ils sont pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale grâce au Fond de Financement de l'Innovation Pharmaceutique (FFIP) prévu par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2017. Si, après obtention de l'AMM, le prix net fixé par le CEPS est inférieur au prix fixé par le laboratoire pendant la période ATU et post ATU, celui-ci est tenue de rembourser la différence, sous forme de remise au profit de Sécurité Sociale <sup>(18)</sup>.

Les traitements sous ATU, qui obtiennent leur AMM peuvent continuer à être pris en charge dans le cadre du protocole post-ATU. Pour cela, ils devront être inscrits sur le « tableau dispositif pérenne » <sup>(19)</sup> depuis l'article 48 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2014, ils peuvent y prétendre dans les situations suivantes :

- l'indication a fait l'objet d'une ATU et est mentionnée dans l'AMM ou dans une extension d'AMM en cours d'évaluation ;
- l'indication n'est pas celle de l'ATU mais est mentionnée dans l'AMM ;
- l'indication n'est pas celle de l'ATU mais il n'existe aucune alternative thérapeutique prise en charge par le régime obligatoire de la Sécurité Sociale ;
- l'indication n'est pas celle de l'ATU mais le patient est en échec de traitement ou présente une contre-indication aux alternatives thérapeutiques prises en charge par le régime obligatoire de la Sécurité Sociale.

## 2. Modèles d'accès précoce aux traitements innovants dans le monde

Au regard du système français, les autres pays ont compris rapidement la nécessité de prévoir un accès précoce et encadré pour les patients.

En effet, jusqu'alors, l'essai clinique était le seul moyen pour les patients de pouvoir être traités par des médicaments innovants encore en développement. Malheureusement, seule une partie des patients correspondaient aux critères de d'inclusion des essais, ce qui crée une inégalité inacceptable dans la prise en charge des patients. C'est pour cette raison que les « *Early Access Programs* » (EAP) se sont développés dans le monde, tout d'abord aux Etats-Unis en 1997 avec la mise en place des « *Expanded Access Programs* », suivi de l'Union

Européenne en 2001 et 2004 avec respectivement le « *Named Patient Program* » (NPP) et le « *Compassionate Use Program* » (CUP) <sup>(20, 21)</sup> et enfin au Japon pour lequel, la mise à disposition précoce est très récente puisque la notion a été introduite en 2014 <sup>(22)</sup>.

**Aux Etats-Unis**, l'accès précoce à l'innovation est très règlementé. Il y a trois types d'*Expanded Access Programs* : ceux prévus pour un seul patient, ceux prévus pour une cohorte restreinte de patients et enfin ceux prévus pour une cohorte plus large <sup>(23)</sup>.

Les demandes sont réparties en 8 catégories :

- demande individuelle pour un médicament expérimental ;
- demande individuelle pour un protocole ;
- demande individuelle d'urgence pour un médicament expérimental ;
- demande urgente pour un protocole ;
- cohorte de taille intermédiaire pour un médicament expérimental ;
- cohorte de taille intermédiaire pour un protocole de soins ;
- protocole de soins ;
- médicament expérimental.

**En Europe**, la plupart des pays ont adapté la mise à disposition précoce des traitements innovants à leur réglementation nationale, en s'appuyant sur le modèle français et la législation européenne : l'article 5 de la directive 2001/83/EC pour les NPP et l'article 83(1) de la réglementation (EC) No 726/2004 pour les CUP [Annexe 1] <sup>(20, 21, 23)</sup>.

C'est pourquoi, aujourd'hui, pour les 18 pays Européens à disposer de programmes d'accès précoce, on retrouve des similarités dans leur encadrement réglementaire, entre la France et l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne.

Il subsiste néanmoins en Europe 10 pays pour lesquels la réglementation sur les EAP n'est pas claire, voire inexistante, à savoir, la Pologne, la Grèce, l'Irlande, la Lituanie, l'Estonie, le Luxembourg, la Lettonie, Malte, Chypre et la Slovaquie <sup>(24)</sup>.

**Au Japon**, la possibilité de mise à disposition de traitement sans AMM est très récente et son application reste aujourd'hui très restreinte. Elle ne s'applique qu'au regard de thérapies géniques très avancées dans leur développement avec des preuves solides d'efficacité et de sécurité <sup>(22,25,26)</sup>.

Les modalités de ces *Early Access Programs* sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 1 : Dispositif d'accès précoce aux traitements innovants dans le monde** <sup>(19-25)</sup>.

Pays	Autorité de Santé	Législation	Définition du Programme
<b>Allemagne</b>	German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) and the Paul-Ehrlich Institute (PEI)	- Section 21 N°6 , German Medicinal Product Act (AMG), et l'Article 83 de la Regulation (EC) N°726/2004 - Ordonnance des produits médicaux pour usage compassionnel de la section 80 du German Medicinal Product Act publié le 21Juillet 2010 dans la Federal Law Gazette 2010 part I N°37	<b>Hardship Case Program (Arzneimittel-Härtefallverordnung, AMHV):</b> Un médicament sans autorisation de mise sur le marché ou sans autorisation préalable en Allemagne peut être distribué au sein d'un groupe de patients spécifiques

<b>Royaume-Uni</b>	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Human Medicines Regulations 2012 (SI 2012/1916)</li> <li>- The Guidance Note 14 on “The supply of unlicensed relevant medicinal products for individual patients”</li> </ul>	Early access to medicines scheme (EAMS) : la MHRA autorise l'accès à des médicaments prometteurs, sur le critère d'une balance bénéfice/risque positive, entre la fin de la phase III et la commercialisation effective. (Nominatif)
<b>Espagne</b>	Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Real Decreto 1015 of 19th June 2009 Cohort or Nominative</li> </ul>	<b>Autorisation temporaire d'utilisation</b> : il facilite l'accès aux traitements en développements pour un ou plusieurs patients. Le laboratoire fourni le traitement à titre gratuit ou payant.
<b>Italie</b>	Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Décret ministériel du 8 May 2003 Law N°326 of 24 November 2003 sur le système de prix et remboursement</li> <li>- Law 648/96, qui permet l'usage compassionnel à la charge du système de santé national</li> </ul>	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : Un médicament sans autorisation de mise sur le marché peut être inscrit sur la liste des prescriptions officielles par la AIFA, à la charge du service national de santé, s'il est indiqué dans une pathologie sans alternative thérapeutique. Il en existe 3 types : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Innovation thérapeutique vendue dans les pays frontaliers</li> <li>- Traitement ayant un essai clinique en cours</li> <li>- Traitement avec une AMM italienne pour une autre indication</li> </ul>
<b>Autriche</b>	Austrian Federal Office for Safety in Health Care (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, BASG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 8a Austrian Medicinal Products Act (AMG)</li> </ul>	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il couvre : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les biotechnologie médical en développement</li> <li>- les produits vétérinaire</li> <li>- les innovation thérapeutique sans AMM indiquées dans le SIDA, les cancers, les maladies neurodégénératives, auto-immunes ou virales.</li> <li>- les traitement ayant le statut de médicament orphelin</li> </ul>

<b>Luxembourg*</b>	Direction de la Santé Villa Louvigny Division de la Pharmacie et des Médicaments	Pas de législation	Pas de mise à disposition précoce tous les médicaments doivent avoir une AMM.
<b>Belgique</b>	Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP)	- Loi Belge du 1 Mai 2006 Art.6 quater point 2 (modification loi du 25 mars 1964 sur les médicaments) - Articles 106 et 107 du décret Royal sur les mesures exécutives de la loi du 1 May 2006 (le Royal décret du 25 April 2014 amende celui du 14 Décembre 2006 sur les produits médicaux à usage humain ou vétérinaire, effectif depuis juillet 2014)	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise l'accès aux médicaments sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante.
<b>Pays-Bas</b>	Medicines Evaluation Board	- Medicines Act, Article 40 paragraph 3 (f) and the Ministerial Regulations Article 3.18	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise l'accès aux médicaments sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante. (Cohorte et nominatif)
<b>Estonie*</b>	State Agency of Medicines (SAM)	Pas de législation	L'usage compassionnel n'est pas autorisé mais de rare cas d'autorisation nominative l'existe
<b>Danemark</b>	Lægemiddelstyrelsen - Danish Medicines Agency	- Section 29 (1) of the Danish Medicines Act	<b>Programme d'Usage compassionnel</b> : la vente et dispensation de thérapies sans AMM est autorisé dans certaines conditions
<b>Irlande*</b>	Health Products Regulatory Authority (HPRA)	Pas de législation	L'usage compassionnel n'est pas autorisé mais de rare cas d'autorisation nominative l'existe.
<b>Lituanie*</b>	State Medicines Control Agency	Pas de législation	Information introuvable

<b>Lettonie*</b>	State Agency of Medicines of Latvia	Pas de législation	L'usage compassionnel n'est pas autorisé mais de rare cas d'autorisation nominative l'existe.
<b>Finlande</b>	Finnish Medicines Agency (Fimea)	- Medicines Decree 693/1987, 1184/2002 and 868/2005	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise l'accès aux médicaments sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante. (Cohorte et nominatif)
<b>Suède</b>	Läkemedelsverket/Medical Product Agency (MPA)	- Article 5 of the Medicine Act N° 859 of 1992, mis à jour le 28 août 2012 Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS)	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise l'accès aux médicaments sans AMM si celui-ci est accessible ou en cours de développement dans au moins un pays Européen. (Nominatif)
<b>Slovénie</b>	Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke - Public Agency of the Republic of Slovenia for Medicinal Products and Medical Devices (JAZMP)	- 83 Article 6 Medicines Act (Official Gazette of RS, no. 17/14)	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise l'accès aux médicaments sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante. (Cohorte) Le traitement doit déjà avoir obtenu une AMM ou une autorisation d'essais clinique en Slovénie et être fournis gratuitement par le laboratoire.
<b>Portugal</b>	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED)	- Articles 92-93 of the Decreto Lei no. 176 of 30th August 2006 - INFARMED'S Decision 105/CA/2007, of 1 March 2007	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise l'accès aux médicaments sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante. (Nominatif)
<b>Malte</b>	Malta Medicines Authority	- Unlicensed medicinal products as directed in DH Circular 137/2004 (updated version DH Circular 270/06 - Health concerning the "Guidelines Governing the Use of Medicinal Products for Human Use without a Marketing Authorization" is different from CUP	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise l'accès aux médicaments sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante. Le produit doit également faire l'objet d'une procédure AMM centralisée déposée à l'EMA.

<b>Grèce*</b>	National Organization for Medicines	Pas de législation	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise de façon nominative l'accès aux médicaments sans AMM, mais la littérature révèle un manque d'infrastructure permettant d'utiliser ce CUP.
<b>Croatie</b>	Ministarstvo zdravlja (Ministry of Health) and The Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia (HALMED)	- Pursuant to Article 73 of the Medicinal Products Act (Official Gazette 71/07 and 45/09) ordinance on pharmacovigilance	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise l'accès aux médicaments sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante. (Cohorte et nominatif)
<b>République tchèque</b>	State Institute for Drug Control (SÚKL)	Act on Pharmaceuticals No. 378/2007 - Section 8, paragraph 3 (b) (2) of the Act on Pharmaceuticals, unauthorized advanced-therapy medicinal products - Section 49 of the Act on Pharmaceuticals - Section 49a and 49b of the Act on Pharmaceuticals	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise l'accès aux médicaments (seulement le thérapie cellulaire et ingénierie tissulaire) sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante. (Cohorte et nominatif)
<b>Bulgarie</b>	Ministry of Health	Regulation N° 10/17 November 2011	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise l'accès aux médicaments sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante. Cependant la CUP ne concerne que les médicaments approuvés par EMA.
<b>Hongrie</b>	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi (OGYÉI) Intézet National Institute of Pharmacy and Nutrition	Act XCV of 2005 on Medicinal Products for Human Use and on the Amendment of Other Regulations Related to Medicinal Products Section 25/C (effective since January 2016)	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il autorise l'accès aux médicaments sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante. Le laboratoire doit fournir gratuitement les traitements.

<b>Pologne*</b>	Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products	Pas de législation	L'usage compassionnel n'est pas autorisé mais de rare cas d'autorisation nominative l'existe, si les traitements à une AMM dans un autre pays.
<b>Roumanie</b>	National Agency for Medicines and Medical Devices (NAMMD)	Ministry of Health, Order no. 1018 of 3 September 2014 on approval of Conditions for authorization of human medicinal products for compassionate use, in accordance with provisions of Article 83 of Regulation (EC) no. 726/2004 of EU	<b>Programme d'usage compassionnel</b> : il couvre : - les biotechnologie médical en développement - les produits vétérinaire - les innovation thérapeutique sans AMM indiquées dans le SIDA, les cancers, les maladies neurodégénératives, auto-immunes ou virales. - les traitements ayant le statut de médicament orphelin
<b>Slovaquie*</b>	State Institute for Drug Control	Pas de législation	Mise en place d'un programme d'usage compassionnel en cours.
<b>Etats-Unis</b>	The US Food and Drug Administration (FDA)	Code of federal regulations: 21 CFR 312.305; 21 CFR 312.310 21 and 21CFR 312.310(c)	<b>Expanded access mechanism for drugs</b> : il permet un accès nominatif, de cohorte réduite ou de cohorte large. Il autorise l'accès aux médicaments sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante pour les produits ayant un bénéfice attendu y compris en l'absence d'essais clinique. L'approbation du comité d'éthique est obligatoire.
<b>Japon</b>	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	Amendment du Pharmaceutical Affairs Law (Law No. 84, November 27, 2013) le November 25, 2014. Pharmaceuticals, Medical Devices and Other Therapeutic Products Act (PMD Act), November 2014	<b>Conditional approval for a limited time period</b> : il autorise l'accès aux médicaments (thérapies régénératives, géniques et ingénierie tissulaire) sans AMM chez les patients atteints de maladie grave ou chronique sans alternative thérapeutique satisfaisante. Le traitement doit avoir de très bonnes preuves d'efficacité et de sécurité.

\*pays sans cadre réglementaire pour les EAP

Dans un contexte de développement de plus en plus rapide, la mise à disposition précoce est un enjeu majeur de santé publique, et de politique économique pour tous ces pays qui cherchent à s'imposer en tant que leader des marchés mondiaux, et sans cesse à apporter de nouvelles et de meilleures solutions thérapeutiques à leurs patients dont le besoin médical n'est pas couvert par les médicaments disposant d'une AMM.

### C. Utilisation actuelle de l'ATU de Cohorte : dérives et évolutions

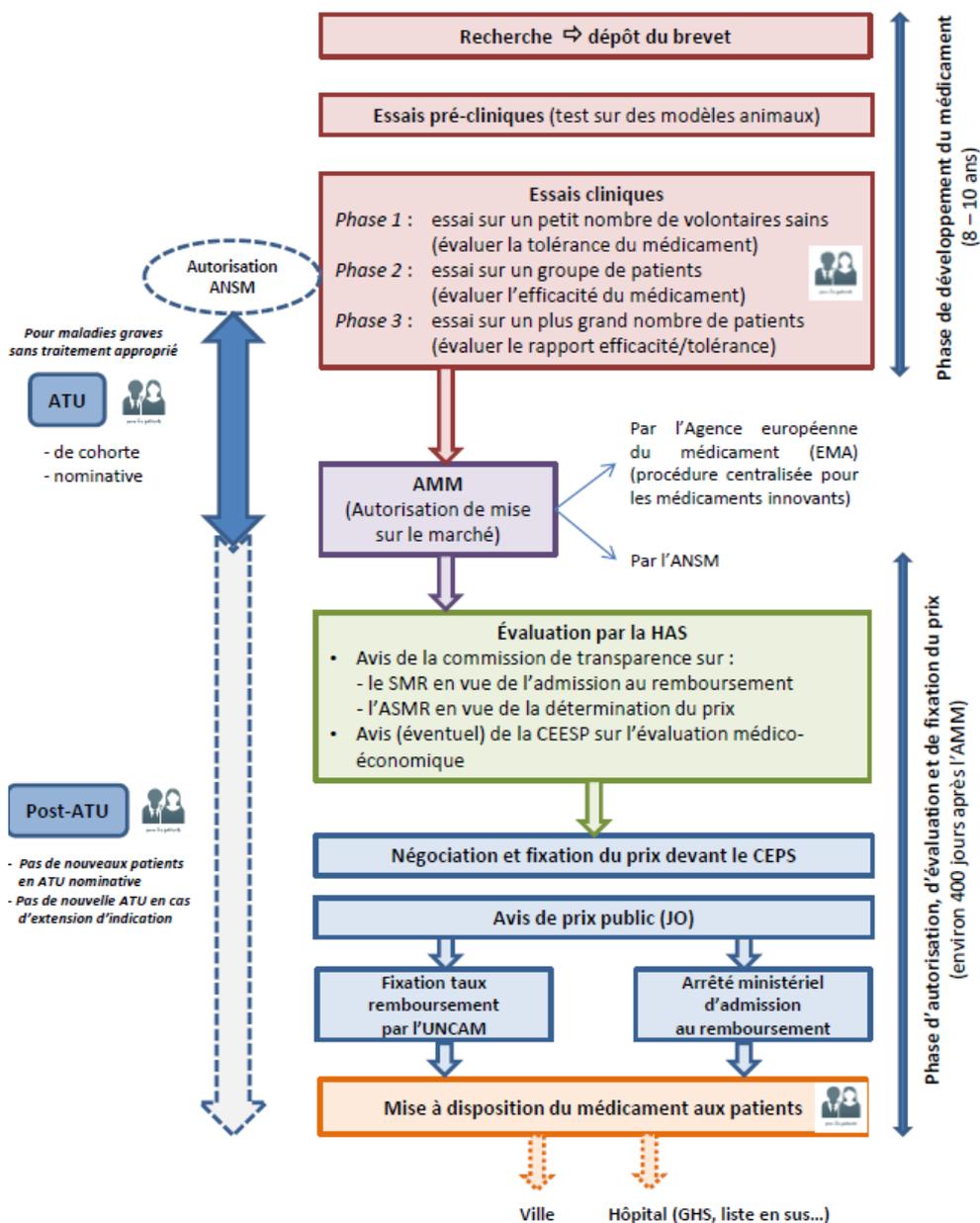
L'ATU de cohorte a été créé pour donner à un groupe de patients défini, l'accès précoce à des traitements innovants lorsqu'il existe un besoin réel, c'est à dire pour des pathologies graves ou rares et lorsqu'il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique.

Or, depuis quelques années, l'ANSM reçoit des dossiers de demande d'ATU de cohorte qui ne correspondent pas tout à fait aux critères d'octroi définis dans le Code de Santé Publique. C'est notamment le cas pour des produits dont le besoin n'est pas exprimé par des demandes répétées d'ATU nominative ou pour lesquels il existe une alternative thérapeutique pour les indications revendiquées et donc pour lesquelles le besoin médical est couvert.

La cause de la multiplication de ce type de dossier est en partie imputable aux délais importants entre l'Autorisation de Mise sur le Marché et l'accès réel à ces médicaments pour les patients.

En effet, après l'obtention de son AMM, le laboratoire exploitant dépose un dossier d'inscription sur la liste des produits remboursables auprès de la Haute Autorité de Santé et

du CEPS pour obtenir in fine un taux de prise en charge par la Sécurité Sociale et un prix. Après l'examen de ce dossier par la Commission de la Transparence (CT) de l'HAS, celle-ci rend un avis scientifique dans lequel elle évalue le Service Médical Rendu (SMR) qui va de majeur à insuffisant et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) qui va de I à V, V étant une absence d'Amélioration du service médical. Le SMR représente l'intérêt du médicament dans le traitement de l'indication, il permet fixer le taux de remboursement, et l'ASMR représente le progrès qu'apporte ce médicament par rapport à ceux déjà existant sur le marché, il permet de fixer le prix. L'avis définitif de la Commission de la Transparence est ensuite transmis au Comité Economique des Produits de Santé qui après négociation avec le laboratoire, fixera un prix puis également transmis à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie qui décidera de la hauteur du taux de remboursement (Figure 2) <sup>(27, 28)</sup>.



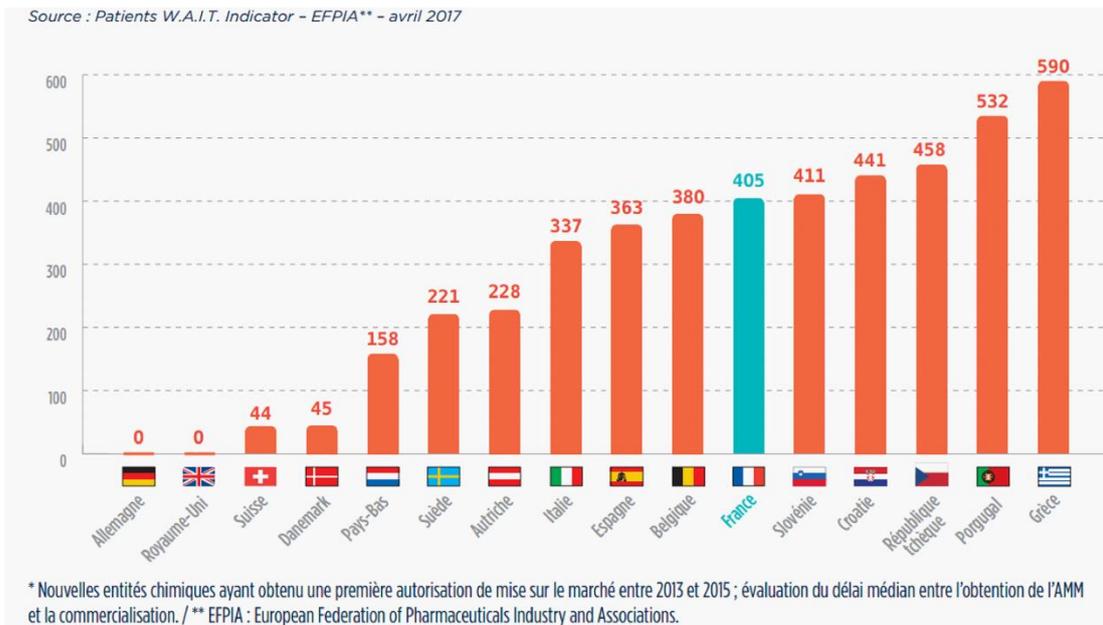
**Figure 2 : Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament <sup>(28)</sup>.**

*Le parcours du médicament, de son développement à sa commercialisation est constitué de différentes étapes obligatoires qui garantissent une bonne utilisation et accessibilité*

Cet accès au marché Français est défini comme une succession de haies à franchir pour les industries pharmaceutiques, à l'inverse de ses voisins Européens qui tentent de fluidifier au maximum ce parcours. L'exemple de l'Allemagne, peut être cité, pays où les hôpitaux peuvent acheter et utiliser les médicaments dès l'octroi de leur AMM car ils sont pris en charge par l'Etat sur la base d'un montant forfaitaire, et par des mécanismes de financements additionnels pour des médicaments particulièrement onéreux.

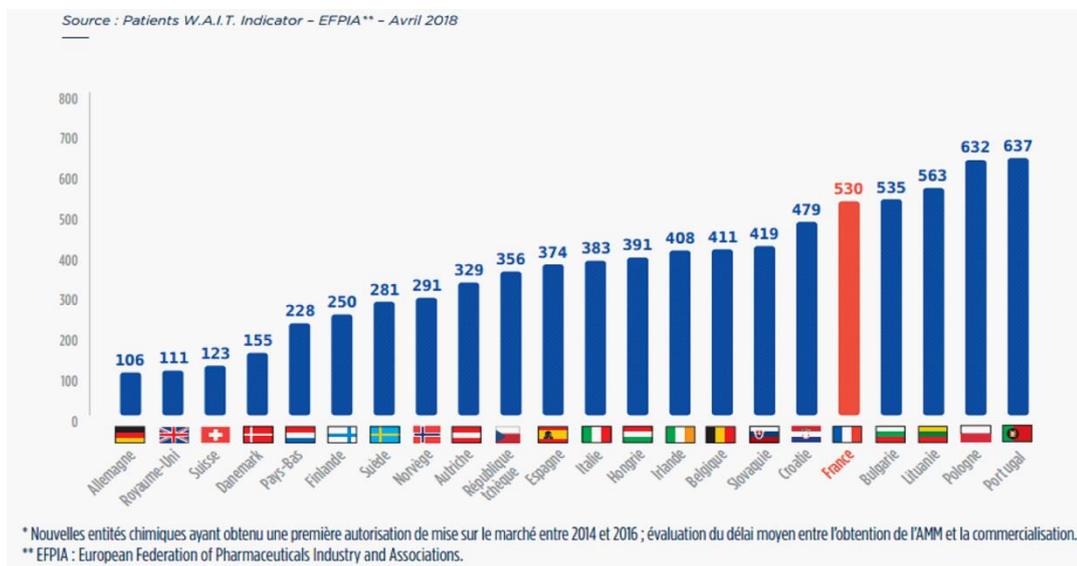
Par ailleurs, le délai réglementaire prévu par la directive européenne 89/105/CEE pour inscrire un médicament sur la liste des produits remboursables et fixer un prix est de 180 jours. Ce délai n'est pas respecté par la France. Malgré les efforts fournis par la HAS pour réduire ces délais d'évaluation, la France reste en queue de classement par rapport aux autres pays européens, notamment le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne et a même tendance à augmenter ce délai au fil des années <sup>(28)</sup>.

Il faut néanmoins préciser que la HAS est loin d'être la seule responsable du retard d'accès au marché Français, les négociations de prix endossent également une grande responsabilité dans l'allongement de ces délais. Cela s'explique par un durcissement des positions de la part du gouvernement Français qui juge les exigences financières des industriels trop élevées, mais également de la part des laboratoires qui estiment que l'innovation n'est pas toujours reconnue et rémunérée à sa juste valeur.



**Figure 3 : Délais médians d'accès au marché en Europe entre 2013 et 2015** (28).

Sur une période de 2 ans, le délai moyen en France entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation est de 405 jours ce qui la classe en 11<sup>ème</sup> position par rapport aux 16 pays évalués.



**Figure 4 : Délais médians d'accès au marché en Europe entre 2014 et 2016** (28).

Sur une période de 2 ans, le délai moyen en France entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation est de 530 jours, soit 125 jours de plus que sur la période 2013-2015. La France est alors classée 18<sup>ème</sup> sur 22 pays Européens.

Avec un délai moyen entre l'AMM et la commercialisation, de 408 jours entre 2011 et 2014, et de 530 jours sur la période 2014-2016, la France se place loin derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni ou encore l'Italie (Figure 3 et 4). Elle est donc de moins en moins attractive en termes de marché pour les laboratoires exploitants pour qui ce délai administratif particulièrement important est aujourd'hui incompatible avec l'accélération des innovations scientifiques. Il s'agit en effet d'une longue période pendant laquelle les patients n'ont pas accès au traitement pourtant autorisé sur le marché Français.

Cette situation est inacceptable car représente d'une part, une perte de chance pour la population française, d'autre part une perte financière pour les laboratoires, enfin une difficulté stratégique quant à l'accès et au positionnement des traitements sur le marché.

Dans les conditions actuelles, les produits ne sont pas prescrits par les médecins français pendant plus d'un an après leur AMM européenne, car ils ne sont pas pris en charge par la Sécurité Sociale et sont parfois très coûteux. Cela limite la possibilité de recueillir de nouvelles données en France, et donc les communications notamment lors de congrès nationaux et internationaux.

Ainsi, le risque pour l'industriel est que son produit tombe dans l'oubli entre l'obtention de son AMM et la fixation de son prix et de son remboursement, sachant que la pénétration du marché sera extrêmement ralentie par rapport aux prévisions initiales.

Dans ce contexte, l'ATUc qui permettait aux patients en impasse thérapeutique, un accès précoce à l'innovation, représente maintenant pour des industriels, un moyen de contourner la lenteur administrative Française dans cette course à l'accès au marché.

C'est ainsi que l'ANSM qui par essence, ne doit s'appuyer que sur les critères de la balance bénéfices/risques et du besoin médical dans son évaluation et sa décision d'octroi des ATUc,

se voit contrainte de prendre en compte les aspects financiers d'accès au marché et les délais de mise à disposition des traitements pour les patients. C'est également dans le souci de ne pas décourager la recherche et l'innovation thérapeutique et d'éviter que les industries pharmaceutiques se détournent du marché Français, ce qui serait délétère pour les patients français, que l'ANSM se montre plus souple dans l'octroi des ATUc, tout en conservant un niveau d'exigence très élevé pour les critères de sécurité et d'efficacité.

Les coordonnateurs du dernier Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS), qui se tenait le 10 juillet 2018, ont ainsi reconnu que l'ANSM se montre « *plutôt généreuse* » lorsqu'il s'agit d'accorder une ATU <sup>(28)</sup>.

Les conséquences de cette tendance plus permissive sur l'octroi des ATUc depuis 2013 se traduit dans les statistiques suivantes :

Sur les 87 ATUc accordées par l'ANSM, 7% ont reçus un SMR faible ou insuffisant et 72% ont reçu un ASMR IV ou V, ce qui illustre qu'il ne s'agissait pas ici de traitements marquant une rupture dans l'innovation par rapport au traitement déjà existant <sup>(28)</sup>.

Les ATUc qui étaient réservées à la prise en charge de pathologies rares ou graves pour lesquelles il n'existait aucun traitement, sont maintenant accordées de manière très large, et parfois pour de mauvaises raisons, à des produits qui lors de leur évaluation par la commission de la transparence de la HAS, obtiennent des SMR/ASMR médiocres et souvent décevants.

Ce constat illustre bien la mauvaise utilisation actuelle de l'ATU de cohorte et cela s'avère délétère pour tous les acteurs de Santé :

- pour l'Etat qui prend en charge un produit à l'efficacité et aux besoins limités ;
- pour le patient dont la pathologie n'est pas prise en charge aussi bien qu'il le pense ;
- pour le laboratoire exploitant qui obtiendra in fine un prix et un remboursement plus bas que ne lui promettait l'octroi de l'ATUc.

Le risque, à long terme, est de fragiliser la crédibilité du dispositifs d'ATU.

Il paraît donc important, notamment du point de vue de l'ANSM de faire évoluer le cadre réglementaire des ATU de cohorte, afin qu'il soit efficace et ancré dans la réalité, et que la France ne subisse plus l'innovation et son coût mais plutôt l'accompagne et l'anticipe dans les meilleures conditions.

C'est donc dans ce contexte et en ayant pleinement conscience des enjeux des différents acteurs de santé que le gouvernement a déposé son projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2019, comportant une réforme des ATU.

Cette Loi du 22 décembre 2018 prévoit notamment un élargissement des critères d'éligibilités aux dispositifs d'ATU et post-ATU dans certains cas particuliers, par exemple celui des extensions d'indication. Elle a également mis en place des mesures qui tendent à diminuer le délai de mise sur le marché des traitements, en imposant par exemple, le renforcement de récolte de données cliniques des traitements sous ATU, ce qui permettrait à la HAS d'anticiper son évaluation et donc de l'accélérer. Elle prévoit également la fixation par l'Etat des indemnités octroyées aux médicaments bénéficiant d'un accès précoce, ce qui permettrait de raccourcir les délais de négociation avec le CEPS et donc in fine les délais d'accès au marché <sup>(29)</sup>.

Le gouvernement Français est donc parfaitement au fait que la réduction des délais de commercialisation des produits de santé représente un enjeu prioritaire tant sur le plan de la Santé Publique, que sur le plan économique et politique.

Il est important de noter, que ces mesures ont principalement été adoptées dans un souci d'attractivité du marché Français pour les industriels, et d'économie. Il est donc suggéré à l'ANSM d'être plus libérale quant à l'octroi d'ATUc. Ainsi de favoriser un accès rapide et encadré l'innovation et à l'ensemble des produits de santé pour les patients, alors même que le cadre règlementaire et les critères d'octroi d'ATU n'ont pas évolué.

Pour l'ANSM cette situation reste donc pour le moment, relativement inconfortable. En effet, bien qu'un verrouillage du dispositif ne semble pas souhaitable, un cadre règlementaire plus proche de la réalité pourrait conforter l'Agence dans ces évaluations.

C'est donc dans ce sens, et en ayant mesuré les enjeux que représentent les ATU de cohorte actuellement, tant pour l'ANSM que pour les laboratoires, que pour compléter les actions amorcées dans la LFSS 2019, le Sénat et la HAS orientent actuellement leurs travaux.

Ainsi, une commission Sénatoriale, travaille sur une proposition de dispositifs d'ATU plus rapide et plus souple, mais révisable à tout moment sur la base des données cliniques en vie réelle intermédiaire, récoltées au cours des phases d'ATU et de post-ATU. Ces données sont qualifiées de données en vie réelle intermédiaire car elles se situent entre les données d'essais cliniques pour lesquels les patients sont soigneusement sélectionnés et celles de vie réelle où parfois les prescriptions ne sont pas pertinentes.

De son côté, la HAS travaille sur la mise en place concrète de dispositifs qui pourraient s'appuyer sur la récolte de données de vie réelle intermédiaire permettant à la HAS d'anticiper son évaluation et donc de réduire les délais d'accès au marché.

Ces mesures permettant des délais plus raisonnables d'accès au marché, auront probablement comme conséquence de diminuer le nombre de demande d'ATU de cohorte injustifiée. Ce système robuste pourrait ainsi retrouver son emploi original.

C'est donc dans ce contexte parfois difficile que l'ANSM évalue les dossiers de demandes d'ATU de cohorte, en prenant en compte les différents aspects évoqués plus haut, tout en garantissant l'efficacité et la sécurité d'emploi des produits de Santé pour les patients comme nous allons le développer dans l'exemple de l'emicizumab.

## II. Analyse d'une demande d'ATU de cohorte au sein de l'ANSM :

### Exemple de l'emicizumab

Après avoir développé dans la première partie de cette thèse, les différents mécanismes de la mise à disposition précoce des traitements, ainsi que les enjeux des ATU de cohorte tant sur le plan de la Santé que celui de l'économie et de la politique, nous illustrerons ces enjeux dans cette seconde partie, à travers, l'exemple de l'évaluation clinique de la demande d'ATUc de l'emicizumab.

Cet exemple nous permettra notamment d'illustrer le rôle que joue l'ANSM dans l'accès aux médicaments de manière sécurisée et équitable pour tous les patients.

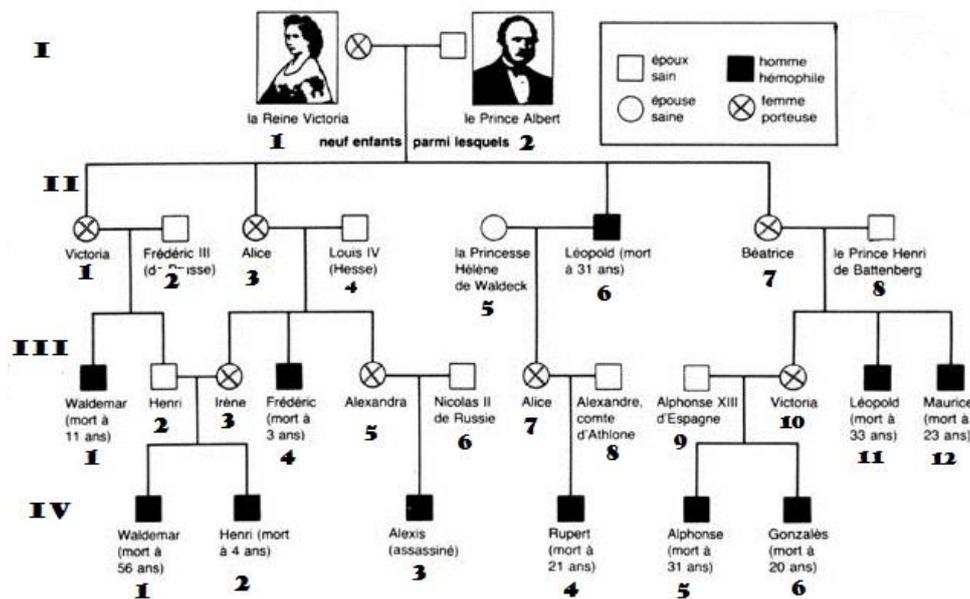
Le 6 octobre 2017, le laboratoire ROCHE SAS, a déposé auprès de l'ANSM une demande Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte pour emicizumab, (son nom de spécialité est Hemlibra®). Ce traitement est indiqué pour les patients hémophiles A présentant des inhibiteurs de facteur VIII dans la prévention des saignements ou bien la réduction de la fréquence des épisodes hémorragiques. De nombreux experts ont permis l'évaluation globale de ce dossier, mais seule l'évaluation clinique sera détaillée ici.

#### A. Hémophilie A

##### 1. Historique

L'hémophilie est également appelée, la « maladie des rois ». En effet, entre le XIXème et le XXème siècle, de nombreuses familles royales ont été touchées par cette maladie. Beaucoup

pensaient à tort, qu'il s'agissait d'une fragilité due à la consanguinité des familles souveraines, mais l'origine de ce fléau remonte en fait à la Reine Victoria d'Angleterre, qui, atteinte d'hémophilie, l'a transmis à ses descendants lesquels, à la faveur de mariages politiques, ont à leur tour transmis la maladie aux familles royales Allemande, Espagnole et à la famille Tzarine de Russie (Figure 5) <sup>(30)</sup>.



**Figure 5 :** *Transmission génétique de l'hémophilie dans les familles royales Européennes <sup>(31)</sup>. La Reine Victoria a transmis génétiquement l'hémophilie à l'ensemble de sa descendance. La 4<sup>ème</sup> génération n'est constituée que de garçons hémophiles, morts prématurément pour la plupart.*

Cette pathologie est connue depuis le II<sup>ème</sup> siècle avant J-C, mais a été décrite pour la première fois dans la littérature médicale en 1803 par le Docteur John Conrad Otto, qui évoquait déjà une transmission génétique. En 1952 des chercheurs ont découvert qu'on pouvait distinguer deux types d'Hémophilie, qu'ils ont nommé A et B <sup>(32)</sup>. Mais il faut attendre

l'année 1964 pour identifier les facteurs de coagulation comme étant la cause de la maladie. Leur mécanisme est alors décrit dans la revue *Nature* et on parle pour la première fois de la « réaction en cascade de la coagulation », que l'on évoquera plus loin <sup>(33)</sup>.

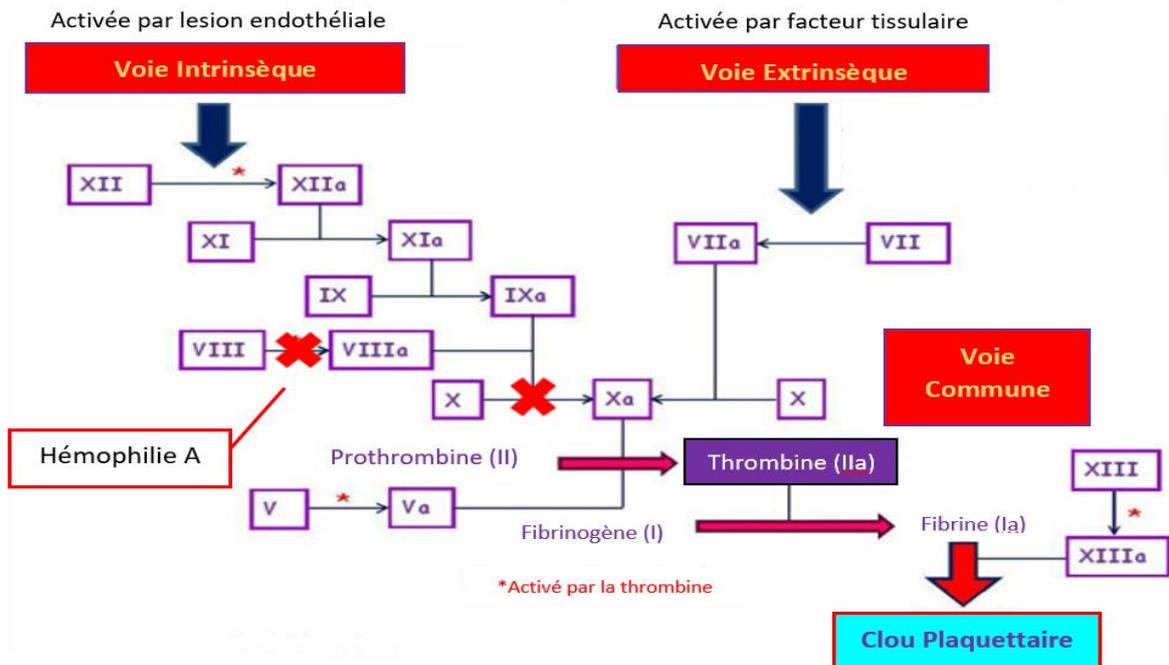
Les patients étaient alors traités par des transfusions de sang entier ou de plasma frais, remplacées au début des années 1970 par des concentrés de facteur. Malheureusement, à cette époque les concentrés n'étaient pas traités et quand le drame de l'affaire du sang contaminé éclate en 1991, de nombreux patients hémophiles ayant reçu des transfusions entre 1984 et 1985, avaient déjà été touchés par des virus hématogènes, notamment le SIDA et l'hépatite C.

De meilleurs procédés d'inactivation virale ont ensuite été utilisés, ce qui a permis aux patients hémophiles de recevoir des concentrés de facteurs sécurisés. Enfin, dans les années 1990 les facteurs recombinants ont fait leur apparition et permettent aujourd'hui à de nombreux hémophiles une espérance et une qualité de vie quasiment équivalente à celle des non hémophiles.

## 2. Etiologie

L'hémophilie A est une maladie génétique rare qui touche 1 nouveau-né sur 6 000, c'est la forme la plus fréquente d'hémophilie (80 à 85%). Elle atteint environ 320 000 personnes dans le monde et 5 800 en France en 2017 <sup>(34)</sup>. Elle se caractérise par un déficit en facteur VIII lié à la mutation Xq28 du gène F8 porté par le chromosome X et codant pour le facteur VIII de coagulation produit par le foie, ce qui se traduit par un trouble de l'hémostase. En effet, chez une personne non atteinte de trouble de la coagulation, lors d'un traumatisme, le processus

de coagulation se déclenche pour arrêter le saignement, c'est ce qu'on appelle la cascade de coagulation qui conduit à l'hémostase. Elle est constituée de 12 facteurs, qui s'activent successivement pour transformer le fibrinogène en fibrine, qui, en s'agglomérant, forme un caillot solide et permet la maîtrise et l'arrêt du saignement <sup>(35)</sup>.



**Figure 6 :** Cascade de coagulation chez les hémophiles A <sup>(36)</sup>.

Le déficit en Facteur VIII associé à l'hémophilie A interrompt la cascade de coagulation, empêche l'hémostase et donc la formation du clou plaquettaire.

Le déficit en facteur VIII ne permet pas l'activation en cascade de tous les facteurs (Figure 6) et donc une coagulation normale, ce qui favorise les saignements abondants même lors de traumatismes mineurs.

La mutation est récessive, ce trouble congénital est généralement transmis par les femmes porteuses de la mutation, elles sont dites conductrices (caryotype XhX) et il s'exprime majoritairement chez les hommes (caryotype XhY). Les conductrices sont généralement asymptomatiques néanmoins certaines peuvent présenter des symptômes plus ou moins graves : on les appelle « porteuses à taux faible ».

Cependant, un tiers des hémophilies sont dues à une mutation spontanée et n'ont pas d'antécédents familiaux<sup>(37 - 39)</sup>.

### 3. Symptomatologie et diagnostic

Pour mieux comprendre le dossier rappelons succinctement dans ce chapitre, la symptomatologie liée à l'hémophilie A et la façon dont la pathologie est dépistée et diagnostiquée.

L'hémophilie est fréquemment découverte au moment de l'apprentissage de la marche avec l'apparition d'hématomes anormaux (hématomes sur les genoux, coudes, poignets ...).

On réalise alors plusieurs tests de dépistage pour identifier l'origine des saignements : numération plaquettaire, temps de saignement (TS), taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activé (TCA).

Si les résultats montrent que tous les tests sont normaux à l'exception du TCA qui est allongé, il s'agit d'un trouble de la coagulation. Le diagnostic d'hémophilie A est alors confirmé par le dosage de facteur VIII.

Un diagnostic anténatal est également possible pour les fœtus de sexe masculin, lorsque la mère possède un frère ou un fils hémophile. Les tests sont alors réalisés sur une biopsie de villosité chorionale, une amniocentèse ou un prélèvement de sang fœtal.

La sévérité de symptômes dépend du déficit en facteur VIII.

**Tableau 2 : Corrélation entre le taux de FVIII circulant et la sévérité des symptômes dans l'hémophilie A <sup>(40)</sup>.**

Pourcentage de Facteur VIII	Prévalence dans la population hémophile A	Saignements spontanés	Saignements anormaux
< 1% Sévère	35%	Fréquents	Traumatismes mineurs Chirurgie mineure Extraction dentaire
1 à 5% Modéré	20%	Rares	Traumatismes mineurs Chirurgie mineure Extraction dentaire
5 à 40% Mineur	45%	Non	Traumatismes majeurs Chirurgie mineure Extraction dentaire

Les saignements caractéristiques sont localisés au niveau des articulations (hémarthrose), des muscles (hématome), les hématuries également sont fréquentes.

L'hémophilie est une maladie rare qui dans certain cas peut être fatale, les formes sévères non traitées sont notamment mortelles chez l'enfant ou l'adolescent. Par ailleurs, une prise en charge insuffisante impliquant des hématomes et hémarthroses à répétition, entraîne à terme, des raideurs ou déformations articulaires pouvant conduire à un handicap moteur voire une paralysie <sup>(41)</sup>.

Néanmoins, il est aujourd'hui possible d'éviter les complications grâce à une prise en charge adaptée.

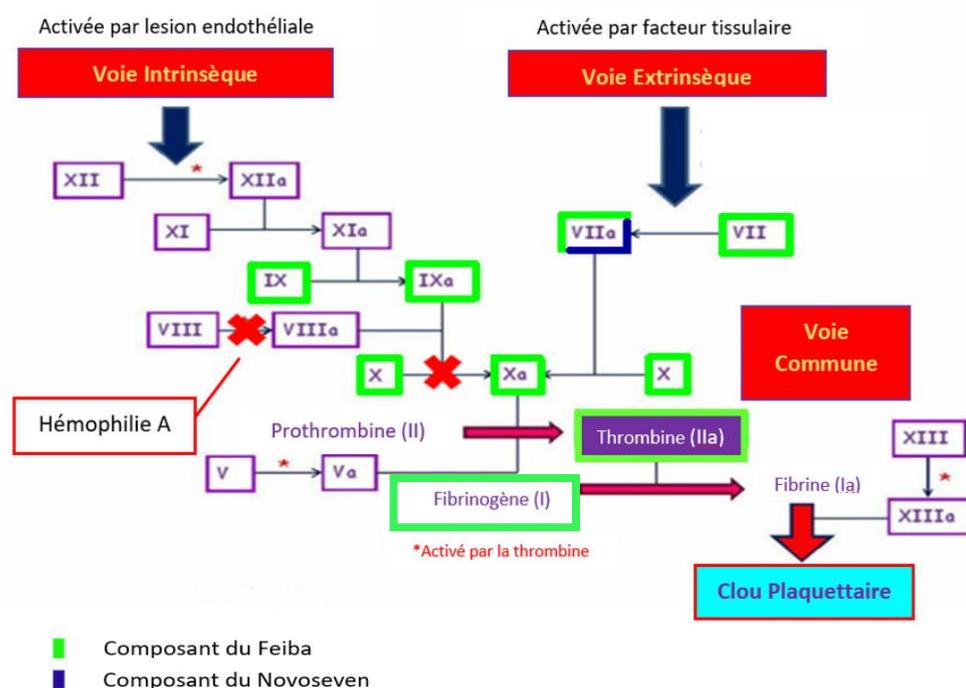
#### 4. Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A chez des patients présentant des inhibiteurs anti-FVIII

Nous nous intéresserons spécifiquement à la sous-population des patients présentant des inhibiteur anti-FVIII, car nous verrons qu'il s'agit de patients dont la prise en charge est particulièrement lourde et difficile à supporter. Ainsi le laboratoire Roche avait identifié un besoin médical prioritaire pour cette population cible et souhaiter la mise à disposition rapide de leur traitement dans cette indication, avant d'élargir leur population dans un second temps.

Le « gold standard » dans le contrôle, le traitement et la prévention des saignements chez les patients hémophilie, consiste en l'administration de traitements substitutifs, facteurs recombinants ou d'origine plasmatisque. C'est pourquoi la survenue d'inhibiteurs est aujourd'hui la complication la plus fréquente du traitement de l'hémophilie, ce qui rend la prise en charge bien plus difficile <sup>(39, 42, 43)</sup>.

Les inhibiteurs anti FVIII sont des anticorps neutralisant l'activité des facteurs VIII injectés en prophylaxie ou de manière curative afin de pallier le déficit. Ils apparaissent chez 20% à 30% des patients hémophiles A sévères après exposition aux concentrés de facteurs VIII mais peuvent également atteindre les hémophiles modérés ou mineurs. Le risque d'immunisation est maximal lors des premières injections, puis diminue progressivement (44, 45).

Pour un traitement préventif ou curatif, devant l'inefficacité des traitements substitutifs chez les patients présentant des inhibiteurs, il faudra recourir à des « fractions activées » ou agents by-passants, court-circuitant la voie endogène de la coagulation comme les complexes prothrombiques activés (aPCC activated prothrombin complex concentrate, FEIBA®), ou les facteurs VII recombinants (NovoSeven®) (Figure 7).



**Figure 7 : Mécanisme d'action de Feiba® et NovoSeven® sur la cascade de coagulation (34,45,46,47).**

La composition des « Fractions activées » permet d'obtenir une hémostase en court-circuitant le facteur VIII dans la cascade de coagulation.

Chez les patients ayant développé des inhibiteurs, il est également recommandé d'instaurer au plus vite un protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI).

Il vise à éradiquer les inhibiteurs anti-FVIII en administrant plusieurs fois par semaine ou quotidiennement de fortes doses de facteurs contre lequel le patient est immunisé (FVIII). L'obtention d'une ITI permet de restaurer un traitement efficace par des concentrés de FVIII, ainsi de réduire les risques de séquelles articulaires et d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients.

Une seule spécialité détient l'AMM dans cette indication à ce jour, le facteur VIII de coagulation humaine : le Factane®.

Malheureusement ce processus d'ITI n'aboutit pas chez tous les patients à une disparition complète des inhibiteurs (échec chez 30% des patients). Son succès dépend notamment du titre d'inhibiteurs présents au moment de l'induction, de l'instauration précoce du traitement, de l'âge du patient et de facteurs génétiques.

Il faut noter que ce traitement n'empêche pas les saignements intercurrents tant que l'induction de tolérance n'est pas obtenue, il faudra donc prévoir pour ces patients une prise en charge supplémentaire par agents by-passants.

En cas de succès du processus de tolérance immune, l'ITI peut grandement améliorer la qualité de vie des patients, néanmoins il s'agit d'un protocole onéreux et lourd, surtout chez les enfants, nécessitant la mise en place d'une voie veineuse centrale. <sup>(49, 50)</sup>

Pour les patients présentant des inhibiteurs de facteur VIII, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses, notamment pour les sujets résistant à l'ITI.

En effet à ce jour, l'efficacité des « fractions activées » est plus faible que celle des concentrés de facteur VIII, et leur utilisation au long cout est contraignante. Seul le Feiba® possède l'AMM pour l'utilisation en prophylaxie, qui nécessite trois injections par semaine, et le Novoseven®

fait quant à lui, l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) depuis juillet 2017 pour encadrer cette utilisation qui nécessite une injection quotidienne.

Ainsi, ces traitements prophylactiques par agents by-passants imposent aux patients de nombreuses injections intra veineuses par semaine avec un temps d'administration entre 25 et 30 minutes, pour une efficacité variable, car le taux annualisé de saignement chez ces patients s'établit entre 7 et 9 saignements, soit en moyenne trois fois plus que chez des patients hémophiles sévères sans inhibiteurs, traités par facteurs substitutifs.

Tous ces éléments favorisent l'inobservance des patients et influent sur leur qualité de vie en augmentant le risque de complications à long terme <sup>(37, 38, 51, 52, 53)</sup>.

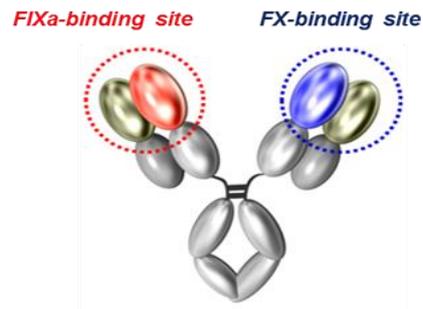
C'est dans ce contexte de besoins médicaux non satisfaits que les laboratoires Roche ont développé emicizumab (Hemlibra®) et demandé une ATUc en octobre 2017.

## B. Evaluation clinique par l'ANSM du dossier de demande d'ATU de cohorte pour l'emicizumab

### 1. Emicizumab

#### a) Substance active

Utilisé chez les patients atteints d'hémophilie A dans la prévention des saignements ou la réduction de la fréquence des épisodes hémorragiques, l'emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 bispécifique (Figure 8). Il est produit par la technologie d'ADN recombinant dans des cellules d'ovaires de hamsters chinois. Il possède deux sites de liaisons spécifiques, l'un reconnaît le facteur IXa et l'autre le facteur X <sup>(54)</sup>.

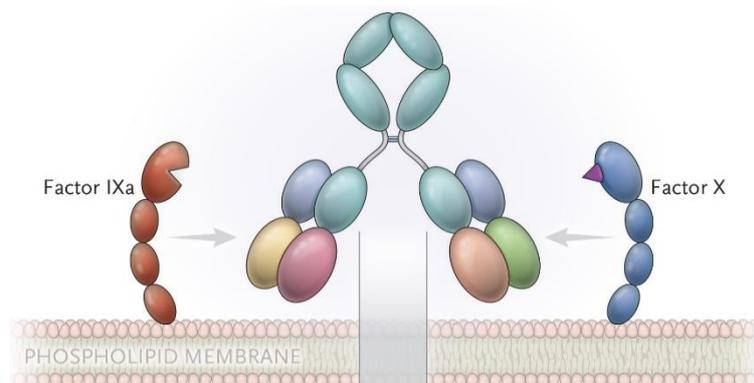


**Figure 8 : Structure de l'emicizumab** <sup>(55)</sup>.

L'emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 bispécifique, il peut donc se lier à deux sites simultanément.

#### b) Mécanisme d'action

La « bispécificité » de cet anticorps, lui permet de se lier aux facteurs IXa et X simultanément (Figure 9). La formation d'un pont entre ces deux facteurs remplace l'action du facteur VIIIa manquant ou déficitaire, ainsi les fonctions de la cascade de coagulation, nécessaires pour une hémostase efficace, sont restaurées (Figure 10) <sup>(54, 55)</sup>.

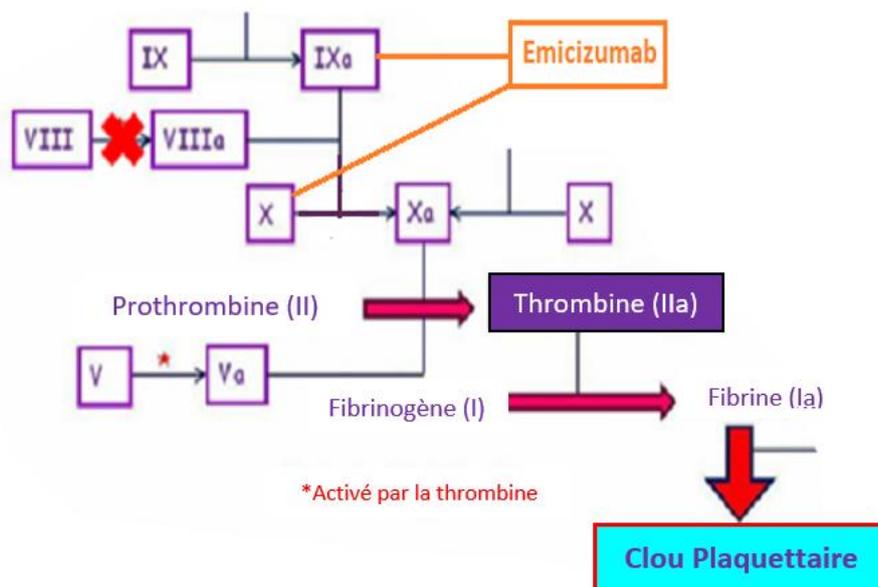


**Figure 9 : Mécanisme d'action d'emicizumab, liaison simultanée des facteurs IXa et X** <sup>(58)</sup>.

L'emicizumab mime l'action des facteur VIII et VIIIa grâce à ses liaisons simultanées avec les facteurs IXa et X, et restaure ainsi la cascade de coagulation.

Par ailleurs, la structure de l'emicizumab ne présente aucune homologie avec celle du facteur VIII, son activité n'est donc pas affectée par la présence d'inhibiteurs et les patients sans inhibiteurs n'ont pas de risque d'en développer.

Ces différentes spécificités font de l'emicizumab un « *First In Class* » chez les patients hémophiles A avec et sans inhibiteurs de facteur VIII.



**Figure 10 : Mécanisme d'action d'Emicizumab** (35, 55).

L'action d'emicizumab permet la restauration de l'hémostase et in fine la formation du clou plaquettaire qui endiguera l'hémorragie.

### c) Forme et propriétés

Il existe deux dosages pour d'emicizumab : Hemlibra 30 mg/mL et Hemlibra 150 mg/mL.

La gamme est composée de quatre présentations <sup>(59)</sup> de flacons à usage unique (Figure 11):

Dosage 30mg/mL : - flacon bleu ciel 30mg/1mL

Dosage 150mg/mL : - flacon violet 60mg/0,4mL

- flacon turquoise 105mg/0,7mL

- flacon marron 150mg/1mL

Les différents dosages sont facilement identifiables grâce à leurs couleurs d'étiquettes et de capsules. Ce système visuel entre dans le cadre d'un dispositif de détrompeur mis en place afin d'éviter les risques iatrogènes liés à une confusion de flacon. Il permet de sécuriser l'utilisation des traitements dits « *look-alike* ».



**Figure 11 : Présentations commerciales de Hemlibra® <sup>(60)</sup>.**

*La gamme Hemlibra® est composée de 4 présentations qui permettent une adaptation optimale du volume d'injection sous cutanée en fonction de la dose.*

Ces différentes présentations permettent d'adapter de manière optimale les volumes d'injections sous cutanées en fonction de la dose par kilogramme, selon 3 options proposées par le laboratoire Roche dans le « tableau de correspondance poids/dose/conditionnement »<sup>(59)</sup> prenant en compte la dose de charge et la dose d'entretien. Ces propositions tendent à limiter le nombre d'injections sous cutanées dont le volume maximal est de 2mL, et à permettre un calcul facile de dose pour des patients à partir de 2ans. Il se présente sous forme injectable et est administré par voie sous cutané. Les injections peuvent être réalisées par le patient lui-même ou par un professionnel de santé formé au geste, elles doivent se faire sur les sites recommandés : la partie antérieure de la taille, parties supérieures externes des bras, et faces avant des cuisses. Ce traitement possède également l'avantage d'avoir une demi-vie longue, ce qui ne nécessite qu'une seule injection par semaine. Cette fréquence, cette voie d'administration, et la possibilité pour le patient de réaliser ses injections à domicile, allègent le programme thérapeutique des patients, en comparaison à l'arsenal thérapeutique disponible. Il s'agit néanmoins d'une prophylaxie à vie <sup>(54)</sup>.

#### d) Posologie

La dose recommandée dans le cadre d'un traitement prophylactique par emicizumab est :

- une dose de charge de 3mg/Kg une fois par semaine au cours du premier mois administré en sous cutanée ;
- une dose d'entretien de 1,5mg/Kg une fois par semaine en sous cutanée <sup>(54)</sup>.

## 2. Les étapes de l'évaluation

### a) Méthode d'évaluation selon le rapport bénéfice/risque

Il s'agit de la méthode standard utilisée dans l'évaluation de chacun des dossiers.

L'ANSM s'appuie sur le rapport bénéfice/risque pour rendre un avis sur chaque dossier.

Cette évaluation est fondée sur des critères objectifs quantitatifs et qualitatifs (critère principal, secondaire, évènements indésirables graves...), mais résultant d'une appréciation subjective (notion divergente de l'efficacité ou du risque en fonction du pays...).

Après avoir analysé les dossiers dans sa totalité, pour comprendre la demande, mesuré les enjeux et les difficultés, l'évaluateur rédige dans un premier temps un rapport factuel, indépendant des conclusions du laboratoire.

Dans un second temps, il ajoute ses commentaires en faisant preuve d'esprit critique. En effet, les documents du dossier de soumission fournis par la firme présentent souvent les données sous un jour favorable.

Dans le cadre d'évaluation clinique, un certain nombre de questions permet à l'évaluateur de rester le plus objectif possible :

Evaluation des données d'efficacité :

- design de l'étude permettant ou non les biais (randomisée versus placebo/comparateur actif, en double-aveugle/en ouvert...);
- pertinence du critère principal ;
- taille de l'effectif suffisante ;
- existence de biais conduisant à une surestimation de l'effet observé ;
- population étudiée au regard de la population cible ;
- posologie optimale du médicament évalué ou du comparateur ;
- prise en compte des alternatives thérapeutiques / données de la littérature, guideline.

Evaluation des données de sécurité :

- risques identifiés, risques potentiels, incidence des effets indésirables graves, effets attendus par rapport à la pharmacologie du médicament ;
- évaluation la corrélation au regard des données précliniques ou pharmaceutiques ;
- données de sécurité à long terme limitées ou non ;
- comparaison des risques observés, versus ceux du *standand of care*.

Dans le cas de l'ATU de cohorte, le besoin médical est également évalué sur la base du nombre d'ATU nominatives demandées et octroyées en France pour le produit évalué, du nombre de patients inclus dans les essais cliniques sur le territoire Français et des avis d'experts. Cette évaluation permet d'éviter la prise en charge par la Sécurité Sociale d'un produit en accès

précoce d'un médicament qui ne serait pas absolument nécessaire et attendue pour traiter des patients dans le cadre d'une pathologie grave.

Après cette étape, les différents évaluateurs (clinique, non-clinique, pharmacovigilance...) peuvent émettre des remarques, poser des questions ou encore établir des demandes au laboratoire via un « courrier intermédiaire ». Ces commentaires se divisent en deux catégories, « *major objection* » et « *other concerne* » qui renseignent le laboratoire sur les degrés d'importance des points bloquants.

Les objections majeures doivent impérativement faire l'objet de modifications de la part des laboratoires tandis que les autres points peuvent éventuellement être discutés. Le nombre d'échanges possibles est limité selon la procédure.

Une fois les échanges terminés, une décision est prise de manière collégiale par l'ANSM seule, lors d'une commission qui réunit évaluateurs, experts, et directeurs de DP.

L'évaluation de dossier et les échanges suivent un calendrier précis, qui est adapté à chaque procédure. L'ANSM se doit de rendre un avis sans dépasser ces dates limites.

Ces différentes étapes et évaluations de critères précis, sont les garants de la sécurité d'emplois des produits de santé pour les patients.

#### b) Informations règlementaires figurant dans le dossier de demande d'ATUc de l'emicizumab

Pour être évalué par l'ANSM le dossier de demande d'ATU de cohorte doit être complet, les données scientifiques et pièces à fournir [Annexe 2] sont indiquées sur le formulaire de demande d'ATU de cohorte disponible sur le site internet de l'ANSM. Y figure notamment

pour l'emicizumab : sa description, posologie, mode d'administration, l'indication revendiquée, l'effectif attendu de la cohorte, ses conditions d'utilisation à l'étranger, les données cliniques apportant les preuves les plus tangibles possibles de son efficacité et de sa sécurité ainsi qu'une copie du dépôt d'AMM ou un engagement signé à déposer un dossier de demande d'AMM dans l'année. Toutes ses informations permettront aux différents évaluateurs de rendre un avis éclairé sur l'octroi ou non de l'ATUc <sup>(61)</sup>.

- Accès en France et à l'étranger au traitement prophylactique par emicizumab

Pour évaluer la demande d'ATU de cohorte, l'ANSM tient compte du nombre de demandes d'ATU nominatives en France ainsi que du nombre de patients inclus dans les essais cliniques en cours pour cette indication. Il est également préférable que l'indication soit plus restreinte que pour la demande d'AMM.

La demande d'ATUc déposée par ROCHE pour emicizumab s'inscrit dans la mise à disposition du produit dans la même indication, à l'échelle mondiale <sup>(55)</sup> :

- Mise en place d'un EAP aux Etats Unis en juin 2017 [Annexe 3] ;
- Obtention de l'AMM aux Etats Unis en novembre 2017 <sup>(62)</sup> ;
- Demande d'AMM centralisée en procédure accélérée déposée en juin 2017, en cours en Europe (fin prévue pour 03/18) ;
- Autorisation d'accès précoce au Royaume-Uni avec restriction sur l'âge (> 1an) ;
- Autorisation d'ATU nominative en France en juin 2017 pour un patient.

Par ailleurs, l'hémophilie A étant une maladie rare, et les patients porteurs d'inhibiteurs anti-facteurs VII étant peu nombreux dans la population, le statut de médicament orphelin a été

octroyé à emicizumab aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Ce statut a pour but de faciliter la mise à disposition et la commercialisation d'un produit indiqué dans le traitement des pathologies rares. C'est la raison pour laquelle, la procédure d'AMM européenne est accélérée.

Il est à noter que la France est co-rapporteur dans l'évaluation du dossier d'AMM de l'émicizumab.

- Indication

L'indication thérapeutique revendiquée dans la demande d'ATU de cohorte de l'émicizumab est la même que celle revendiquée dans la demande d'AMM :

*« Prophylaxie de routine chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant un inhibiteur anti facteur VIII afin de prévenir les saignements ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques »*

Il s'agira d'un traitement prophylactique à long terme soumis à prescription hospitalière et réservé aux médecins spécialisés dans le traitement de l'hémophilie.

- Effectif avancé

Le laboratoire a estimé que 40 patients seraient concernés par l'ATU de cohorte en France. Cette estimation est réalisée grâce à des avis d'experts, aux données épidémiologiques fournies notamment par les associations de patients et aux données des essais cliniques réalisés <sup>(55)</sup>.

### c) Résumé des données cliniques disponibles en support de la demande

L'évaluation de la demande dans cette indication s'appuie sur les données fournies par deux études pivots : l'étude BH29884 ou HAVEN 1 et l'étude BH29992 ou HAVEN 2 <sup>(55, 56, 57, 63, 64)</sup>.

L'étude BH29884 ou HAVEN 1 : Etude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert évaluant l'efficacité, la tolérance et les données de pharmacocinétique d'un traitement prophylactique par emicizumab, comparée à un bras sans prophylaxie chez des patients atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs <sup>(56)</sup>.

Conception de l'étude :

Tous les patients inclus ont également participé à l'étude non interventionnelle BH29768 et recevaient des agents by-passants en traitement épisodique ou en prophylaxie.

L'étude est composée de quatre bras :

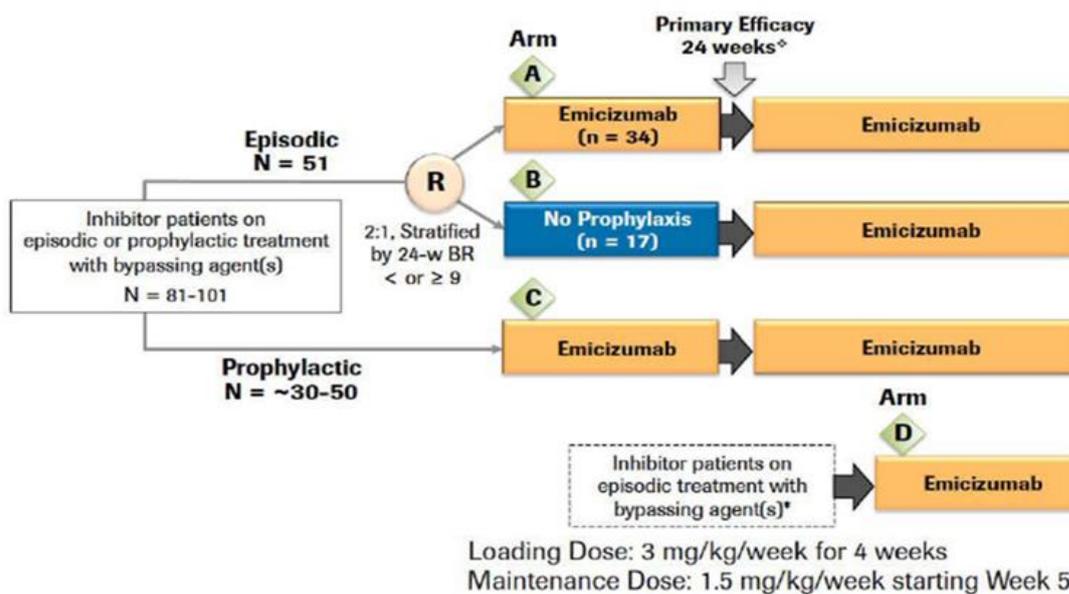
Parmi les patients qui reçoivent de manière épisodique des agents by-passants, les patients du bras A recevront une prophylaxie par emicizumab et ceux du bras B ne recevront pas de prophylaxie.

Les patients recevant une prophylaxie par agents by passants entreront dans le bras C et changeront leur traitement habituel par une prophylaxie par emicizumab.

Les bras D permet aux patients ayant participé à l'étude non interventionnelle et ne correspondant pas aux critères des autres bras, de recevoir une prophylaxie par emicizumab (Figure 12).

Nous pouvons souligner que tous les sujets continueront à recevoir des traitements par agents by-passants de manière épisodique, en cas de saignement. Les facteurs VII activés recombinants (Novoseven®) seront préférés aux complexes prothrombiques activés (aPCC, Feiba®).

Les doses reçues par les patients qui reçoivent la prophylaxie sont les mêmes que celles prévues dans la demande d'ATU avec les doses de charge et d'entretien.



**Figure 12 : Schéma de l'étude BH29884** <sup>(55)</sup>.

L'étude HAVEN 1 est composée de trois bras permettant une comparaison intra-patients et inter-patients de l'activité d'emicizumab par rapport aux agents by-passants.

Les critères d'inclusion dans cette étude sont notamment :

- Age > 12ans ;
- Hémophilie A congénitale diagnostiquée avec fort titre d'inhibiteurs anti-facteur VIII (>5BUx/mL) ;
- $\geq 6$  saignements pendant les 24 semaines précédant le screening si le patient reçoit des traitements épisodiques par agents by-passants ou  $\geq 2$  saignements pendant cette même période si le patient reçoit une prophylaxie par agents by-passants.

Objectif principal :

- Comparer le taux annuel de saignement nécessitant un traitement entre les bras A et B : *Annualized Bleed Rate (ABR)*.

Objectifs secondaires :

- Comparer le taux annuel de saignement (tous saignements confondus) entre les bras A et B ;
- Comparer le nombre de saignements annuels des patients du bras A pendant l'étude non interventionnelle et après avoir reçu la prophylaxie par emicizumab ;
- Comparer le nombre de saignements annuels des patients du bras C pendant l'étude non interventionnelle et après avoir reçu la prophylaxie par emicizumab ;
- Comparer le taux annuel de saignement articulaire et de saignement spontané entre les bras A et B.

Nous noterons que le taux annuel de saignement est exprimé en *Annualized Bleed Rate* en pourcentage.

Le terme « saignement nécessitant un traitement » comprend tous les épisodes hémorragiques ayant nécessité une ou plusieurs injection(s) de facteurs de coagulation à l'exception des interventions chirurgicales.

Le terme « tous les saignements » comprend les saignements ayant nécessité un traitement ou non et exclut les interventions chirurgicales.

Démographie :

***Tableau 3 : Caractéristique des patients inclus dans l'étude BH29884.***

	Bras A	Bras B	Bras C	Bras D	Total
Nombre de patients inclus	35	18	49	7	109
Age	35.8	37.2	25.6	30.3	31.1

NB : 100% des patients sont de sexe masculin

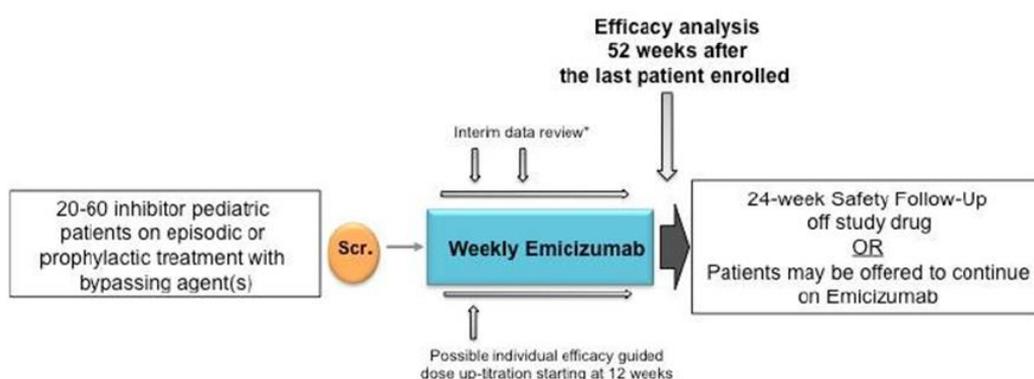
L'étude BH29992 ou HAVEN 2: Etude simple bras, de phase III multicentrique, en ouvert évaluant l'efficacité, la tolérance et les données de pharmacocinétique d'un traitement prophylactique par emicizumab administré en sous cutanée une fois par semaine chez les enfants jusqu'à 12 ans atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs anti-facteur VIII <sup>(57)</sup>.

Conception de l'étude :

Tous les patients inclus recevaient des agents by-passants en traitement épisodique ou en prophylaxie et certains d'entre eux (13 patients) avaient participé à l'étude non interventionnelle BH29768.

L'étude se compose d'un seul bras et les patients inclus reçoivent tous la prophylaxie par emicizumab pendant 52 semaines minimum ou jusqu'à toxicité inacceptable qui justifierait l'arrêt du traitement.

Les doses reçues par les patients qui reçoivent la prophylaxie sont les mêmes que celles prévues dans la demande d'ATU comprenant les doses de charge et d'entretien (Figure 13).



**Figure 13 : Schéma de l'étude BH29992** <sup>(55)</sup>.

L'étude HAVEN 2 est composée d'un bras unique dans lequel emicizumab est administré à tous les patients.

Les critères d'inclusion dans cette étude sont notamment :

- Age < 12ans, les patients de 12 à 17 ans pourront être inclus si leur poids < 40Kg ;
- Hémophilie A congénitale diagnostiquée avec fort titre d'inhibiteurs anti-facteur VIII (>5BU/mL).

Objectif principal :

- Enregistrer le nombre de saignements (52 semaines).

Objectifs secondaires :

- Enregistrer le nombre de tous les saignements confondus ;
- Taux d'évènement indésirables ;
- Enregistrer le nombre des saignements spontanés traités et des saignements des articulations traités ;
- Enregistrer une baisse du nombre de saignements (spontanés traités, articulaires traités, tous saignements confondus) en fonction de l'avancement du traitement.

Démographie :

Au moment de l'évaluation de la demande d'ATU, les données de cette étude n'étaient pas complètes, nous nous sommes appuyés sur les dernières données disponibles, celle du « cut off » du 08 mai 2017.

A cette date, 60 patients avaient été inclus dans l'étude dont 7 patients  $\leq$  2ans (aucun  $<$  1an). Seulement 20 pouvaient fournir des résultats d'efficacité et de tolérance interprétables sur 12 semaines dont 19  $\leq$  12ans.

#### d) Résultats

- Profil d'efficacité

Les résultats de l'étude HAVEN 1 nous montre une réduction de 87% du taux annuel de saignements traités, de 80% tous saignements confondus et de 92% du taux annuel de saignements spontanés traités entre les patients du bras A recevant une prophylaxie par emicizumab et ceux du bras B sans prophylaxie (tableau 4).

**Tableau 4 : Critères d'efficacité, comparaison des bras A et B de l'étude BH29884.**

Critères	Bras B (sans prophylaxie)	Bras A (prophylaxie emicizumab)
Nombre de patient	18	35
<b>Saignements traités</b>		
ABR (95% CI)	23,3 (12,33 ; 43,89)	2,9 (1,69 ; 5,02)
% réduction (RR) ; p-value	87% (0,13) ; <0,0001	
<b>Tous les saignements</b>		
ABR (95% CI)	28,3 (16,79 ; 47,76)	5,5 (3,58 ; 8,60)
% réduction (RR), p-value	80% (0,20) ; <0,0001	
<b>Saignements spontanés</b>		
ABR (95% CI)	16,8 (9,94 ; 28,30)	1,3 (0,73 ; 2,19)
% réduction (RR), p-value	92% (0,08) ; <0,0001	

Deux critères secondaires concernaient les patients sous prophylaxie par agents by-passants qui ont été passés sous prophylaxie par emicizumab (Bras C). Pour ce groupe, la comparaison entre les deux prophylaxies fait apparaître une réduction de 79% du taux annuel de saignements traités et de 77% tous saignements confondus (tableau 5).

**Tableau 5 : Critères d'efficacité, comparaison intra-patients de deux prophylaxie (agents by-passant/emicizumab), bras C de l'étude BH29884 (HAVEN 1).**

Critères	Bras C (prophylaxie by-passant)	Bras C (prophylaxie emicizumab)
Nombre de patient	24	24
<b>Saignements traités</b>		
ABR (95% CI)	15,7 (11,08 ; 22,29)	3,3 (1,33 ; 8,08)
% réduction (RR), p-value	79% (0,21) ; 0,0003	
<b>Tous les saignements</b>		
ABR (95% CI)	24,3 (18,11 ; 32,67)	5,5 (2,98 ; 10,26)
% réduction (RR), p-value	77% (0,23) ; <0,0001	

La comparaison intra-patients de l'étude HAVEN 2 montre également de très bons résultats avec une réduction significative de 99% du taux annuel de saignements nécessitant un traitement entre les patients de l'étude non interventionnelle qui recevaient une prophylaxie par agents by-passants et les mêmes sujets traités en prophylaxie par emicizumab (tableau 6).

**Tableau 6 : Critères d'efficacité, comparaison intra-patients de deux prophylaxies (agents by-passant/emicizumab), de l'étude BH29992 (HAVEN 2).**

Critères	Prophylaxie by-passant	Prophylaxie emicizumab
Nombre de patient	13	13
<b>Saignements traités</b>		
ABR (95% CI)	17,2 (12,38 ; 23,76)	0,2 (0,06 ; 0,76)
% réduction (RR)	99%	

Sur la population pédiatrique (19 patients), 94,7% n'ont déclaré aucun saignement nécessitant un traitement et seulement 36,8% ont enregistré des saignements (tous saignements confondus) dont 1 saignement spontané.

Ces résultats révèlent un bénéfice significatif de la prophylaxie par emicizumab sur le taux de saignement annuel des patients de HAVEN 1, et les données de HAVEN 2 bien que peu nombreuses, semble confirmer ces résultats pour la population pédiatrique. Cependant ils sont à pondérer, en effet le terme « saignements » correspond aux situations au cours desquelles les patients pensant saigner, se sont traités. Ce critère est donc subjectif et mène à penser que les résultats d'efficacité obtenus pourraient être légèrement surestimés. Il convient de noter que les résultats seraient moins surévalués dans l'étude pédiatrique notamment parce que les patients ne souffrent pas encore de douleurs arthrosiques.

- Profil de tolérance :

Le profil de tolérance sera évalué grâce aux données recueillies lors des deux études pivots HAVEN 1 et HAVEN 2 ainsi que celles de 18 patients supplémentaires de l'étude supportive japonaise ACE002JP qui ont été ajoutées au dossier. Les résultats observés sur les 141 patients exposés à l'emicizumab montrent une bonne tolérance globale.

En effet, l'étude HAVEN 1 ne compte que 9 effets indésirables graves, dont 8 de grade  $\geq 3$  qui ont nécessité une interruption de traitement chez 2 patients. Lors des 2 autres études (HAVEN 2 et ACE002JP) aucun effet indésirable grave lié au traitement expérimental n'a été enregistré, et pour l'ensemble des études, aucun décès lié à l'emicizumab n'a été déclaré.

Les effets indésirables liés au médicament expérimental les plus fréquents sont : réaction au site d'injection, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, fatigue et arthralgie.

Toutefois, lors de l'étude BH29884 (HAVEN 1) deux cas de thrombo-embolie (TE) et trois microangiopathie thrombotique (MAT) ont été déclarés (dont un cas avec une évolution fatale non reliée à la MAT et donc au traitement). Ces effets indésirables graves ont été reliés à l'interaction médicamenteuse de l'emicizumab avec le Feiba<sup>®</sup> chez des patients traités pour des saignements intercurrents (5 effets indésirables graves sur 34 patients traités avec l'association). Il faut souligner que ces événements sont survenus chez des patients traité par de forte dose de Feiba<sup>®</sup> c'est-à-dire au-delà de 100U/Kg/j et aucun évènement similaire n'a été déclaré pour l'utilisation du Novoseven<sup>®</sup>.

Après évaluation de ce signal, le laboratoire a suspendu temporairement les inclusions, et ne les a repris qu'après avoir intégré au protocole des mesures de sécurité renforcée concernant l'utilisation de Feiba<sup>®</sup> chez les patients traités par emicizumab (limitation de dose et surveillance à mettre en place).

### 3. Evaluation du rapport bénéfice/risque :

Une fois l'évaluation terminée, le dossier est discuté avec la Commission d'Evaluation Initiale du rapport entre les bénéfices et le risques des produits de santé, qui rendra une décision finale à propos de la demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte.

Sont alors présents, les membres de la Commission, le Président de l'ANSM, les secrétaires de la Commission, les évaluateurs concernés et les experts invités ayant étudié les dossiers.

Les différents éléments pris en compte lors de cette évaluation sont résumés dans le tableau suivant (tableau 7) <sup>(65)</sup> :

***Tableau 7 : Critères bénéfice/risque de l'emicizumab.***

Bénéfices	Risques
<ul style="list-style-type: none"><li>- Bon profil d'efficacité (réduction significative des saignements intercurrents)</li><li>- Bon profil de tolérance</li><li>- Avancé thérapeutique profitable à de nombreux patients notamment en pédiatrie</li><li>- Prise en charge moins lourde que l'ITI (injection SC hebdomadaire)</li><li>- Amélioration de la qualité de vie des patients avec inhibiteurs</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Interaction médicamenteuse avec le Feiba®</li><li>- Cette interaction complique la prise en charge en cas d'accident hémorragique grave</li><li>- Perturbation des tests d'hémostase (TCA, recherche d'inhibiteur, temps de coagulation...)</li><li>- Pas de données chez les patients de moins d'un an.</li></ul>

- Solutions proposées par le laboratoire

La contre-indication de Feiba<sup>®</sup> avec l'emicizumab n'est pas envisageable car la seule alternative serait alors le Novoseven<sup>®</sup>, or il fait l'objet de déclaration d'inefficacité sur les hémorragies graves.

L'utilisation du Feiba<sup>®</sup> chez les patients recevant une prophylaxie par emicizumab doit donc être très encadré, c'est pourquoi la firme a inclus des mises en garde répétées, des informations sur cette interaction, et des recommandations dans plusieurs documents mis à disposition des cliniciens et des patients et dans la dernière version du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Ces informations conseillent d'éviter les traitements par Feiba<sup>®</sup>, et, si ce n'est pas envisageable, donnent des recommandations sur la posologie à utiliser, la surveillance biologique à mettre en place, et demande au clinicien d'interrompre le traitement en cas de survenue d'un symptôme suggérant une thrombose.

Pour les situations d'urgence, la firme prévoit une « carte patient » que le patient devra avoir sur lui à tout moment où seront consignées toutes les mesures de sécurité, accompagnées du numéro de téléphone du centre de référence et d'un autocollant pour alerter les urgentistes sur la présence d'emicizumab dans le plasma du patient.

La firme a également ajouté dans les RCP et sur la carte patient, un tableau énumérant les tests biologiques d'hémostase faussés par l'emicizumab et ceux qui restaient fiables.

- Solution proposée par l'ANSM

Afin d'éviter les pertes de chance pour les patients hémophiles A présentant des inhibiteurs, l'ANSM demande à ce que l'ITI et la prophylaxie par emicizumab ne soient pas opposées. Les deux alternatives seront mises en balance dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire avant toute décision, en prenant en compte le bénéfice relatif de chaque traitement et la difficulté de gestion des épisodes traumatiques éventuels.

Après délibération et devant le rapport bénéfice positif, la Commission a conclu que la non mise à disposition précoce de l'emicizumab serait une perte de chance pour de nombreux patients, et a voté, à la majorité, pour l'accord de l'ATU de cohorte en France.

Néanmoins, la Commission a tenu à encadrer d'avantage la mise à disposition précoce de l'emicizumab en restreignant la population et en imposant certaines conditions.

L'ATU de cohorte de l'emicizumab 30mg/ml solution injectable et de l'emicizumab 150mg/ml solution injectable sera octroyée dans l'indication suivante :

*« Traitement des patients âgés de plus d'un an atteints d'une hémophilie A sévère présentant un inhibiteur anti-facteur VIII requérant un protocole d'ITI ou une prophylaxie par fractions activées :*

- *chez lesquels, après évaluation du rapport bénéfice/risque au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, il apparaît que le traitement par emicizumab est plus adapté que le recours à un protocole d'ITI ou à une prophylaxie par fractions activées ;*
- *et qui ne soit pas éligibles à un essai clinique. »*

## Discussion

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation de l'emicizumab a été officiellement octroyée le 19 février 2018, pour être effective le 12 mars 2018.

La demande d'Autorisation de Mise sur le Marché européen centralisée, déposée simultanément, a, elle, abouti à une réponse positive le 23 février 2018 dans une indication plus large <sup>(66)</sup> :

*« Prophylaxie en routine chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant des inhibiteurs anti-facteurs VIII afin de prévenir les saignements ou de réduire la fréquence des épisodes hémorragiques. »*

Cette indication ne précise aucune restriction d'âge.

Le statut d'ATU de cohorte de l'emicizumab a donc pris fin le 4 juin 2018, il a ensuite pu bénéficier du régime de post-ATU qui prévoit le maintien de la prise en charge du médicament par la Sécurité Sociale et permet ainsi aux patients de poursuivre leur traitement.

Cet exemple de demande d'ATUc illustre bien le décalage qu'il existe entre les raisons qui ont poussé le gouvernement à créer l'ATU il y a 25 ans et celles pour lesquels les laboratoires demandent aujourd'hui des ATU.

En effet, dans le cas de l'emicizumab, l'*European Medicines Agency* (EMA) octroie une AMM au laboratoire Roche, seulement 4 jours après que l'ANSM ait autorisé l'ATU de cohorte, de plus dans cette indication les patients ne se trouvaient pas en situation d'impasse thérapeutique. Ce produit n'entre donc pas exactement dans les critères d'octroi d'ATUc. Néanmoins, face à un produit prometteur, qui obtiendra par la suite un SMR important et ASMR II lors de la Commission de la transparence, l'ANSM a fait preuve de plus de souplesse. En effet, certains critères ont primé, notamment : les patients pour lesquels la qualité de vie

serait largement améliorée grâce à un traitement par Hemlibra® et l'importance des délais tels que, sans ATUc, ces patients n'auraient pas eu accès à ce traitement pendant un an en moyenne après l'obtention de l'AMM européenne. Dans ce sens, il est important de noter que la publication du prix au Journal Officiel n'est parue que le 6 février 2019 soit 348 jours après l'AMM européenne <sup>(67)</sup>. Il faut donc comprendre ici, que si le dispositif d'ATUc n'avait pas été accordé, l'emicizumab n'aurait pas bénéficié du dispositif post-ATU, ainsi les patients n'auraient pu être **traités en France que 348 jours après l'autorisation de mise sur le marché du traitement.**

Néanmoins, il est important de noter, que bien que souple, l'ANSM est également la garante de la sécurité d'emploi des médicaments. Ainsi, étant donné le manque de données d'efficacité et de sécurité du traitement chez les patients de moins d'un an, l'ANSM a pris la décision de restreindre l'indication, en autorisant l'utilisation du traitement chez les patients âgés d'un an ou plus. Il n'est par ailleurs pas rare que les indications de ATUc soient plus restreintes que celles des AMM.

L'emicizumab est un bon exemple de demande d'ATUc qui ne répond pas parfaitement aux critères d'octroi mais pour lequel un avis favorable est tout de même raisonnable au regard de la population cible du traitement et du bénéfice attendu pour celle-ci. Nous noterons que ce genre de dossier concerne le plus souvent, des traitements en oncologie.

En opposition à cela, il existe des dossiers dans lesquels l'argumentation du besoin précoce n'est pas assez solide pour justifier un avis favorable d'ATUc. Ce fut notamment le cas du Lonsurf®, du laboratoire Servier, indiqué dans le cancer du côlon métastatique pour lequel le laboratoire a retiré sa demande d'ATUc après que l'ANSM l'eut informé d'un avis favorable mais avec une restriction de population drastique. Par la suite, l'ANSM a conseillé au

laboratoire la mise en place d'un essai clinique dit de « *roll over* » dont l'objectif était de mettre à disposition le Lonsurf® pour les patients pour lesquels le traitement avait été initié en attendant son arrivée sur le marché Français <sup>(68, 69)</sup>.

Ce procédé est régulièrement utilisé par l'ANSM qui, pour ne pas stigmatiser les produits dont la demande d'ATUc n'était pas justifié, n'émet pas d'avis défavorable mais prévient le laboratoire pour qu'il retire sa demande et mette en place un essai clinique. Ainsi, l'ANSM accompagne les laboratoires vers des dispositifs plus adaptés à leurs produits, tout en évitant de décourager ou de freiner l'innovation thérapeutique.

La flexibilité évoquée de l'Agence Nationale s'inscrit également dans sa volonté de maintenir l'intérêt des industries pharmaceutiques pour le marché Français, en leur facilitant de manière mesurée et maîtrisée l'accès à ce marché.

Cette attractivité est en effet un enjeu majeur pour la France. Sur ce point, l'Allemagne est souvent citée en exemple par le gouvernement Français <sup>(28)</sup>. Il est vrai que sur le plan de l'accès précoce, les difficultés rencontrées par l'ANSM face à des demandes inappropriées ne s'applique pas à l'Allemagne. Ceci tient au fait que, dès l'obtention d'une AMM nationale ou centralisée, les produits sont immédiatement disponibles sur le marché Allemand à un prix relativement avantageux pour les laboratoires et remboursé par l'équivalent l'assurance maladie en Allemagne. La négociation de prix et du remboursement se fait dans un second temps. Ce dispositif est évidemment très attractif pour l'industrie pharmaceutique.

Néanmoins, il est important de ne pas idéaliser le modèle Allemand dont le système de remboursement est également décrié et considéré comme injuste par l'industrie pharmaceutique. En effet, il s'agit d'un système dans lequel les médicaments sont triés par

indication et remboursés au même taux au sein du groupe d'indication, sans distinction des innovations qui apportent une réelle amélioration de la prise en charge thérapeutique<sup>(70)</sup>.

Il est donc important de ne pas valoriser à l'excès la politique de santé appliquée chez nos voisins Européens, d'autant que la France permet de bénéficier d'une offre de soin gratuite, accessible à tous et de qualité. Il n'est donc pas anormal que chaque prix soit négocié dans la limite du raisonnable, afin de maintenir un équilibre financier.

Il apparaît donc qu'à court terme, l'axe d'amélioration principal de notre système de santé, soit le délai d'accès au marché Français des traitements ayant obtenue leur AMM.

Dans ce sens, notre gouvernement pourrait par exemple s'inspirer du modèle de « *fast track* » Italien<sup>(71)</sup> ou encore des Etats-Unis qui disposent, pour les traitements apportant une amélioration dans la prise en charge thérapeutique d'une pathologie, de quatre mécanismes d'accélération de mise sur le marché pouvant être demandés par les industriels selon leur stratégie d'accès au marché et le niveau de développement de leur traitement :

- *Fast Track* dont l'objectif est de faciliter le développement d'un médicament innovant et de réduire son temps d'évaluation à travers des communications fréquentes ;
- *Accelerated approval* qui permet l'accélération de l'AMM, grâce à des critères d'évaluation intermédiaire, des traitements indiqués pour des pathologies de long cours, et aux effets difficiles à évaluer;
- *Priority review* qui limite l'évaluation de l'AMM à 6 mois sans modifier ses critères d'exigence ;
- *Breakthrough* qui autorise un développement et une évaluation accélérés sans obligation d'essai clinique de phase 3.

Par ailleurs aux Etats-Unis, l'*Agency of Healthcare Research and Quality* (AHRQ), l'agence fédérale chargée d'évaluer la qualité du système de santé américain, dispose d'un système nommé *Healthcare Horizon Scanning System*, chargé d'identifier très en amont les potentielles innovations (traitements, outils de diagnostic...) qui auront un impact dans la prise en charge à venir des patients. Ce système est alimenté par le *ECRI Institute* (*Emergency Care Research Institute*), une organisation indépendante non lucrative, qui récolte des données dans le domaine de la santé (pratique médicale, sécurité, efficacité et coût d'un produit...) et conduit des analyses à l'image des celles mises à disposition dans le système Horizon Scanning. Cet institut collabore avec plusieurs agences nationales de santé et organisations médicales publiques ou privées <sup>(72)</sup>.

Les innovations identifiées sont suivies par le système *Horizon Scanning* qui analyse leur potentiel impact à venir sur le système de santé Américain, leur bénéfice pour les patients et enfin leur coût prévisionnel <sup>(73)</sup>.

Peut-être serait-il intéressant de mettre en place une telle unité en France, qui serait tournée vers les produits en début de développement, et permettrait d'anticiper d'avantage l'impact scientifique et économique de certaines innovations.

Le système de santé Français est un système dans lequel le patient occupe une place centrale, et cet aspect social est particulièrement envié par les populations étrangères. Néanmoins, certaines améliorations évoquées dans cette discussion, calquées sur des modèles étrangers pourraient permettre au gouvernement d'anticiper les dépenses de santé, donc d'en améliorer la gestion et également d'identifier les innovations dont l'accès au marché pourrait être prioritaire et accéléré.

Ces mesures amélioreraient l'efficacité de notre système de santé et la compétitivité de notre marché face à nos voisins Européens et Américains, mais aussi face au Japon qui accorde des primes aux laboratoires dont les traitements améliorent la prise en charge thérapeutique des patients <sup>(74)</sup> ou encore la Chine qui est depuis 2017 est le deuxième marché mondial du médicament et dont une croissance de 6 à 10% est attendue d'ici 2022 <sup>(75)</sup>.

Par ailleurs, ces réformes redonneraient aux ATUc leur place initiale de dispositif d'accès précoce.

## Conclusion

Le dispositif d'accès précoce aux traitements innovants, est un levier majeur de notre système de santé, et ce depuis les années 1990 où la France a exercé une politique volontariste, ambitieuse et pionnière à l'égard de l'innovation thérapeutique en créant notamment le dispositif d'ATU.

Aujourd'hui, les enjeux de l'accès précoce sont multiples. L'objectif principal de ce dispositif demeure inchangé, il s'agit du patient et de son accès équitable et sécurisé aux soins les plus adaptés et élaborés.

Toutefois, l'Etat Français doit maintenir son attractivité à l'égard des industries pharmaceutiques, tout en conservant son équilibre financier. Il s'agit d'un véritable défi à l'heure où se pose la question de la robustesse du dispositif d'ATU, devant la nouvelle vague d'innovations scientifiques très coûteuses, et de l'attractivité de notre marché par rapport à nos voisins Européens ou encore aux Etats-Unis, au Japon et à la Chine dont la politique en termes de santé et d'économie semble plus souple et plus propice au développement de nouveaux traitements par les industries pharmaceutiques.

Ainsi, comme nous l'avons développé en première partie, certains éléments, notamment, le délai de commercialisation des traitements ayant obtenu leur AMM, et le manque de communication entre les différents acteurs de santé, freinent l'efficacité de notre système de santé.

Il paraît important d'y apporter aujourd'hui des modifications afin de pallier ces dysfonctionnements.

Dans ce sens, pour l'année 2019, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale a déjà apporté certaines modifications au dispositif d'ATU dans l'article 65, qui permettent une meilleure adaptation à la réalité de l'innovation et notamment à celle des thérapies géniques. Ainsi, il est désormais autorisé pour un laboratoire de demander une ATUc dans une extension d'indication pour un produit bénéficiant déjà d'une ATUc, ce qui est primordial pour les produits développés dans plusieurs indications simultanément, notamment en oncologie. Après publication des décrets d'application, il sera également possible, pour certains produits n'ayant pas pu demander d'ATUc, de bénéficier d'un remboursement dès l'obtention de leur AMM.

Néanmoins, il est important de noter que l'ensemble de cet article 65 a reçu un accueil mitigé de la part des laboratoires, il n'est donc pas certain qu'aux conditions fixées, ces mesures soient largement utilisées. En effet, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2019 offre des nouvelles possibilités de mise à disposition des traitements innovants, mais pour les deux nouvelles possibilités évoquées précédemment, les prix des médicaments pris en charge par la Sécurité Sociale, ne seront plus fixés par les laboratoires, comme c'est le cas pour les ATUc, mais par le ministère de la santé. Ainsi les laboratoires y entrevoient une volonté de l'état Français de limiter la marge de négociation des prix de vente pour ces traitements et craignent que cette fixation de prix de manière unilatérale se généralise à toutes les ATU.

Ainsi, parallèlement à l'évolution législative, la HAS et une Commission Sénatoriale travaillent à apporter d'autres axes d'amélioration :

Parmi les idées évoquées, celle d'assouplir les conditions d'obtention d'ATUc et de pouvoir les maintenir ou les arrêter à tout moment sur la base des données récoltées chez les patients

bénéficiant du dispositif d'ATUc pourrait fluidifier l'accès au marché des traitements innovants tout en maintenant une vigilance importante à leur égard.

Un cadre d'échange pérenne, qui réunirait tous les acteurs de santé, pourrait également être mis en place afin que chaque partie puisse régulièrement exposer ses problématiques dans un cadre moins formel que les auditions ou encore les CSIS qui ont lieu tous les deux ans. Ainsi, les actions et décisions prises par certains pourraient plus facilement être comprises et anticipées par d'autres, de ce fait, nous pouvons imaginer par exemple, que les délais de négociation de prix en seraient raccourcis.

Enfin un système de procédure de « *fast track* » calqué sur le modèle américain ou italien, comme évoqué dans la discussion, permettant une commercialisation rapide après l'AMM, pourrait également être un axe d'amélioration intéressant pour des produits innovants fléchés comme prioritaires en raison du besoin thérapeutique auquel ils répondraient.

Pour conclure, l'accès précoce est un enjeu social, politique et économique majeur en évolution constante pour la place de la France à l'international.

Ainsi, le gouvernement réaffirme régulièrement sa volonté d'intégrer les innovations thérapeutiques aux programmes de soins et de garantir un accès rapide et universel à ces produits pour les patients Français. C'est pourquoi dans un contexte d'innovation scientifique toujours plus rapide, il est important de comprendre le fonctionnement et les enjeux de ce dispositif, afin que tous les acteurs qui y sont confrontés puissent le réformer efficacement selon une procédure permettant un accès précoce, fluide, rapide et parfaitement sécurisé aux nouveaux traitements pour tous les patients Français.

Le défi majeur à relever pour que la France reste un pays phare dans l'innovation est de maintenir coûte que coûte l'équilibre délicat entre trois impératifs : la sécurité qui est un

engagement fondamental de l'agence nationale, la soutenabilité financière du système de Sécurité Sociale et l'attractivité du marché pour les entreprises du médicament.



## Bibliographie

1. Synthèse d'activité 2017 de l'ANSM.  
[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4a5a21a28490b2e07f1418f4e04d9f8a.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4a5a21a28490b2e07f1418f4e04d9f8a.pdf) (consulté le 01/02/2019)
2. De Launet (2004). Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France. Revue d'histoire de la pharmacie, 92(341) : 47-54.
3. Arrêté du 22 septembre 1965, relative à l'autorisation d'importation (1965). Journal officiel de la République française, 26 Octobre 1965.
4. Arrêté interministériel du 22 octobre 1973, relatif à la vente de médicaments AP et aux procédures d'achats en direct (1973). Journal officiel de la République française, 31 octobre 1973.
5. Circulaire n° 651 du 1er juillet 1982, relative au médicament à l'hôpital, aux conditions particulières d'achat et de dispensation ; situations particulières (1982). Bulletin officiel du ministère de la Solidarité nationale, n° 82-32 du 9 septembre 1982.
6. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi Huriet, relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (1988). JORF du 22 décembre 1988, 16032.
7. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992, modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament (1992), Journal officiel de la République française, 11 décembre 1992 : 16888.
8. Montagnier (1993). Le Sida et la société française, décembre 1993, Rapport au Premier ministre. Mission Sida de L. Montagnier, coordination P. -M. Trotot. La documentation française, Paris : 71-80.
9. Loi n° 96-452 du 28 mai 1996, portant diverses mesures d'ordre sanitaire, sociale et statutaires, Journal officiel de la République française, 6 juillet 1996 : 10213.
10. Décret n° 98-578 du 8 juillet 1998 relatif aux autorisations d'importation et aux autorisations temporaires d'utilisation de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique, Journal officiel de la République française, 11 juillet 1998 : 10689-91.
11. Article L5121-12 du CSP, modifié par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011-article 26 (2011).  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689903&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111231>
12. Dossier « Autorisations temporaires d'utilisation » (ATU) de l'ANSM.  
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0) (consulté le 01/02/2019)
13. Liste des ATU nominatives autorisées.  
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/4) (consulté le 01/02/2019)

14. Liste des ATU de cohorte en cours.  
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/2) (consulté le 01/02/2019)
15. Liste des ATU arrêtées.  
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/(offset)/6) (consulté le 01/02/2019)
16. Liste des ATU de cohorte ayant reçu un avis défavorable.  
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-ayant-recu-un-avis-defavorable/\(offset\)/7](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-ayant-recu-un-avis-defavorable/(offset)/7) (consulté le 01/02/2019)
17. Dossier « Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) » du ministère des solidarités et de la santé mis à jour le 07/11/2018.  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu> (consulté le 01/02/2019)
18. Dossier « Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) » du Vidal mis à jour en octobre 2017.  
<https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id14188.htm#medicaments> (consulté le 01/02/2019)
19. Tableau dispositif pérenne au 15 novembre 2018.  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu> (consulté le 01/02/2019)
20. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Article 5.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000518889> (consulté le 01/02/2019)
21. Règlement (CE) No 726/2004 du parlement Européen et du conseil du 31 mars 2004. Article 14.  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf) (consulté le 01/02/2019)
22. Hara, Pharmaceuticals, Medical Devices and Other Therapeutic Products Act (PMD Act) in November 2014.  
<http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2018.pdf> (consulté le 01/02/2019)
23. Tsuyuki, *Compassionate use of drugs and medical devices in the United States, the European Union and Japan*, The Japanese Society for Regenerative Medicine, Regenerative Therapy 4 (2016) 18e26 2015.
24. Balasubramanian, *An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states*; Intractable & Rare Diseases Research. 2016; 5(4): 244-254.

25. Jokura, *Comparison of the new Japanese legislation for expedited approval of regenerative medicine products with the existing systems in the USA and European Union*; Journal of tissue engineering and regenerative medicine, 12: 1056-62. Published online 27 June 2017 in Wiley Online Library
26. Okura, *History of Development and Regulations for Regenerative Medicines in Japan*; Journal of Stem Cell Research & Therapy 2017, 7:1
27. Dossier « accès au marché » du Leem mis à jour le 03/07/2018.  
<https://www.leem.org/acces-au-marche> (consulté le 01/02/2019)
28. Rapport d'information n° 569 (2017-2018) de M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales, déposé le 13 juin 2018.  
<http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569.html> (consulté le 01/02/2019)
29. Loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) 2019 : les principales mesures  
Publié le 27 décembre 2018 - Direction de l'information légale et administrative (Premier ministre)  
<https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A13126> (consulté le 01/02/2019)
30. Petitot, Hémophilie chez les descendants de la Reine Victoria, Plume d'histoire, Septembre 2016.  
<http://plume-dhistoire.fr/hemophilie-chez-les-descendants-de-la-reine-victoria/> (consulté le 01/02/2019)
31. Exercice arbre l'hémophilie: la maladie des rois, les SVT de la grenouille.  
<http://www.lessvtdelagrenouille.fr/blog/?p=195> (consulté le 01/02/2019)
32. L'hémophilie dans l'histoire, AHVA Hemophilievereniging Association de l'hémophilie.  
<http://www.ahvh.be/fr/informations/histoire/99-l-hemophilie-dans-l-histoire> (consulté le 01/02/2019)
33. Macfarlane, *An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier*, Nature 1964, 202: 498-9
34. HAS, commission de la transparence, Avis 5 juillet 2017 lonoctocog alfa.  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16035\\_AFSTYLA\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_modifiele24072017\\_CT16035.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16035_AFSTYLA_PIS_INS_Avis2_modifiele24072017_CT16035.pdf) (consulté le 01/02/2019)
35. Mannucci, *The hemophilias — from royal genes to gene therapy*. The New England journal of medicine 2001; 344: 1773-9.
36. "My own version of the standard-issue coagulation cascade"  
<https://andonanothernote.weebly.com/the-choreography-of-clotting.html#> (consulté le 01/02/2019)
37. Vidal. Hémophilie. La maladie. 20 Novembre 2018.  
[https://www.vidal.fr/recommandations/4046/hemophilie/la\\_maladie/](https://www.vidal.fr/recommandations/4046/hemophilie/la_maladie/) (consulté le 01/02/2019)
38. Association française des hémophiles. Qu'est-ce que l'hémophilie ?  
<https://afh.asso.fr/je-minforme/comprendre-les-maladies-hemorragiques/hemophilie/quest-ce-que-lhemophilie/> (consulté le 01/02/2019)

39. Orphanet. L'hémophilie. Encyclopédie Orphanet Grand Public. Mai 2006.  
<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 01/02/2019)
40. Association française des hémophiles. Hémophilie sévère, modérée ou mineure.  
<https://afh.asso.fr/je-minforme/comprendre-les-maladies-hemorragiques/hemophilie/hemophilie-severe-moderee-ou-mineure/> (consulté le 01/02/2019)
41. Hémophile en mouvement. Savoir pour protéger ses articulations.  
[https://www.hemophileenmouvement.fr/category/adulte/savoir-pour-protoger-ses-articulations/?gclid=EAlaIqobChMlijutr-up3wIVkx0YCh3yoARsEAYASAAEgJpuvD\\_BwE](https://www.hemophileenmouvement.fr/category/adulte/savoir-pour-protoger-ses-articulations/?gclid=EAlaIqobChMlijutr-up3wIVkx0YCh3yoARsEAYASAAEgJpuvD_BwE) (consulté le 01/02/2019)
42. Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). 2ème édition. 2012.
43. Recommandations COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement de l'Hémophilie et des autres déficits en protéines de la coagulation). Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. 2006.
44. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatisque ou recombinante. Rapport AFSSAPS. 2006.
45. Lacroix-Desmazes, *The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A and factor VIII inhibitors*. The New England Journal of Medicine, 2002; 346: 9
46. FEIBA France Summary of Product Characteristics, Baxalta Innovations GmbH. 2016 Jan.  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67621498> (consulté le 01/02/2019)
47. NovoSevenRT (Coagulation Factor VIIa Recombinant) U.S. Package Insert, Novo Nordisk Inc. 2016.  
<https://www.novo-pi.com/novosevenrt.pdf> (consulté le 01/02/2019)
48. EU Summary of Product Characteristics, Novo Nordisk A/S. [cited 18May2017].  
[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170126136967/anx\\_136967\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170126136967/anx_136967_fr.pdf) (consulté le 01/02/2019)
49. Antun, *Inhibitor recurrence after immune tolerance induction: a multicenter retrospective cohort study*. J Thromb Haemost. 2015; 13(11):1980-8.
50. Coppola, *Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches*. Br J Haematol 2010; 150(5):515-28
51. Rocino, *Treatment and Prevention of Bleeds in Haemophilia Patients with Inhibitors to Factor VIII/IX*. J. Clin. Med. 2017; 6(4): 46
52. Gringeri, *Health related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro FEIBA study*. Haemophilia 2013; 19:736-743.
53. Srivastava, *Treatment guidelines working group on behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia*. Haemophilia 2013; 19: 147.

54. Résumé des Caractéristiques du Produit Hemlibra emicizumab.  
[http://www.roche.fr/content/dam/roche\\_france/fr\\_FR/doc/Produits/Hemlibra/Hemlibra%20150%20mg-mL%20solution%20injectable\\_RCP.pdf](http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Hemlibra/Hemlibra%20150%20mg-mL%20solution%20injectable_RCP.pdf) (consulté le 01/02/2019)
55. Dossier de demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte de l'emicizumab :  
- Synopses of individual studies  
- Clinical study report BH29992 and BH29884  
- Summary of clinical safety  
- Summary of clinical efficacy
56. Etude Pivot HAVEN 1: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Patients With Inhibitors.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622321?term=BH29884&cond=Hemophilia+A&rank=1>  
(consulté le 01/02/2019)
57. Etude Pivot HAVEN 2: A Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab in Hemophilia A Pediatric Patients With Inhibitors.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795767?term=BH29992&cond=Hemophilia+A&rank=1>  
(consulté le 01/02/2019)
58. Margaret, *Mimicking Factor VIII to Manage the Factor VIII-Deficient State*. The New England Journal Of Medicine, 2018 Aug 30, Vol.379 (9): 880-2.
59. HEMLIBRA® (emicizumab) Tableau de correspondance poids/dose/conditionnement  
[https://www.ansm.sante.fr/content/download/146355/1930993/version/1/file/6\\_Hemlibra\\_Tableau+correspondance\\_PdS\\_v1.0\\_2018\\_Mai.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/146355/1930993/version/1/file/6_Hemlibra_Tableau+correspondance_PdS_v1.0_2018_Mai.pdf) (consulté le 01/02/2019)
60. What are the Hemlibra vials strengths?  
<https://www.hemlibra.com/patient/taking-hemlibra/dosing-vial-strength.html> (consulté le 01/02/2019)
61. Dossier « Faire une demande d'autorisation temporaire d'utilisation »  
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1) (consulté le 01/02/2019)
62. FDA approves emicizumab-kxwh for prevention and reduction of bleeding in patients with hemophilia A with factor VIII inhibitors.  
<https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm585650.htm> (consulté le 01/02/2019)
63. Oldenburg, *Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors*. The New England journal of medicine 2017; 377: 809-18.
64. Mahlangu, *Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors*. The New England Journal Of Medicine, 2018 Aug 30, Vol.379 (9): 811-22

65. Commission consultative – commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé – ATUc Hemlibra- 18 janvier 2018  
[https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-d-evaluation-initiale-du-rapport-benefice-risque-des-produits-de-sante/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-d-evaluation-initiale-du-rapport-benefice-risque-des-produits-de-sante/(offset)/1) (consulté le 01/02/2019)
66. Dossier “Hemlibra” de European Medicines Agency.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra> (consulté le 01/02/2019)
67. Journal Officiel de la République Française n°0031 du 6 février 2019, Texte n°6.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT00038096881&fastPos=1&fastReqId=1317667886&oldAction=rechExpTexteJorf> (consulté le 01/02/2019)
68. Compte rendu de la séance, Groupe de travail Oncologie/Hématologie, 18 décembre 2015, ANSM.  
[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a720082823cdf56e9a1ee610db1109f7.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a720082823cdf56e9a1ee610db1109f7.pdf) (consulté le 01/02/2019)
69. Transcription de la Commission de la Transparence du 15 octobre 2016, HAS.  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/lonsurf\\_05102016\\_transcription.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/lonsurf_05102016_transcription.pdf) (consulté le 01/02/2019)
70. Paris, *La politique du médicament en Allemagne*, Revue française des affaires sociales, 279-308.  
<https://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2007-3-page-279.htm> (consulté le 01/02/2019)
71. Chalanson, L'accès au marché des médicaments innovants en Europe, Cancéropôle Île-de-France, 2016.  
<https://www.canceropole-idf.fr/wp-content/uploads/2016/09/sem2016-kpole-krares-08-chalanson.pdf> (consulté le 01/02/2019)
72. ECRI Institute About.  
<https://www.ecri.org/about/> (consulté le 01/02/2019)
73. ANNEXE 6 : monographie Etats-Unis, analyse comparative portant sur la définition et l'identification de l'innovation médicamenteuse en cancérologie dans différents pays ainsi que les procédés permettant d'accélérer sa mise à disposition  
[https://www.e-cancer.fr/content/download/221249/3013977/file/INCa\\_Annexe\\_6\\_Monographie\\_Etats\\_Unis.pdf](https://www.e-cancer.fr/content/download/221249/3013977/file/INCa_Annexe_6_Monographie_Etats_Unis.pdf)  
(consulté le 01/02/2019)
74. La santé du Japon, groupe « mieux se soigner », Les conseillers di commerce extérieur de la France, Japon.  
<https://static1.squarespace.com/static/595c8a62c534a55db93b722e/t/5b39e0fa8a922dbccfb6d85f/1530519817234/Guide+Sant%C3%A9.pdf> (consulté le 01/02/2019)
75. Economie, Marché mondial, La part de l'Europe continue de décroître.  
<https://www.leem.org/marche-mondial> (consulté le 01/02/2019)

# **ANNEXES**

## **Annexe 1 : Règlement européen CE N°726/2004, article 83**

### **Article 83**

1. Par dérogation à l'article 6 de la directive 2001/83/CE, les États membres peuvent rendre disponible en vue d'un usage compassionnel un médicament à usage humain relevant des catégories visées à l'article 3, paragraphes 1 et 2, du présent règlement.

2. Aux fins du présent article, on entend par « usage compassionnel », la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament relevant des catégories visées à l'article 3, paragraphes 1 et 2, à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 6 du présent règlement, soit être en cours d'essais cliniques.

3. Lorsqu'un État membre a recours à la possibilité prévue au paragraphe 1, il le notifie à l'Agence.

4. Lorsqu'un usage compassionnel est envisagé, le comité des médicaments à usage humain peut, après avoir consulté le fabricant ou le demandeur, adopter des avis sur les conditions d'utilisation, les conditions de distribution et les patients cibles. Ces avis sont régulièrement mis à jour.

5. Les États membres tiennent compte de tous les avis existants.

6. L'Agence tient à jour une liste des avis adoptés conformément au paragraphe 4, qui sont publiés sur son site Internet. L'article 24, paragraphe 1, et l'article 25 s'appliquent mutatis mutandis.

7. Les avis visés au paragraphe 4 ne portent pas atteinte à la responsabilité civile ou pénale du fabricant ou du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché.

8. Dans la mesure où un programme a été mis en place à titre d'usage compassionnel, le demandeur veille à ce que les patients qui y participent aient également accès au nouveau médicament pendant la période courant entre la délivrance de l'autorisation et la mise sur le marché.

9. Le présent article est sans préjudice de la directive 2001/20/CE et de l'article 5 de la directive 2001/83/CE.

**Annexe 2 : Liste de pièces à fournir pour un dossier complet de demande d'ATU de cohorte complet**

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

### **Annexe 3 : Autorisation du programme d'accès précoce à l'emicizumab aux Etats-Unis**

#### **Expanded Access Program (USA) Emicizumab (ML39356)**

**This is an open-label, multicenter Expanded Access Program designed to provide emicizumab to patients (≥ 2 years old) with hemophilia A with FVIII inhibitors within the United States.**

It is estimated that approximately 30–100 patients will be enrolled at up to approximately 10–15 study sites in the United States.

Enrollment will be based on eligibility, date of screening, and emicizumab availability.

Enrollment to the EAP will end on the day that emicizumab becomes commercially available in the United States following approval by the Food and Drug Administration (FDA) for the indication of hemophilia A with FVIII inhibitors. Treatment with emicizumab in this EAP may continue to be provided to those patients already enrolled in the EAP until the patient is able to obtain commercial drug or the patient withdraws from the EAP.

#### **Rationale for Patient Population**

Based on its mechanism of action (mimetic of FVIII's co-factor activity) and clinical study results to date, prophylactic emicizumab is expected to provide significant and clinically meaningful benefit to this inhibitor population that is in need of a reliably efficacious therapy to prevent bleeds. Patients (≥ 2 years old) with hemophilia A with inhibitors against FVIII and who continue to have bleeds of any severity, despite treatment with currently available FDA-approved therapies, will comprise the population for this EAP.

#### **Status of EAP**

The EAP (version 1) has been endorsed by FDA.

The first patient has been enrolled on June 5, 2017.

The protocol ML39356 has been amended (version 2 dated on 28-Sep-2017) to allow pediatric patients (≥ 2 years old) to participate in the program. The ongoing Phase III study (BH29992) in pediatric patients with inhibitors has completed an interim evaluation of the first 20 patients enrolled and the Joint Monitoring Committee has confirmed the dosing is appropriate in children aged 2 to 12 years old.

As of 4 October 2017, 20 patients have been enrolled at 13 sites across the country.





VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



## TITRE

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte : Les enjeux du dispositif français d'accès précoce à l'innovation thérapeutique illustré à travers l'évaluation de la demande d'ATU de cohorte de l'emicizumab, immunothérapie à destination des patients atteints d'hémophilie A.

## RESUME

La France a été pionnière dans l'accès précoce aux traitements, en créant il y a plus de 20 ans le dispositif d'Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU) nominatif et de cohorte. L'objectif de cette thèse est d'exposer les nouveaux défis, que représente la mise à disposition précoce de traitements innovants, pour les patients et les médecins mais également pour l'industries pharmaceutiques et le gouvernement Français. L'ATU représente un point fort de notre système de santé mais face à l'arrivée de nouvelles thérapies innovantes, très coûteuses et qui souhaitent accéder à la commercialisation plus rapidement que leurs concurrents, ce dispositif est-il toujours aussi robuste ? Par ailleurs, nous montrerons que le système administratif Français d'accès au marché, perçus comme plus complexe et plus sévère qu'aux Etats-Unis, en Chine ou d'autres pays Européens fait l'objet de plusieurs projets de réformes ayant pour objectif de restaurer l'attractivité de la France pour les industries pharmaceutiques.

Les multiples enjeux de l'accès précoce, seront illustrés à travers l'exemple de l'évaluation par l'ANSM de la demande d'ATU de cohorte de l'emicizumab, une immunothérapie innovante utilisée chez les patients atteints d'hémophilie A dans la prévention des saignements ou la réduction de la fréquence des épisodes hémorragiques.

## TITLE

The "Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc)" French early access program for a group of patients: challenges of this French system, illustrated through the example evaluation of the request for "ATUc" of the emicizumab, an innovative immunotherapy used in patients with hemophilia A.

## SUMMARY

France was a pioneer in early access to treatment, with the creation of "ATU" system use since more than 20 years ago. The objective of this thesis is to expose the new challenges, represented by the early availability of innovative treatments, for patients and doctors but also for the pharmaceutical industries and the French government. The ATU represents a strong point of our health system but with the arrival of new innovative and very expensive therapies that want to reach the market faster than their competitors, is this device still as robust as ever? In addition, we will show that the French administrative system of market access, perceived as more complex and severe than in the United States, China or other European countries, is the subject of several reform projects aimed at restoring France's attractiveness for the pharmaceutical industries.

The multiple issues of early access will be illustrate through the example of French health and safety agency's evaluation of the request for ATUc of the emicizumab, an innovative immunotherapy used in patients with hemophilia A to prevent bleeding or reduce the frequency of bleeding episodes.

## MOT CLES

Autorisation Temporaire d'Utilisation ; Accès au marché ; Accès précoce à l'innovation ; Emicizumab ; Hémophilie A ; Evaluation ; Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.