

**DIRECTION DE L'EVALUATION
DES MEDICAMENTS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES**
*Département de l'Evaluation des Médicaments
à Statut Particulier et des Essais Cliniques*

**Avis aux demandeurs
d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)**

Novembre 2007

Contact : Afssaps / Unité ATU
tel : 33 (0)1 55 87 36 11
fax: 33 (0)1 55 87 36 12
mail : atu@afssaps.sante.fr

SOMMAIRE

| | | |
|------|---|----|
| I. | ATU : PRINCIPES GÉNÉRAUX | 5 |
| II. | RÉGLEMENTATION..... | 5 |
| 2.1 | Dispositions législatives relatives à l'ATU..... | 5 |
| 2.2 | Dispositions réglementaires relatives à l'ATU | 6 |
| 2.3 | Dispositions relatives à l'importation de médicaments faisant l'objet d'ATU | 6 |
| 2.4 | Dispositions relatives à la pharmacovigilance..... | 6 |
| 2.5 | Dispositions réglementaires relatives aux conditions de prescription et de délivrance et à la rétrocession des médicaments..... | 6 |
| 2.6 | Dispositions relatives au coût des ATU..... | 7 |
| 2.7 | Fourniture et prise en charge des médicaments | 7 |
| 2.8 | Dispositions européennes..... | 7 |
| III. | MÉDICAMENTS CONCERNÉS ET MODALITÉS DE PRESCRIPTION, DE DÉLIVRANCE ET DE RÉTROCESSION..... | 8 |
| 3.1 | Médicaments concernés..... | 8 |
| 3.2 | Modalités de prescription, de délivrance et de rétrocession..... | 8 |
| IV. | IDENTITÉ DU DEMANDEUR D'ATU..... | 8 |
| V. | A QUI ADRESSER LES DEMANDES D'ATU ? | 9 |
| VI. | ATU NOMINATIVES | 9 |
| 6.1 | Dossier de demandes d'ATU nominatives..... | 9 |
| 6.2 | Evaluation des demandes d'ATU nominatives et décisions de l'Afssaps..... | 9 |
| 6.3 | Procédure d'obtention du médicament en ATU nominative et importation des médicaments ... | 10 |
| 6.4 | Durée de l'ATU nominative et poursuites de traitement | 10 |
| 6.5 | Information des patients dans le cas d'ATU nominative..... | 10 |
| 6.6 | Rôle du prescripteur dans le cas d'ATU nominative | 10 |
| 6.7 | Information des prescripteurs sur les médicaments en ATU nominative | 11 |
| 6.8 | Rôle du pharmacien d'établissement de santé dans le cas d'ATU nominative | 11 |
| 6.9 | Etiquetage dans le cas d'ATU nominative | 11 |
| 6.10 | Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations..... | 11 |
| 6.11 | Rôle de l'entreprise exploitant le médicament en ATU nominative | 11 |

| | | |
|-------|---|----|
| 6.12 | Liste des médicaments en ATU nominative | 11 |
| VII. | ATU DE COHORTE | 11 |
| 7.1 | Dossier de demande d'ATU de cohorte | 11 |
| 7.2 | Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations..... | 12 |
| 7.3 | Evaluation des demandes d'ATU de cohorte | 13 |
| 7.4 | Information des patients dans le cadre d'ATU de cohorte..... | 13 |
| 7.5 | Rôle du médecin prescripteur dans le cadre d'ATU de cohorte..... | 13 |
| 7.6 | Rôle du pharmacien d'établissement de santé dans le cadre d'ATU de cohorte | 13 |
| 7.7 | Procédures d'initiation de traitement et d'obtention des médicaments dans le cadre d'ATU de cohorte | 14 |
| 7.8 | Rôle de l'entreprise exploitant le médicament en ATU de cohorte | 14 |
| 7.9 | Rapports périodiques de synthèse dans le cadre d'ATU de cohorte | 14 |
| 7.10 | Importation des médicaments dans le cadre d'ATU de cohorte | 14 |
| 7.11 | Etiquetage du médicament dans le cadre d'ATU de cohorte..... | 15 |
| 7.12 | Liste des médicaments en ATU de cohorte | 15 |
| 7.13 | Durée de l'ATU de cohorte et renouvellement | 15 |
| VIII. | PHARMACOVIGILANCE DES MÉDICAMENTS EN ATU | 16 |
| 8.1 | Rôle des professionnels de santé | 16 |
| 8.2 | Rôle de l'entreprise exploitant le médicament en ATU | 17 |
| 8.3 | Rôle de l'Afssaps | 18 |
| 8.4 | Rôle des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) | 19 |
| IX. | RETRAIT ET SUSPENSION D'ATU | 19 |
| X. | AGRÉMENT AUX COLLECTIVITÉS DES MÉDICAMENTS EN ATU | 19 |
| XI. | PASSAGE DE L'ATU À L'AMM | 19 |
| XII. | PUBLICITÉ..... | 20 |
| XIII. | INFORMATIONS DISPONIBLES SUR LE SITE INTERNET DE L'AFSSAPS | 20 |
| XIV. | FINANCEMENT | 20 |

ANNEXES.....21

- A. Formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative d'un médicament
- B. Formulaire Cerfa de déclaration d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150
- C. Rôle des divers intervenants
- D. Formulaire de demande d'ATU de cohorte
- E. Modèle de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations
 - Appendice A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l' ATU de cohorte
 - Appendice B : Note d'information destinée au patient
 - Appendice C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations
 - Appendice D : Fiches de suivi médical
 - Appendice E : Bordereau de commande de *médicament*
 - Appendice F : Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition du médicament et de suivi des patients
- F. Modèle de plan de rédaction du rapport périodique de synthèse
- G. Formulaire de demande de renouvellement d'ATU de cohorte

I. ATU : PRINCIPES GENERAUX

L'utilisation de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France hors du cadre d'un essai clinique est conditionnée par l'obtention préalable d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps).

Les ATU sont accordées à titre dérogatoire, exceptionnel et temporaire, lorsque les conditions suivantes sont réunies:

- il s'agit de traiter, de prévenir ou diagnostiquer des pathologies graves ou rares,
- en l'absence d'alternative thérapeutique (médicament ou autre) appropriée et disponible en France,
- et lorsque le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé positif.

Il s'agit de médicaments autorisés à l'étranger ou en cours de développement.

En pratique, il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation :

- l'ATU dite nominative, délivrée pour un seul malade nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient.

Il s'agit de médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable au vu des données disponibles ou, exceptionnellement, de médicaments prescrits alors qu'une issue fatale à court terme pour le patient est inéluctable, en l'état des thérapeutiques disponibles.

- l'ATU dite de cohorte, qui concerne un groupe ou sous-groupe de patients, traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU de cohorte est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui doit s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

Elle concerne des médicaments fortement présumés efficaces et d'un profil de sécurité d'emploi acceptable, ayant atteint un stade avancé de leur développement, par exemple avec un dossier d'AMM en cours de rédaction ou d'enregistrement.

L'utilisation de spécialités soumises à ATU ne peut se substituer à un essai clinique et n'a pas d'objectif d'investigation. La décision d'ATU ne doit pas freiner la mise en œuvre ou la poursuite d'essais cliniques, seuls destinés à apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament. En effet, seuls les essais cliniques permettent de recueillir des données fiables notamment en termes d'efficacité, de sécurité d'emploi, d'interactions médicamenteuses, de stratégies thérapeutiques, tout en autorisant l'accessibilité aux médicaments sans AMM.

La mise à disposition des médicaments selon la procédure d'ATU ou dans le cadre d'essais cliniques dépend notamment du niveau d'informations disponibles sur le médicament. D'une façon générale, à un stade précoce du développement des médicaments, les essais cliniques doivent être privilégiés.

L'ATU ne représente pas non plus le moyen de poursuivre le traitement d'un patient initié dans le cadre d'un essai clinique. Pour ce faire, il convient de prolonger l'essai clinique concerné dans le cadre d'un amendement au protocole.

II. REGLEMENTATION

Les textes suivants s'appliquent :

2.1 Dispositions législatives relatives à l'ATU

Par dérogation à l'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, l'article L.5121-12 du code de la santé publique fixe les règles d'utilisation à des fins thérapeutiques et à titre exceptionnel, des médicaments sans AMM en France, destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié et :

- a) Pour l'ATU dite de cohorte, que l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces médicaments sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM, et que cette demande a été déposée ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé ;

- b) ou pour l'ATU dite nominative, que ces médicaments, le cas échéant, importés, sont prescrits sous la responsabilité d'un médecin, à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice pour lui et que :
- soit leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques,
 - soit une issue fatale à court terme pour le patient est, en l'état des thérapeutiques disponibles, inéluctable.

Le médecin demandeur doit justifier que le patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée a reçu une information adaptée à sa situation sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques encourus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical du patient.

L'utilisation de ces médicaments est autorisée par l'Afssaps, pour une durée limitée, à la demande du titulaire des droits d'exploitation du médicament dans le cas des ATU de cohorte, ou à la demande du médecin prescripteur dans le cas des ATU nominatives.

L'ATU de cohorte est subordonnée à la mise en oeuvre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'Afssaps en collaboration avec le titulaire des droits d'exploitation. L'Afssaps peut considérer nécessaire qu'un tel protocole soit également mis en place dans le cadre de certains médicaments mis à disposition dans le cadre d'ATU nominatives.

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée pour des motifs de santé publique ou si les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies.

2.2 Dispositions réglementaires relatives à l'ATU

Les articles R.5121-68 à R.5121-76 du Code de la santé publique précisent notamment :

- les conditions d'octroi des ATU,
- le contenu du dossier de demande d'ATU,
- les modalités d'instruction des dossiers,
- la durée de l'ATU,
- les modalités de suivi des patients dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information le cas échéant, et les conditions de transmission à l'Afssaps des informations ainsi recueillies,
- les conditions de délivrance du médicament,
- les conditions de renouvellement, de retrait, de suspension et de fin des ATU.

2.3 Dispositions relatives à l'importation de médicaments faisant l'objet d'ATU

Les modalités d'importation de médicaments faisant l'objet d'ATU nominatives ou d'ATU de cohorte sont précisées aux articles L.5124-13 et R.5121-108 à R.5121-114 du Code de la santé publique.

L'ATU nominative et l'ATU de cohorte valent autorisation d'importation.

L'importation d'un médicament en ATU nominative à des fins de constitution de stocks par un établissement pharmaceutique ou par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé nécessite l'obtention préalable d'une autorisation délivrée par le directeur général de l'Afssaps (Unité "ATU").

2.4 Dispositions relatives à la pharmacovigilance

Les articles R.5121-150 à R.5121-201 du Code de la santé publique s'appliquent aux médicaments en ATU (cf article R.5121-152). L'arrêté du 28 avril 2005 paru au JO le 26 mai 2005 et disponible sur le site Internet de l'Afssaps, définit les bonnes pratiques de pharmacovigilance.

2.5 Dispositions réglementaires relatives aux conditions de prescription et de délivrance et à la rétrocession des médicaments

Le décret n°2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente des médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale s'applique aux médicaments faisant l'objet d'ATU (cf articles R.5121-77 à R.5121-95 et R.5126-102 à R.5126-115 du Code de la santé publique).

2.6 Dispositions relatives au coût des ATU

L'article L.162-16-5-1 du code de la sécurité sociale fixe les modalités de déclaration au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation d'un médicament en ATU, du montant de l'indemnité qu'il réclame aux pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé ainsi qu'en l'absence de laboratoire exploitant, les modalités de déclaration par les PUI du montant de l'indemnité qui leur est réclamée.

2.7 Fourniture et prise en charge des médicaments

La circulaire NDGS/SD3A /DSS/FSS/DHOS/E2 n°2007-143 du 11 avril 2007 fixe les conditions dans lesquelles peuvent être fournis et pris en charge les médicaments faisant l'objet ou ayant fait l'objet d'ATU. Cette circulaire abroge celle du 21 novembre 1996.

2.8 Dispositions européennes

L'article 83 du règlement (CE) N°726/2004 du 31 mars 2004 prévoit la possibilité, pour les Etats membres, de rendre disponible « en vue d'un usage compassionnel » un médicament relevant de la procédure centralisée (à titre obligatoire ou à titre optionnel), sous réserve que ce médicament fasse l'objet soit d'une demande d'AMM centralisée, soit d'essais cliniques. Il s'agit des médicaments suivants :

- Champ obligatoire :
 - o médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants : technologie de l'ADN recombinant ; expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères ; méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux ;
 - o médicaments contenant une nouvelle substance active qui, à la date du 20 novembre 2005, n'était pas autorisée dans la Communauté et dont l'indication thérapeutique est le traitement d'une des affections suivantes : SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, et à compter du 20 mai 2008, maladies auto-immunes et autres dysfonctionnement immunitaires, maladies virales.
 - o Médicaments désignés comme des médicaments orphelins conformément au règlement (CE) n°141/2000.
- Champ optionnel :
 - o médicaments qui contiennent une nouvelle substance active qui, à la date du 20 novembre 2005, n'était pas autorisée dans la Communauté ;
 - o médicaments pour lesquels le demandeur démontre qu'ils présentent une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou que la délivrance d'une autorisation conformément à la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire.

Le règlement entend par « usage compassionnel », la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un des médicaments précités, à un groupe de patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé et souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger. Ainsi, il s'agit, pour la France, de l'ATU dite de cohorte.

L'usage compassionnel à titre nominatif (en France, l'ATU nominative) n'est pas concerné par ce règlement.

Ce règlement prévoit notamment que :

- les Etats membres (EM) notifient à l'Agence européenne des médicaments (EMA) leur projet de mise en place d'un programme d'usage compassionnel,
- le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA peut adopter un avis sur les conditions d'utilisation et de distribution du médicament concerné, ainsi que sur les patients cibles.

En vue de la mise en œuvre de la procédure prévue par cet article, une ligne directrice (guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) n°726/2004/July 2007) a été élaborée par le CHMP et est disponible sur le site internet de l'EMA (www.ema.europa.eu).

Cette ligne directrice précise notamment :

- le champ d'application de la procédure (cf supra),
- l'initialisation d'un avis du CHMP et la portée de cet avis,
- les mesures de transparence que l'EMA met en œuvre.

Par ailleurs, il est rappelé que :

- la mise en œuvre d'un programme d'usage compassionnel reste de la compétence des Etats membres (EM),
- l'inclusion des patients dans des essais cliniques doit être favorisée avant d'envisager pour eux un usage compassionnel,
- l'avis du CHMP est donné soit lorsqu'un EM le demande, soit lorsque deux EM notifient un projet de programme d'usage compassionnel portant sur un même médicament, même si ces EM ne requièrent pas spécifiquement l'avis du CHMP.

III. MEDICAMENTS CONCERNES ET MODALITES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE ET DE RETROCESSION

3.1 Médicaments concernés

L'ATU permet l'utilisation, réalisée en dehors du cadre des essais cliniques, de spécialités pharmaceutiques sans AMM en France, qu'elles bénéficient ou non d'une AMM à l'étranger

Ne sont pas soumises à ATU :

- les poursuites de traitement en fin d'essai clinique qui doivent faire l'objet d'un amendement au protocole initial,
- l'utilisation d'un médicament ayant une AMM en France dans une indication autre que celle(s) prévue(s) dans son AMM : cette utilisation hors AMM relève de la responsabilité du prescripteur,
- l'utilisation d'un médicament ayant une AMM en France mais non commercialisé en France (autorisation d'importation éventuelle),
- l'utilisation d'une préparation hospitalière ou magistrale réalisée après déconditionnement d'une spécialité ne disposant pas d'AMM en France,
- les médicaments soumis à autorisation d'importation.

3.2 Modalités de prescription, de délivrance et de rétrocession

Les médicaments bénéficiant d'ATU ne sont pas disponibles en pharmacie d'officine et ne peuvent être dispensés que par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé publics ou privés (cf articles R.5121-72 et R.5121-73 du Code de la Santé Publique).

Le classement d'un médicament bénéficiant d'une ATU dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier implique, conformément à l'article R.5121-83 du Code de la santé publique, que sa prescription, sa dispensation ainsi que son administration soient effectuées au sein d'un établissement de santé.

Dans certains cas, la prescription peut être restreinte à certaines catégories de prescripteurs et être subordonnée à la réalisation d'examens périodiques pour le patient.

Lorsque le médicament bénéficiant d'une ATU n'est pas réservé à l'usage hospitalier, il est :

- . en cas d'ATU nominative, réputé rétrocéderable,
- . en cas d'ATU cohorte, inscrit sur la liste des médicaments rétrocéderables prévue par l'article L.5126-4 du Code de la santé publique.

En pratique, il peut être vendu au public par les pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé autorisées à la rétrocession.

IV. IDENTITE DU DEMANDEUR D'ATU

Les demandes d'ATU nominatives sont initiées par le médecin prescripteur et transmises par fax à l'Afssaps par le pharmacien d'établissement de santé. Ce médecin est le titulaire de l'ATU nominative.

Les demandes d'ATU de cohorte sont effectuées auprès de l'Afssaps par le titulaire des droits d'exploitation du médicament faisant l'objet de l'ATU de cohorte ou par son mandataire.

V. A QUI ADRESSER LES DEMANDES D'ATU ?

Les demandes d'ATU sont à adresser à :

Afssaps
Unité Autorisations Temporaires d'Utilisation
143-147, boulevard Anatole France
93285 SAINT-DENIS Cedex
FRANCE
Fax : (33) 1.55.87.36.12
Tel : (33) 1.55.87.36.11

Les demandes d'ATU nominatives sont adressées par fax par les PUI.

VI. ATU NOMINATIVES

6.1 Dossier de demandes d'ATU nominatives

Les demandes d'ATU nominatives sont effectuées à l'aide du formulaire Cerfa n° 10058 01 (annexe A) disponible sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr.

Elles comportent notamment des informations concernant le traitement prévu (nom du médicament, posologie, durée de traitement), le patient (initiales des nom et prénom, sexe, âge), l'indication exacte et la justification de la demande.

Ce formulaire doit être rempli, daté et signé par le médecin prescripteur et complété par le pharmacien d'établissement de santé. Leurs coordonnées respectives y sont indiquées précisément.

Dans le cas où toute l'information pertinente pour l'instruction de la demande ne peut être transcrite sur le formulaire Cerfa, un ou des documents séparés sont joints, en y indiquant les références de la demande (nom du prescripteur, initiales du patient, nom du médicament).

Lorsque des informations complémentaires sont requises par l'Afssaps, celles-ci sont adressées dans les meilleurs délais en y joignant si possible la copie du formulaire Cerfa de demande initiale.

6.2 Evaluation des demandes d'ATU nominatives et décisions de l'Afssaps

L'évaluation porte sur le médicament, sa qualité pharmaceutique, sa sécurité d'emploi et son efficacité dans l'indication revendiquée dans la demande d'ATU, ainsi que sur l'absence d'alternative thérapeutique. Chaque demande d'ATU nominative est instruite par l'Afssaps, assistée d'experts.

Pour ce faire, l'Afssaps s'appuie sur un dossier fourni à sa demande par le titulaire des droits d'exploitation du médicament pour lequel est demandée une ATU et comportant notamment :

- la copie du résumé des caractéristiques du produit (RCP) autorisé à l'étranger, le cas échéant;
- toute information disponible relative à la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité d'emploi (bibliographie, brochure pour l'investigateur, dossier du médicament expérimental, PSUR (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance) le cas échéant...);
- la liste des essais cliniques en cours et programmés en France et à l'étranger.

Le médecin prescripteur demandant une ATU peut également, à la demande de l'Afssaps, fournir une bibliographie justifiant sa demande d'ATU.

Les décisions de l'Afssaps sont les suivantes :

- octroi d'ATU : l'ATU accordée reprend notamment les informations suivantes : nom du médicament, coordonnées du prescripteur, initiales du patient, durée du traitement, coordonnées de la pharmacie d'établissement de santé.

L'ATU est adressée par fax au pharmacien qui en informe le prescripteur. Elle est accompagnée, le cas échéant, d'une copie du résumé des caractéristiques du produit approuvé à l'étranger ou d'une note d'information thérapeutique rédigée par l'Afssaps. Le prescripteur est informé par courrier de l'octroi de l'ATU ;

- refus d'ATU : l'ATU n'est pas accordée et ceci notamment pour les raisons suivantes :
 - . existence d'alternative thérapeutique ayant une AMM en France et disponible sur le marché,
 - . et/ou absence d'éléments convaincants suggérant un bénéfice pour le patient,
 - . et/ou utilisation demandée dans un objectif d'investigation
 - . et/ou inclusion possible dans un essai clinique en cours

Le refus est adressé par fax au pharmacien qui en informe le prescripteur et par courrier recommandé avec avis de réception au prescripteur. Cette décision peut faire l'objet d'un recours gracieux auprès du Directeur Général de l'Afssaps et/ou d'un recours contentieux auprès du tribunal administratif compétent, dans un délai de 2 mois à compter de la date de notification.

Les délais de réponse de l'Afssaps aux demandes d'ATU sont fonction d'une part de l'urgence thérapeutique et d'autre part du niveau de connaissance de l'Afssaps sur le médicament. Ainsi :

- lorsque le médicament a déjà été évalué par l'Afssaps, la décision est rapide, généralement de l'ordre de 24 à 48 heures.
- lorsque le médicament n'a jamais été évalué, le délai de réponse tient compte du délai de constitution du dossier et de son évaluation.

6.3 Procédure d'obtention du médicament en ATU nominative et importation des médicaments

L'ATU nominative tient lieu d'autorisation d'importation. Lorsque le produit n'est pas disponible en France, le pharmacien de l'établissement de santé l'importe lui-même ou par l'intermédiaire d'un établissement pharmaceutique. Il effectue alors la commande sur un bon de commande accompagné de l'ATU délivrée par l'Afssaps. Il lui revient ensuite de réceptionner le médicament et de le dispenser.

Afin d'optimiser les délais de délivrance des médicaments, il convient que les produits, pour lesquels les délais d'importation ou de commande peuvent être longs, puissent être disponibles au sein des pharmacies d'établissements de santé. La constitution de stocks de médicaments par ces pharmacies peut être autorisée par l'Afssaps pour répondre aux situations d'extrême urgence thérapeutique ou pour d'autres situations cliniques, de survenue fréquente au sein d'un même établissement.

Les demandes de constitution de stocks, dûment motivées, se font, auprès de l'unité ATU, sur papier à entête de la pharmacie et mentionnent notamment l'indication pour laquelle le produit sera utilisé.

Puis, la spécialité ne pourra être dispensée par la pharmacie qu'après avoir obtenu de l'Afssaps une ATU nominative pour un patient considéré, sauf cas particuliers où le médicament est destiné à être utilisé en situation d'extrême urgence clinique.

6.4 Durée de l'ATU nominative et poursuites de traitement

La durée de l'ATU nominative est précisée sur l'autorisation. Elle correspond à la durée du traitement et ne peut dépasser un an.

En cas de nécessité de prolongation du traitement, un renouvellement d'ATU est demandé à l'Afssaps. Cette demande se fait selon les mêmes modalités que la demande initiale en mentionnant la nature de la demande (renouvellement) et le numéro de l'ATU précédente ainsi que toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament justifiant la poursuite du traitement du patient.

6.5 Information des patients dans le cas d'ATU nominative

Le médecin prescripteur doit pouvoir justifier que préalablement à la mise en route du traitement, le patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée a reçu une information adaptée à sa situation sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques encourus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical du patient.

6.6 Rôle du médecin prescripteur dans le cas d'ATU nominative

Le médecin prescripteur:

- s'engage à informer ses patients (cf. 6.5) et si possible leur médecin traitant,
- assure une surveillance des patients traités,
- respecte les exigences de pharmacovigilance (cf. VIII),
- tient informé le pharmacien de son établissement de santé,
- répond à toute demande d'information émanant de l'Afssaps.

6.7 Information des médecins prescripteurs sur les médicaments en ATU nominative

L'Afssaps adresse au médecin prescripteur :

- un courrier lui faisant part de la décision d'octroi de l'ATU et pouvant, le cas échéant, contenir des informations de mises en garde, de précautions d'emploi et/ou d'effets indésirables,
- une copie du résumé des caractéristiques du produit (RCP) approuvé à l'étranger si disponible,
- ou le cas échéant, en l'absence de RCP disponible, une note d'information thérapeutique résumant les principales caractéristiques du médicament.

Lorsque l'entreprise exploitant le médicament en ATU souhaite adresser des informations aux prescripteurs sur le médicament, celles-ci sont en pratique préalablement relues par l'Afssaps.

6.8 Rôle du pharmacien d'établissement de santé dans le cas d'ATU nominative

Le pharmacien adresse la demande d'ATU nominative à l'unité ATU de l'Afssaps.
Le cas échéant, il recueille les compléments d'information demandés par l'Afssaps.

Il reçoit l'ATU, en informe le prescripteur et lui transmet, le cas échéant, une copie des courriers joints par l'Afssaps.

Il commande, importe le cas échéant, réceptionne et dispense le médicament et respecte les exigences de pharmacovigilance (cf. VIII).

6.9 Etiquetage du médicament dans le cadre d'ATU nominative

L'étiquetage comporte au moins la dénomination du médicament ou le cas échéant son nom de code, le numéro du lot de fabrication et la date de péremption.

6.10 Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

Dans certaines situations, l'Afssaps peut demander que les modalités d'utilisation du médicament en ATU nominative et de surveillance des patients soient, comme pour un médicament en ATU de cohorte, fixées par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. 7.2).

6.11 Rôle de l'entreprise exploitant le médicament en ATU nominative

L'entreprise exploitant le médicament en ATU nominative distribue le médicament à la pharmacie à usage intérieur ou à la structure autorisée, au vu de l'ATU délivrée par l'Afssaps.

En pratique, il ne diffuse d'information relative au médicament qu'après relecture de l'Afssaps. Le cas échéant, il met en place un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information élaboré en collaboration avec l'Afssaps ; dans ce cas, il établit un rapport de synthèse des données recueillies et le transmet à l'Afssaps dans les délais fixés. Il applique les dispositions de pharmacovigilance (cf. VIII).

6.12 Liste des médicaments en ATU nominative

La liste des médicaments pour lesquelles des ATU nominatives ont été délivrées sur une période donnée est disponible sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr.

VII. ATU DE COHORTE

7.1 Dossier de demande d'ATU de cohorte

Une demande d'ATU de cohorte peut être déposée :

- soit de façon simultanée à une demande d'AMM ;
- soit en amont d'un dépôt de demande d'AMM, sous réserve d'un engagement à un dépôt ultérieur d'une demande d'AMM.

Le dossier de demande comprend :

1. la demande d'ATU de cohorte réalisée sur le formulaire de demande conforme au modèle type prévu par arrêté du 6 juillet 2007 (cf. annexe D), qui comprend notamment :
 - les motifs de la demande au regard de l'article L.5121-12 du code de la santé publique,
 - l'engagement à déposer une demande d'AMM et la date envisagée de ce dépôt.

2. un dossier administratif :

- le cas échéant, la copie de la demande d'AMM,
- le projet de résumé des caractéristiques du produit (RCP), de notice d'information des patients et d'étiquetage rédigés en français,
- le projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations rédigé en français (cf modèle en annexe E),
- les titres et les objectifs des recherches biomédicales en cours avec leur état d'avancement et les recherches programmées dans la même pathologie en France ou à l'étranger, l'identité du ou des investigateurs principaux en France et la désignation du ou des lieux de recherche concernés,
- lorsque le médicament est autorisé à l'étranger : la copie de l'autorisation délivrée par l'autorité compétente concernée, la copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant, le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) ou document équivalent et la date prévue de soumission des PSURs suivants,
- le cas échéant, la désignation européenne de « médicament orphelin »,
- toute information sur une utilisation exceptionnelle et précoce à l'étranger (« utilisation compassionnelle » ou « expanded access program »...),
- la copie de(s) avis scientifique(s) délivré(s) par l'Afssaps, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou toute autorité compétente d'un Etat membre de la Communauté européenne ou de l'Espace économique européen, le cas échéant,
- le nombre estimé de patients en France concernés par la demande.

3. un dossier relatif au médicament :

Le dossier contient toutes les données pharmaceutiques et pharmaco-toxico-cliniques disponibles au moment de la demande (même si les études sont en cours).

Le format du dossier doit être le plus proche possible de celui requis pour les dossiers d'AMM :

- résumé du dossier comprenant les rapports d'experts si disponibles,
- données chimiques, biologiques, pharmaceutiques,
- données précliniques et pharmacologiques,
- données cliniques.

Le cas échéant, le dossier du médicament peut être présenté sous le format du dossier du médicament expérimental actualisé (cf. procédure d'autorisation d'essai clinique / IMPD (investigational medicinal product dossier)).

Le dossier, rédigé en français ou en anglais, doit être présenté sous forme de document papier relié (5 exemplaires) et sous format électronique (CD rom en 5 exemplaires ou mail sécurisé).

Le dossier, adressé à l'unité ATU, doit être déposé au bureau de la réception des demandes d'AMM de l'Afssaps après que l'unité ATU en ait été informée par téléphone, fax ou par courrier papier ou électronique (atu@afssaps.sante.fr).

L'Afssaps notifie au demandeur la date de réception du dossier et le numéro qui lui est attribué. Si le dossier n'est pas complet, elle lui notifie la liste des documents manquants. L'instruction ne débute que lorsque le dossier est recevable, c'est-à-dire complet.

7.2 Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

Il est élaboré par le titulaire des droits d'exploitation du médicament en étroite collaboration avec l'unité ATU de l'Afssaps.

Les objectifs de ce protocole sont :

- d'apporter aux prescripteurs toute information pertinente sur le médicament et son utilisation,
- d'organiser la surveillance des patients,
- de recueillir des informations relatives à l'utilisation réelle du médicament et à la pharmacovigilance, en vue de l'élaboration et de la transmission à l'Afssaps d'un rapport périodique de synthèse.

Ce protocole (cf. modèle en annexe E) comprend notamment :

- un rappel des principes généraux de l'ATU,
- le résumé des caractéristiques du produit du médicament en ATU de cohorte,
- les modalités pratiques d'utilisation, de prescription et de délivrance du médicament,
- les modalités d'information des patients (note d'information des patients),
- les modalités de surveillance des patients,

- les modalités de recueil par les prescripteurs (y compris des fiches de suivi) puis par le titulaire ou l'exploitant de l'ATU de cohorte, des informations relatives au suivi des patients (notamment les caractéristiques des patients traités, l'utilisation effective du médicament, les effets indésirables graves ou inattendus),
- les obligations/dispositions en matière de pharmacovigilance à mettre en oeuvre,
- les modalités d'établissement des rapports périodiques de synthèse par le titulaire de l'ATU,
- les modalités de diffusion du résumé de ces rapports périodiques de synthèse aux partenaires concernés.

7.3 Evaluation des demandes d'ATU de cohorte

Chaque demande d'ATU de cohorte fait l'objet d'un avis de la commission d'AMM de l'Afssaps. L'évaluation porte notamment sur la qualité pharmaceutique, la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament dans l'indication revendiquée, le projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, le projet de résumé des caractéristiques du produit, de notice d'information destinée au patient et d'étiquetage, les conditions de prescription et de délivrance ainsi que l'absence d'alternative thérapeutique disponible sur le marché français.

L'ATU de cohorte est accordée dans une indication précise qui doit être respectée. Elle est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit, de la notice d'information destinée au patient, de l'étiquetage ainsi que du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. L'Afssaps fixe la périodicité du rapport périodique de synthèse (cf. 7.9). Un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) peut, le cas échéant, être désigné par l'Afssaps, pour assurer le suivi national des effets indésirables liés au médicament.

7.4 Information des patients dans le cadre d'ATU de cohorte

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée doit être informé par le prescripteur :

- des modalités de mise à disposition exceptionnelle du médicament,
- des caractéristiques du médicament (notamment des bénéfices, risques, contraintes),
- des modalités de surveillance dont il fait l'objet.

Les patients sont également informés que le prescripteur recueillera des données concernant leur traitement et que ces données seront transmises au titulaire de l'ATU de cohorte et à l'Afssaps et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « informatique et libertés », le patient peut à tout moment user de son droit de rectification de ces informations.

Une note d'information, disponible dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, est remise au patient, son représentant légal, ou la personne de confiance qu'il a désignée, accompagnée d'explications orales du prescripteur. Une notice d'information destinée au patient est également disponible dans chaque boîte de médicament.

7.5 Rôle du médecin prescripteur dans le cadre d'ATU de cohorte

Le médecin prescripteur doit :

- informer les patients et si possible leur médecin traitant (cf. 7.4) ;
- informer le pharmacien de son établissement de santé du déroulement du traitement des patients par le médicament dans le cadre de l'ATU de cohorte ;
- respecter l'ensemble des conditions d'utilisation décrites dans le résumé des caractéristiques du produit et le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations ;
- assurer la surveillance des patients traités, le recueil et la transmission des informations recueillies au titulaire de l'ATU de cohorte selon les modalités décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations ;
- signaler tout arrêt de traitement et les raisons de cette interruption au pharmacien de l'établissement de santé concerné et au titulaire de l'ATU de cohorte ;
- respecter les modalités de déclaration des effets indésirables (cf. VIII).

7.6 Rôle du pharmacien d'établissement de santé dans le cadre d'ATU de cohorte

Le pharmacien de l'établissement de santé :

- prend connaissance et veille au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations ;
- s'assure qu'il détient toutes les informations relatives au traitement des patients par le médicament en ATU de cohorte dans son établissement ;
- commande, réceptionne, dispense le médicament et gère les stocks.

7.7 Procédures d'initiation de traitement et d'obtention des médicaments dans le cadre d'ATU de cohorte

Les médicaments en ATU de cohorte sont dispensés aux patients par les pharmacies des établissements de santé, en respectant les conditions de prescription et de délivrance fixées par l'ATU.

Les modalités d'obtention des médicaments sont décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Généralement, dans un premier temps, le médecin prescripteur et/ou le pharmacien contacte le titulaire de l'ATU de cohorte en vue d'obtenir un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Après avoir pris connaissance de ce protocole, le prescripteur adresse, via le pharmacien de son établissement, une fiche d'initiation de traitement au laboratoire titulaire de l'ATU de cohorte.

La demande d'initiation de traitement est validée par le laboratoire, conformément aux critères retenus dans l'ATU et le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations correspondant.

Une fois la demande validée, le laboratoire exploitant l'ATU honore la commande de médicaments émanant du pharmacien.

7.8 Rôle de l'entreprise exploitant le médicament en ATU de cohorte

L'entreprise exploitant le médicament en ATU de cohorte diffuse le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux prescripteurs et aux pharmaciens concernés, aux CRPV et aux Centres Antipoison. Il s'assure de sa mise en place, contrôle pour chaque patient le respect des critères d'inclusion définis dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations et dans le résumé des caractéristiques du produit.

Il recueille les données transmises par les prescripteurs et les pharmaciens, puis les analyse.

Il respecte les modalités de déclaration des effets indésirables (cf. VIII).

Il établit pour l'Afssaps un rapport périodique de synthèse comportant l'analyse de toutes les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf 7.9), puis diffuse aux prescripteurs, aux pharmaciens dispensateurs et à l'ensemble des CRPV et des Centres Antipoison un résumé de ce rapport, une fois validé par l'Afssaps.

7.9 Rapports périodiques de synthèse dans le cadre d'ATU de cohorte

Les rapports périodiques de synthèse (cf. modèle de rédaction, annexe F) sont adressés à l'Afssaps (3 exemplaires à l'unité ATU et 2 exemplaires à l'unité Pharmacovigilance) et au CRPV responsable du suivi national, le cas échéant, selon une périodicité fixée par l'Afssaps.

Ils contiennent un descriptif de l'ensemble des données collectées pendant la durée de l'ATU (données recueillies depuis le rapport précédent et données cumulées) dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations ainsi que toute nouvelle information pertinente sur le médicament depuis l'octroi de l'ATU de cohorte, particulièrement en termes de conditions réelles d'utilisation et de sécurité d'emploi.

Ces rapports comportent notamment :

- des données actualisées sur le statut du produit à l'étranger : demande d'AMM, AMM, désignation « médicament orphelin » le cas échéant,
- la description des modalités réelles d'utilisation du médicament dans le cadre de l'ATU (population, posologies, critères d'utilisation, associations médicamenteuses...) à partir de toutes les informations recueillies par les prescripteurs dans les fiches prévues à cet effet,
- une partie relative à la pharmacovigilance (cf. 8.2.2 et 8.2.3),
- le cas échéant, des données actualisées relatives aux essais cliniques.

Un résumé de ces rapports, une fois validé par l'Afssaps, est adressé par le titulaire de l'ATU aux prescripteurs et pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et des Centres Antipoison pour information, selon une fréquence fixée par l'Afssaps.

7.10 Importation des médicaments dans le cadre d'ATU de cohorte

L'ATU de cohorte vaut autorisation d'importation (cf. 2.3).

7.11 Etiquetage du médicament dans le cadre d'ATU de cohorte

L'étiquetage est conforme à l'annexe IIIA de la décision d'ATU de cohorte et comporte au moins les informations suivantes rédigées en français:

- la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code ;
- le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'exploitant ;
- le numéro du lot de fabrication ;
- la voie et, s'il y a lieu, le mode d'administration du médicament ;
- la composition en principe(s) actif(s) ;
- la date de péremption ;
- les précautions particulières de conservation du médicament ;
- les conditions de prescription et de délivrance.

7.12 Liste des médicaments en ATU de cohorte

La liste des médicaments disponibles dans le cadre d'une ATU de cohorte ainsi que le RCP et la notice d'information destinée au patient sont diffusés sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr

7.13 Durée de l'ATU de cohorte et renouvellement

L'ATU de cohorte est accordée pour une durée d'un an et peut être éventuellement renouvelée.

La demande de renouvellement, de préférence 2 mois avant l'échéance de l'ATU, fait l'objet d'un avis de la commission d'AMM. Le dossier de demande comporte :

- un formulaire spécifique de demande de renouvellement de l'ATU (cf. annexe G) mentionnant notamment la justification de la poursuite de l'ATU au regard des critères mentionnés à l'article L.5121-12 et le cas échéant, un renouvellement de l'engagement du titulaire à demander une AMM et la date prévue de ce dépôt,
- la copie de la demande d'AMM, le cas échéant,
- lorsque le médicament a été autorisé à l'étranger pendant la période précédente :
 - . la copie de cette autorisation délivrée par l'autorité compétente,
 - . la copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant,
 - . le dernier PSUR ou document équivalent,
- le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations prévu pour la période à venir, rédigé en français et, le cas échéant, faisant apparaître les modifications demandées et leur justification sur courrier joint,
- en cas de modifications souhaitées, les projets rédigés en français de :
 - . résumé des caractéristiques du produit,
 - . la notice d'information destinée au patient,
 - . l'étiquetage,
 - . et toute information justifiant les modifications demandées,
- recherches biomédicales :
 - . les titres et les objectifs des recherches biomédicales en cours et/ou programmées en France ou à l'étranger dans la même pathologie,
 - . pour ce qui concerne les recherches menées en France : l'identité du ou des investigateurs principaux en France, la désignation du ou des lieux de recherche concernés et l'état d'avancement de ces essais,
- la copie de la désignation « médicament orphelin », obtenue pendant la période précédente, le cas échéant,
- la copie de tout avis scientifique rendu au demandeur sur le médicament pendant la période précédente, par l'Afssaps, l'EMA ou toute autorité compétente d'un Etat membre de la Communauté européenne ou de l'Espace économique européen, le cas échéant,
- toute nouvelle information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce dans un autre pays,
- un dossier comprenant toute information nouvelle obtenue au cours de la période d'ATU précédente sur le médicament et les conséquences sur son utilisation,
- le dernier rapport périodique de synthèse élaboré pendant la période d'ATU précédente et une analyse concise de l'ensemble des rapports,
- un exemplaire des résumés des rapports périodiques de synthèse transmis par le titulaire de l'ATU aux personnes concernées, avec les dates de transmission.

L'Afssaps notifie au demandeur la date de réception du dossier et le numéro qui lui est attribué. Si le dossier n'est pas complet, elle lui notifie la liste des documents manquants. L'instruction ne débute que lorsque le dossier est recevable, c'est-à-dire complet.

VIII. PHARMACOVIGILANCE DES MEDICAMENTS EN ATU

8.1 Rôle des professionnels de santé

- Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

- Que déclarer ?

- les effets indésirables graves (attendus ou inattendus)
- les effets indésirables inattendus (graves ou non)

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...),
- tout effet jugé pertinent de déclarer.

Une surveillance ciblée de certains effets indésirables peut également être mise en place pour certains médicaments.

Aux termes de l'article R.5121-153 du Code de la santé publique, les différentes définitions sont les suivantes :

EFFET INDÉSIRABLE :

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE :

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU¹ :

Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

MESUSAGE :

Une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit.

ABUS :

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives

1 Pour déterminer le caractère attendu/inattendu d'un effet, il est pris comme référence :

Pour un médicament en ATU nominative :

. le RCP approuvé à l'étranger si le médicament est autorisé à l'étranger,

. en l'absence de RCP approuvé à l'étranger : la brochure investigateur ou la note d'information thérapeutique, le cas échéant (cf 6.7).

Pour un médicament en ATU de cohorte : le RCP de l'ATU de cohorte.

- Comment déclarer ?

ATU nominative :

La déclaration se fait à l'aide du formulaire Cerfa N° 10011*01 (annexe B) en précisant notamment la dénomination de la spécialité en ATU ainsi que le numéro de l'ATU attribué au patient. Ce formulaire est également disponible sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr rubrique ATU) ou auprès des CRPV. Un formulaire similaire peut être mis à disposition dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, le cas échéant.

ATU de cohorte :

La déclaration se fait préférentiellement à l'aide du formulaire de déclaration d'effets indésirables fourni dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, ou à l'aide du formulaire Cerfa N° 10011*01 (annexe B) en précisant notamment la dénomination de la spécialité en ATU ainsi que le numéro attribué au patient dans l'ATU.

- A qui déclarer ?

ATU nominative :

Les déclarations doivent être faites au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont dépend géographiquement le notificateur.

ATU de cohorte et ATU nominative soumise à un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations:

Le destinataire des déclarations d'effets indésirables graves ou des effets indésirables inattendus est précisé dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations : il s'agit le plus souvent du service de pharmacovigilance de l'entreprise exploitant le médicament en ATU.

- Quand déclarer ?

ATU nominative :

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus

ATU de cohorte et ATU nominative soumise à un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations:

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.

Au décours de chacune des visites prévues par le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, dans les autres situations.

8.2 Rôle de l'entreprise exploitant le médicament en ATU

8.2.1 Qui est le responsable de la pharmacovigilance du médicament en ATU ?

ATU nominative :

Lorsqu'il existe un établissement pharmaceutique en France qui importe le médicament en ATU, cet établissement pharmaceutique est tenu d'assurer la pharmacovigilance du médicament en ATU.

En revanche, lorsqu'il n'existe pas d'établissement pharmaceutique qui importe en France, c'est le pharmacien d'établissement de santé qui importe le médicament en ATU et le titulaire des droits d'exploitation du pays d'origine du médicament en ATU sera alors l'interlocuteur pour la pharmacovigilance.

ATU de cohorte :

Le titulaire de l'ATU de cohorte est tenu d'assurer la pharmacovigilance du médicament en ATU.

8.2.2. Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves

L'entreprise exploitant le médicament en ATU doit signaler à l'Afssaps sans délai et au plus tard dans les 15 jours qui suivent sa réception :

- tout effet indésirable grave survenu en France et susceptible d'être dû au médicament porté à sa connaissance par un professionnel de santé,
- tous les autres effets indésirables graves survenus en France et susceptibles d'être dus au médicament, dont il peut prendre connaissance, compte tenu notamment de l'existence de publications en faisant état ou de leur enregistrement dans des bases de données accessibles, ou qui ont fait l'objet d'une déclaration répondant aux critères fixés par les bonnes pratiques de pharmacovigilance (arrêté du 28 avril 2005 et paru au JO le 26 mai 2005),

- tout effet indésirable grave et inattendu survenu dans un pays tiers et susceptible d'être dû au médicament ayant été porté à sa connaissance.

La déclaration de tous les effets suscités est effectuée notamment par fax auprès de l'Unité de pharmacovigilance de l'Afssaps en utilisant de préférence le formulaire CIOMS- I A ("*Suspect adverse reaction report*") ainsi qu'au Centre Régional de Pharmacovigilance responsable du suivi national de pharmacovigilance du médicament bénéficiant de l'ATU, lorsqu'il a été désigné.

Les déclarations (rédigées en français ou en anglais) doivent comporter :

- . la mention du statut du produit en France au moment de l'effet (« ATU nominative » ou « ATU de cohorte »), quel que soit le pays de survenue de l'effet déclaré,
- . le caractère inattendu de l'effet ainsi que l'imputabilité pour les effets indésirables graves survenus en France.

8.2.3. Transmission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR)

L'entreprise exploitant le médicament en ATU doit transmettre au directeur général de l'Afssaps et au CRPV désigné le cas échéant, sous la forme d'un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR), les informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dûs au médicament bénéficiant de l'ATU qu'il a déclarés ou qui lui ont été signalés ainsi que toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi de ce médicament.

a) *ATU de cohorte et ATU nominative soumise à un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations :*

Le rapport périodique actualisé de pharmacovigilance relatif aux données recueillies dans le cadre de l'ATU est inclus dans le rapport périodique de synthèse d'ATU dont les modalités d'établissement et le délai de soumission sont fixées dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. 7.2, 7.9 et modèle en annexe F).

De plus, lorsque le médicament est autorisé à l'étranger, le PSUR international est également transmis à l'Afssaps pendant la période de mise à disposition du médicament dans le cadre de l'ATU.

b) *ATU nominative :*

Un rapport de synthèse des observations de pharmacovigilance survenues en France (cf. modèle, annexe F) est demandé de préférence annuellement ainsi que le PSUR international disponible, le cas échéant, pendant la période de mise à disposition du médicament en ATU nominative.

8.2.4 Cas particulier : médicament en ATU et demande parallèle d'autorisation de mise sur le marché

Pendant la période comprise entre le dépôt d'un dossier de demande d'AMM (quelle que soit la procédure d'enregistrement) et la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du médicament disponible au préalable en ATU, le demandeur de l'AMM doit s'assurer que toute information rendue disponible dans le cadre de l'ATU et ayant un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament est signalée à l'Afssaps ainsi que :

- aux autorités compétentes où une demande d'AMM pour le médicament est en cours d'évaluation (Etat membre de référence et Etats membres concernés), lorsqu'il s'agit d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée ;
- à l'EMA, au rapporteur et au co-rapporteur, lorsqu'il s'agit d'une procédure européenne centralisée d'enregistrement

(cf. *Réglementation des médicaments dans la communauté européenne*, volume 9-A-pharmacovigilance part I-5.2).

8.3 Rôle de l'Afssaps

L'Afssaps :

- reçoit les déclarations de pharmacovigilance et les rapports périodiques de synthèse,
- informe l'entreprise exploitant le médicament en ATU de tout effet indésirable grave susceptible d'être dû à ce médicament, qui lui a été déclaré ou notifié.

L'Afssaps peut demander l'ouverture d'une enquête officielle de pharmacovigilance ou un suivi de pharmacovigilance afin d'évaluer la sécurité d'emploi du médicament.

8.4 Rôle des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

ATU nominative :

Les CRPV sont chargés notamment :

- de recueillir et évaluer les informations relatives aux effets indésirables ou autres effets des médicaments bénéficiant d'une ATU nominative, communiquées entre autres par les professionnels de santé,
- de transmettre à l'Afssaps les informations sus-visées, et sans délai lorsqu'elles concernent des effets graves,
- de remplir une mission d'expertise en conduisant études et travaux sur demande de l'Afssaps.

ATU cohorte et ATU nominatives soumises à un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations :
Si besoin (article R.5121-155), un CRPV peut être nommé, par l'Afssaps, responsable du suivi national de la pharmacovigilance d'un médicament bénéficiant de l'ATU, en collaboration étroite avec l'entreprise exploitant ce médicament. Il est destinataire (*via* l'entreprise exploitant le médicament) d'une copie des effets indésirables graves adressés à l'Afssaps et des rapports périodiques de synthèse, qu'il aura à analyser.

IX. RETRAIT ET SUSPENSION D'ATU

L'ATU peut être suspendue ou retirée par le directeur général de l'Afssaps pour des motifs de santé publique ou si les conditions de l'article L.5121-12 du code de la santé publique ne sont plus remplies.

La décision de suspension est motivée et ne peut être prise pour une période supérieure à trois mois.

La décision de retrait est également motivée et ne peut intervenir qu'après que le titulaire de l'ATU ait été invité à fournir ses observations et, pour l'ATU de cohorte, après avis de la commission d'AMM.

X. AGREMENT AUX COLLECTIVITES DES MEDICAMENTS EN ATU

La circulaire NDGS/SD3A/DSS/DHOS/E2 n°2007-143 du 11 avril 2007 fixe les conditions dans lesquelles peuvent être fournis et pris en charge les médicaments faisant l'objet ou ayant fait l'objet d'ATU.

Les médicaments bénéficiant d'une ATU de cohorte sont agréés à l'usage des collectivités par arrêté interministériel, l'avis favorable à l'ATU rendu par la commission d'AMM valant proposition d'inscription. Par dérogation, la commission de la transparence n'est pas consultée sur cette inscription. Les médicaments soumis à ATU nominatives sont réputés agréés aux collectivités à compter de la date d'octroi de l'ATU.

Pendant la période entre l'obtention de l'ATU de cohorte et la publication de l'arrêté d'agrément aux collectivités à ce titre, les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé sont autorisées à se procurer les médicaments considérés dès l'octroi de cette ATU par l'Afssaps. Les pharmacies sont autorisées à se procurer les médicaments avec ATU nominatives pendant toute la durée de ces ATU.

Pour les médicaments qui bénéficient d'une ATU de cohorte ou d'ATU nominatives, l'agrément accordé au titre de l'ATU conserve sa validité jusqu'à ce qu'une décision soit prise concernant la demande d'agrément au titre de l'AMM. Cette dernière doit être déposée dans les 30 jours qui suivent la notification de l'AMM au titulaire.

XI. PASSAGE DE L'ATU A L'AMM

L'article R.5121-76 du code de la santé publique prévoit que lorsqu'un médicament qui bénéficie d'une ATU obtient une AMM, le directeur général de l'Afssaps fixe la date à laquelle l'ATU de cohorte cesse de produire ses effets ou la date à laquelle cesse la délivrance d'ATU nominatives, en fonction de la date de notification de l'AMM et du délai nécessaire à la mise à disposition du médicament conformément à son AMM.

Cette date dépend essentiellement du délai nécessaire à la mise en conformité de la notice et de l'étiquetage avec l'AMM.

Cette date est fixée en concertation avec le titulaire de l'AMM et fait l'objet d'une notification de l'Afssaps au titulaire de l'AMM avec communication aux ministres chargés respectivement de la santé et de la sécurité sociale.

Elle ne tient, en aucun cas, compte des délais nécessaires à la publication de l'arrêté d'agrément aux collectivités pris au titre de l'AMM ou de l'inscription du médicament sur la liste des médicaments remboursables.

Ce délai doit être le plus court possible et ne devrait pas excéder trois mois. Ainsi, convient –il que le titulaire de l'ATU se rapproche de l'Unité ATU et du service chargé des affaires réglementaires de l'Afssaps le plus précocément possible, c'est-à-dire dès l'avis favorable pour l'AMM émis par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) ou la commission d'AMM, et sans attendre la notification de l'AMM.

Pendant cette période :

- les indications de l'ATU de cohorte restent applicables. S'agissant des ATU nominatives, les autorisations accordées avant la date de fin des ATU conservent leur validité jusqu'à leur terme.
- l'ATU de cohorte ainsi que l'agrément à l'usage des collectivités et divers services publics accordé au titre de l'ATU de cohorte restent en vigueur.
- les ATU nominatives en cours restent en vigueur ainsi que la réputation d'agrément aux collectivités dont elles ont bénéficié. L'AFSSAPS peut poursuivre l'octroi d'ATU nominatives pour de nouveaux patients.

XII. PUBLICITE

Un médicament soumis à ATU ne peut pas faire l'objet de publicité, conformément à l'article L.5122-3 du Code de la santé publique. Néanmoins, compte-tenu de la spécificité des médicaments en ATU, une information des utilisateurs établie en liaison avec l'Afssaps peut être nécessaire. Dans ce cas, celle-ci est en pratique préalablement adressée pour relecture par l'Afssaps (Unité ATU) avant diffusion.

XIII. INFORMATIONS DISPONIBLES SUR LE SITE INTERNET DE L'AFSSAPS

En plus du présent avis aux demandeurs et de la réglementation particulière aux ATU, les informations suivantes sont également disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr, rubrique ATU) :

- liste des spécialités faisant l'objet d'une ATU de cohorte en cours avec le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice destinée au patient correspondants,
- liste des spécialités ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis 1994,
- liste des spécialités ayant fait l'objet d'ATU nominatives sur une période donnée,
- liste des préparations hospitalières pouvant être remplacées par des spécialités disponibles dans le cadre d'une AMM ou ATU,
- formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative d'un médicament,
- formulaire Cerfa de déclaration d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150,
- formulaire de demande d'ATU cohorte,
- formulaire de demande de renouvellement d'ATU cohorte.

XIV. FINANCEMENT

L'article L.162-16-5-1 du code de la sécurité sociale précise que :

- Le laboratoire titulaire des droits d'exploitation d'un médicament bénéficiant d'une ATU, déclare au comité économique des produits de santé (CEPS) le montant de l'indemnité maximale qu'il réclame aux établissements de santé pour le produit. En l'absence de laboratoire exploitant, toute pharmacie à usage intérieur intéressée à l'achat de ce médicament déclare au comité le montant de l'indemnité qui lui est réclamée pour acquérir le produit, si cette indemnité n'a pas déjà fait l'objet d'une déclaration au comité. Le comité rend publiques ces déclarations.
- Le laboratoire exploitant la spécialité ou, à défaut, les pharmacies à usage intérieur qui se sont procuré ce produit informent annuellement le comité économique du chiffre d'affaires correspondant à ces spécialités ainsi que du nombre d'unités fournies ou reçues.
- Si le prix ou le tarif de remboursement fixé ultérieurement par le CEPS pour le médicament lors de son inscription au remboursement au titre d'une autorisation de mise sur le marché est inférieur au montant de l'indemnité déclarée au comité, ce dernier demande au laboratoire de reverser à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale, sous forme de remise, tout ou partie de la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé sur la base de l'indemnité et celui qui aurait résulté de la valorisation des unités vendues au prix ou au tarif de remboursement fixé par le comité. Le produit de cette remise est affecté aux régimes d'assurance maladie selon les règles prévues à l'article L.138-8.

ANNEXES

ANNEXE A

« Formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative d'un médicament »

<http://www.sante.gouv.fr/cerfa/autotemp/atu.pdf>

ANNEXE B

« Formulaire Cerfa de déclaration d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 »

<http://www.sante.gouv.fr/cerfa/efindes/abvitot.pdf>

ANNEXE C

« Rôle des divers intervenants »

| | ATU nominative | ATU de cohorte |
|--|---|--|
| Prescripteur | <p>La demande est sous sa responsabilité. Il fournit à l'Afssaps une demande d'ATU circonstanciée sur fiche Cerfa de préférence, en motivant sa demande. Il fait transiter sa demande par un pharmacien d'établissement de santé qui l'envoie à l'Afssaps. Le médicament ne peut être utilisé qu'après avoir obtenu l'ATU de l'Afssaps.</p> <p>Il informe le patient et, si possible, son médecin traitant du statut du médicament et leur donne toute information disponible sur ce médicament.</p> <p>Il notifie les effets indésirables graves ou inattendus au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement.</p> <p>Il doit tenir l'Afssaps informée de l'efficacité/sécurité d'emploi du médicament au terme du traitement s'il souhaite le renouvellement de l'ATU.</p> <p>Le cas échéant, il respecte le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations : critères de prescription, modalités de surveillance et d'information des patients ; recueil de données ; modalités de pharmacovigilance.</p> | <p>Il respecte le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations : critères de prescription, modalités de surveillance et d'information des patients ; recueil de données ; modalités de pharmacovigilance.</p> |
| Pharmacien d'établissement de santé | <p>Il co-signe la demande d'ATU et l'adresse à l'Afssaps.</p> <p>Il reçoit l'ATU et en informe le prescripteur.</p> <p>Il commande, importe le cas échéant, réceptionne et dispense le médicament après avoir obtenu l'ATU.</p> <p>Il gère les stocks.</p> <p>Il notifie les effets indésirables graves ou inattendus au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement.</p> | <p>Il prend connaissance et respecte le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations et les modalités de pharmacovigilance.</p> <p>Il s'assure de détenir les informations relatives au déroulement du traitement des patients de son établissement.</p> <p>Il commande, réceptionne et dispense le médicament et gère les stocks.</p> |
| Titulaire des droits d'exploitation du médicament | <p>Il distribue au vu de l'ATU délivrée par l'Afssaps le médicament à une pharmacie d'établissement de santé ou à une structure autorisée.</p> <p>Il transmet un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance à l'Afssaps. Lorsqu'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations est mis en place, il transmet à l'Afssaps et au CRPV responsable le cas échéant, les rapports périodiques de synthèse.</p> <p>Il doit soumettre à l'Afssaps, pour relecture, toute information relative au médicament, avant diffusion.</p> <p>Il déclare au CEPS le prix du médicament en ATU.</p> | <p>Il diffuse le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.</p> <p>Il distribue le médicament à une pharmacie d'établissement de santé ou à une structure autorisée.</p> <p>Il contrôle le respect du protocole par les utilisateurs.</p> <p>Il recueille et analyse les informations transmises par les prescripteurs notamment les effets indésirables.</p> <p>Il respecte les modalités de déclaration de pharmacovigilance.</p> <p>Il transmet à l'Afssaps et au CRPV responsable, le cas échéant, les rapports périodiques de synthèse.</p> <p>Il diffuse aux prescripteurs, aux pharmaciens concernés, aux CRPV et aux centres antipoison un résumé de ces rapports une fois validé par l'Afssaps.</p> <p>Il doit soumettre à l'Afssaps, pour relecture, toute information relative au médicament, avant diffusion.</p> <p>Il déclare au CEPS le prix du médicament en ATU.</p> |

ANNEXE D
FORMULAIRE DE DEMANDE
d'ATU de cohorte

MEDICAMENT

• **Nom du médicament :**

- **Dosage:**

- **Forme pharmaceutique (a) :**

- **Substance(s) active(s) :**

• **Indication revendiquée :**

- **Code ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)**

DEMANDEUR

- **Entreprise exploitant le médicament**
(nom, adresse)

- **Personne responsable pour tout contact :**
(nom, adresse, téléphone, fax, adresse électronique)

Signature

A

Date

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

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

1.2 Contient une nouvelle substance active indiquée dans le traitement :

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

1.3 Est désigné comme médicament orphelin en application du règlement (CE) N°141/2000 du Parlement européen en et du Conseil du 16 décembre 1999 :

oui Date de désignation :

Indication :

non Une demande de désignation est envisagée

oui non

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

oui non

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

oui non

Justification :

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

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

2.1 Il s'agit d'un médicament destiné :

- a) au traitement oui non
à la prévention oui non
au diagnostic oui non
b) d'une maladie grave oui non
d'une maladie rare oui non

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

Justification :

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

Justification :

3. Renseignements administratifs :

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

oui

Date de soumission à l'Afssaps^b ou à l'Agence européenne des médicaments^b :

Nom du médicament :

non

Le titulaire s'engage à déposer une demande d'AMM^c : oui non

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

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

Signature :

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

oui

(Fournir la liste des recherches biomédicales)

non

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

oui

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

| Pays | Nom des médicaments | Date de l'AMM |
|------|---------------------|---------------|
| | | |

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

non

^b Remplir la case appropriée

^c l'article L.5121-12 a) du code de la santé publique précise qu'une ATU de cohorte ne peut être octroyée que si une demande d'AMM a été déposée ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé. En l'absence de cet engagement, la demande d'ATU de cohorte n'est pas recevable.

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

oui

Pays :

Indication :

Statut de l'utilisation :

non

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

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

4 . Liste des documents / informations à joindre

Oui

Non

4.1 Copie de la demande d'AMM, le cas échéant

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,

4.2.2. copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant,

4.2.3. dernier PSUR ou document équivalent

4.3 Projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations rédigé en français

4.4 Les projets, rédigés en français

4.4.1. du résumé des caractéristiques du produit

4.4.2. de la notice d'information des patients

4.4.3. de l'étiquetage

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,

4.5.2. pour ce qui concerne les recherches menées en France : identité du ou des investigateurs principaux, désignation du ou des lieux de recherche et état d'avancement des recherches.

4.6 Copie de la désignation comme médicament orphelin, le cas échéant

4.7 Copie de tout avis scientifique relatif au médicament, adressé au demandeur par l'Afssaps, 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,

4.8 Toute information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce (pré-AMM) dans un autre pays

4.9 Dossier relatif au médicament

a) dossier d'AMM

ou

b) dossier du médicament expérimental actualisé

en 5 exemplaires papiers

et sous format électronique

DEMANDE INITIALE D'ATU DE COHORTE ACCUSE DE RECEVABILITE

I. PARTIE A COMPLETER PAR LE DEMANDEUR

• **Demandeur :**

- **Entreprise exploitant le médicament :**
(nom, adresse)

- **Personne responsable pour tout contact :**
(nom, adresse, téléphone, fax, adresse électronique)

II. PARTIE A COMPLETER PAR L'AFSSAPS

Date de réception de la demande

Date de réception des éléments complémentaires demandés

Personne chargée du dossier à l'Afssaps

| | | |
|------------------------|--|---|
| Nom : | | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques Département de l'Évaluation des médicaments à Statut Particulier et des Essais Cliniques Unité ATU 143 / 147, Boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex France |
| Adresse électronique : | | |
| Téléphone : | | |
| Fax : | | |

Recevabilité

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

Éléments à prendre en compte par le demandeur

| | | |
|--------------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> | PIECES MANQUANTES ^[1] | |
| <input type="checkbox"/> | COMMENTAIRES DE L'AFSSAPS ^[1] | |

Numéro attribué au dossier :

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

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

III. PIÈCES MANQUANTES

| | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | 1. Formulaire de demande d'ATU cohorte |
| <input type="checkbox"/> | 2. Copie de la demande d'AMM |
| | 3. Lorsque le médicament est autorisé à l'étranger : |
| <input type="checkbox"/> | 3.1. la copie de l'autorisation ou des autorisations délivrées par l'autorité compétente |
| <input type="checkbox"/> | 3.2. la copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant |
| <input type="checkbox"/> | 3.3. le dernier PSUR ou document équivalent |
| <input type="checkbox"/> | 4. Le projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations rédigé en français |
| | 5. Les projets, pour l'ATU, rédigés en français, de : |
| <input type="checkbox"/> | 5.1. résumé des caractéristiques du produit |
| <input type="checkbox"/> | 5.2. notice d'information destinée au patient |
| <input type="checkbox"/> | 5.3. étiquetage |
| | 6. Recherches biomédicales |
| <input type="checkbox"/> | 6.1. Les titres et les objectifs des recherches en cours et/ou programmées en France ou à l'étranger dans la même pathologie |
| <input type="checkbox"/> | 6.2. pour ce qui concerne les recherches menées en France : identité du ou des investigateurs principaux en France, désignation du ou des lieux de recherche concernés et état d'avancement des recherches |
| <input type="checkbox"/> | 7. La copie de la désignation « médicament orphelin », |
| <input type="checkbox"/> | 8. La copie de tout avis scientifique relatif au médicament adressé par l'Afssaps, l'EMA ou toute autorité compétente d'un autre Etat partie à l'Accord sur l'espace économique européen, |
| <input type="checkbox"/> | 9. Toute information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce (pré-AMM) dans un autre pays |
| <input type="checkbox"/> | 10. Le dossier relatif au médicament |
| <input type="checkbox"/> | 10.1. dossier d'AMM |
| <input type="checkbox"/> | ou 10.2. dossier du médicament expérimental actualisé |
| <input type="checkbox"/> | 10.3. Nombres d'exemplaires papier supplémentaires à soumettre : |
| <input type="checkbox"/> | 10.4. Nombres d'exemplaires de CD Rom supplémentaires à soumettre : |
| <input type="checkbox"/> | 11. Autres pièces (voir ci-dessous) |
| | |

IV. COMMENTAIRES DE L'AFSSAPS, LE CAS ECHEANT

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

ANNEXE E

**Modèle de protocole d'utilisation thérapeutique
et de recueil d'informations**

**NOM, dosage, forme pharmaceutique
(Dénomination Commune Internationale)**

**Autorisation temporaire d'utilisation
dite de cohorte**

Novembre 2007

| | |
|--|--|
| <p>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques Département de l'Evaluation des Médicaments à Statut Particulier et des Essais Cliniques</p> <p>Unité ATU 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>tel : 33 (0)1 55 87 36 11 fax: 33 (0)1 55 87 36 12 mail : atu@afssaps.sante.fr</p> | <p>Coordonnées du titulaire des droits d'exploitation</p> |
|--|--|

1. INTRODUCTION

1. Le médicament

Après avis de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a accordé, le xx/xx/xxxx, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 a) du Code de la santé publique] à l'*entreprise exploitant le médicament Y* pour *médicament (nom, DCI, dosage, forme pharmaceutique)*.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposée le..... / sera déposée le auprès de ..

1.1.1 Généralités

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

L'ATU dite "de cohorte" a pour objectif de mettre à disposition des patients un médicament avant l'obtention d'une AMM, lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament.

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

1.1.2 Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations

médicament ne bénéficiant pas encore d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi l'ATU de *médicament* est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'Afssaps en concertation avec le titulaire de l'ATU.

Ce protocole apporte toute information pertinente sur l'utilisation de *médicament* afin d'assurer son bon usage ; il définit les critères d'utilisation et de dispensation du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il permet, en outre, le recueil par *l'entreprise exploitant le médicament* des informations fournies par les médecins et pharmaciens concernés sur les modalités réelles d'utilisation, ces informations étant régulièrement rapportées à l'Afssaps.

En effet, *l'entreprise exploitant le médicament* a l'obligation de remettre à l'Afssaps, tous les, un rapport périodique de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies, notamment :

- la description des modalités réelles d'utilisation du médicament dans le cadre de l'ATU (répartition géographique des demandes, caractéristiques des patients traités, posologies, associations médicamenteuses...)
- une partie relative à la pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile à l'évaluation des données de sécurité du médicament recueillies pendant cette période et cumulées.

Un résumé de ce rapport, une fois validé par l'Afssaps, est transmis tous les par *l'entreprise exploitant le médicament* aux prescripteurs et aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et des centres anti-poison.

Ainsi, le présent protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations comprend :

- les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. chapitre 2) ;
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament (cf. chapitre 3) ;
- les modalités pratiques d'utilisation, de prescription et de délivrance du médicament et de suivi des patients (cf. chapitre 4) ;
- les modalités de recueil d'informations (cf. chapitres 4 et 5) ;
- les obligations/dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. chapitre 5) ;
- les modalités d'établissement et de diffusion des rapports périodiques de synthèse,
- les modalités de diffusion du résumé de ces rapports.

Un exemplaire de ce protocole est remis à chacun des médecins prescripteurs du médicament qui en fait la demande, aux pharmaciens d'établissement de santé dispensateurs du produit, ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux centres anti-poison.

2. ASPECTS RÉGLEMENTAIRES

2.1 Information des patients

Préalablement à l'instauration d'un traitement par le *médicament*, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle. Une note d'information (*Appendice B*) lui sera remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension.

Le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée), devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients.

2.2 Information des médecins prescripteurs et des pharmaciens d'établissement de santé

Un exemplaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations est remis par *l'entreprise exploitant le médicament* aux médecins prescripteurs du médicament et aux pharmaciens d'établissement de santé concernés.

2.3 Information des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et des centres anti-poison

Un exemplaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations est remis par *l'entreprise exploitant le médicament* à l'ensemble des CRPV et des centres anti-poison avant toute initiation de traitement dans l'ATU.

3. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du *médicament* dans le cadre de l'ATU de cohorte est joint en Appendice A. Il fixe les règles d'utilisation du médicament.

Le RCP ainsi que la notice d'information destinée aux patients sont également disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr

4. MODALITÉS PRATIQUES D'UTILISATION, DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit notamment indications et contre-indications, ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

4.1 Indication / Contre-indications / conditions de prescription et de délivrance

Indication : (à mentionner)

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (Appendice A).

médicament est classé dans la catégorie des médicaments *soumis à prescription hospitalière/réservé à l'usage hospitalier*. En conséquence, seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

4.2 Rôle du médecin prescripteur

4.2.1 Formalités avant tout traitement

Tout prescripteur exerçant en établissement de santé public ou privé souhaitant prescrire *médicament* dans le cadre de cette ATU doit faire une demande écrite de Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations à l'aide de la fiche de demande correspondante (cf. Appendice C), à :

coordonnées de *l'entreprise exploitant le médicament*

Tel :

Fax :

e-mail :

L'entreprise exploitant le médicament adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement, le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations comprenant notamment :

- Une note d'information à remettre au patient au début du traitement (Appendice B) ;
- Les fiches de suivi médical (Appendice D) ;
 - Fiche de demande d'accès au traitement
 - Fiche de début de traitement
 - Fiches des visites de suivi
 - Fiche d'arrêt de traitement
 - Fiches de déclaration d'effets indésirables
 - Fiche de signalement de grossesse
- Des enveloppes T pré-imprimées pour toute correspondance avec l'entreprise exploitant le médicament, si nécessaire.

4.2.2 Demande d'accès au traitement par médicament

Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement par *médicament* pour un patient donné, il doit:

- prendre connaissance du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations,
- vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
- vérifier l'absence de contre-indication,
- compléter la fiche de demande d'accès au traitement par *médicament* et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à l'entreprise exploitant le médicament.

Après avoir pris connaissance de la demande, l'entreprise exploitant le médicament envoie, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement par *médicament* avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte et, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte (non respect des critères de l'ATU).

4.2.3. Calendrier des visites

Le calendrier des visites de suivi des patients est établi comme suit:

| Visites | Visite Jo d'initiation | Visite de suivi | Visite de suivi | Visite de suivi | Visite de suivi |
|---------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.2.4 Visite J0 : initiation de traitement

Au cours de cette visite, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une contre-indication au traitement par *médicament* depuis la demande d'inclusion,
- remet la note d'information au patient avant toute prescription de médicament (Appendice B). Une notice d'information est par ailleurs fournie dans chaque conditionnement de médicament,
- explique le traitement par *médicament* au patient, ses effets indésirables attendus et la nécessité de se conformer à la posologie recommandée, et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- informe si possible le médecin traitant du patient sur le traitement par *médicament*,
- établit une ordonnance de *médicament*,
- remplit une fiche d'initiation de traitement (Appendice D) et la transmet au pharmacien de l'établissement qui l'envoie à l'entreprise exploitant le médicament.

4.2.5 Visites de suivi de traitement

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement par *médicament* ou d'effets indésirables,
- établit une ordonnance de *médicament*,
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Appendice D),
- remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Appendice D), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Appendice D), le cas échéant,
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Appendice D), le cas échéant.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à l'entreprise exploitant le médicament.

4.2.6 Visite d'arrêt de traitement

Tout arrêt de traitement par *médicament* est signalé dans la fiche d'arrêt de traitement (Appendice D). La raison de l'arrêt est précisée; si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie. Ces fiches sont transmises sans délai au pharmacien de l'établissement qui les envoie à *l'entreprise exploitant le médicament*.

4.3 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Dans chaque établissement de santé public ou privé où un médecin prescripteur demande le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations correspondant au *médicament* (cf 4.2.1), le pharmacien d'établissement reçoit les éléments suivants :

- le présent Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations,
- des bordereaux de commande de *médicament* à adresser à *l'entreprise exploitant le médicament* (Appendice E),
- des enveloppes T pré-imprimées pour correspondance avec *l'entreprise exploitant le médicament*, si nécessaire,
- une fiche de déclaration d'effets indésirables lui permettant de déclarer à *l'entreprise exploitant le médicament*, le cas échéant, tout effet indésirable qui lui serait rapporté par un patient au cours d'une dispensation de médicament.

Le pharmacien envoie systématiquement à *l'entreprise exploitant le médicament* la fiche d'initiation de traitement ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient à l'adresse suivante :

coordonnées de *l'entreprise exploitant le médicament*

Tel :

Fax :

e-mail :

Après avoir reçu de *l'entreprise exploitant le médicament* l'avis favorable d'initiation de traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le *médicament*.

Le pharmacien assure une dispensation mensuelle de *médicament* sur prescription du médecin.

Les demandes de *médicament* et la gestion des stocks du produit sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement.

4.4 Rôle de l'entreprise exploitant le médicament

L'entreprise exploitant le médicament transmet les Protocoles d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations aux prescripteurs qui en font la demande et aux pharmaciens d'établissement correspondants, ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et des centres anti-poison.

Elle réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par *médicament* dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Elle s'assure que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et contre-indications).

Elle adresse, par fax, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, la date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient.

En cas de refus, celui ci, est adressé au médecin et au pharmacien. Une demande d'ATU nominative peut alors être formulée pour ce patient à l'Afssaps (cf. chapitre 6).

Elle honore les commandes de *médicament* émanant du pharmacien pour les patients pouvant être inclus dans l'ATU de cohorte dès réception de celles-ci.

Elle collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance (cf. paragraphe 5). Elle coopère avec le CRPV responsable du suivi national, le cas échéant.

Elle analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse tous les ... mois à l'Afssaps.

Elle rédige un résumé de ces rapports, et le diffuse, après validation par l'Afssaps, aux prescripteurs et aux pharmaciens concernés, ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et des centres antipoison pour information.

5. PHARMACOVIGILANCE

5.1 Rôle des professionnels de santé

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

Que déclarer ?

- les effets indésirables graves (attendus ou inattendus)
- les effets indésirables inattendus (graves ou non)

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...),
- tout effet jugé pertinent de déclarer.

Une surveillance ciblée de certains effets indésirables peut également être mise en place pour certains médicaments.

Aux termes de l'article R.5121-153 du Code de la santé publique, les différentes définitions sont les suivantes :

EFFET INDÉSIRABLE :

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE :

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU² :

Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

MESUSAGE :

Une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit.

ABUS :

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives

Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de déclaration d'effets indésirables fourni en Appendice D en précisant toujours le numéro du patient attribué dans l'ATU.

En cas d'arrêt de traitement, remplir la fiche d'arrêt de traitement.

En cas de grossesse, remplir la fiche de signalement de grossesse.

2 Pour déterminer le caractère attendu/inattendu d'un effet, il est pris comme référence :

Pour un médicament en ATU nominative :

. le RCP approuvé à l'étranger si le médicament est autorisé à l'étranger,

. en l'absence de RCP approuvé à l'étranger : la brochure investigateur ou la note d'information thérapeutique, le cas échéant (cf 6.7 de l'avis).

Pour un médicament en ATU de cohorte : le RCP de l'ATU de cohorte.

A qui déclarer ?

Déclarer à la personne en charge de la pharmacovigilance de *l'entreprise exploitant le médicament*

| |
|---|
| coordonnées de <i>l'entreprise exploitant le médicament</i> Service de pharmacovigilance Tel : Fax e-mail : |
|---|

Quand déclarer ?

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.

Au décours de chacune des visites prévues par le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations, dans les autres situations.

5.2 Rôle de l'entreprise exploitant le médicament

Elle collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par le prescripteur et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

5.2.1 Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont l'entreprise exploitant le médicament a connaissance

L'*entreprise exploitant le médicament* a l'obligation de transmettre immédiatement (au plus tard dans les 15 jours calendaires après sa date de réception) :

- tous les effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) survenus en France dont il a eu connaissance (à l'Afssaps et copie au CRPV désigné responsable de suivi par l'Afssaps, le cas échéant)
- ainsi que tout effet indésirable grave et inattendu survenu dans un pays hors Union Européenne ayant été porté à sa connaissance.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice / risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), l'*entreprise exploitant le médicament* contacte l'Afssaps sans délai et lui transmet tout document utile (unité ATU, unité de pharmacovigilance et unité essais cliniques de médicaments, le cas échéant).

5.2.2. Transmission des rapports périodiques de synthèse

L'*entreprise exploitant le médicament* établit selon une périodicité de mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation du médicament et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de *médicament*.

Après validation par l'Afssaps, l'*entreprise exploitant le médicament* transmet tous les un résumé de ce rapport aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement concernés, ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et des centres anti-poison.

5.3 Rôle de l'Afssaps

L'Afssaps prend connaissance des informations qui lui sont transmises par l'*entreprise exploitant le médicament* ainsi que par le CRPV responsable du suivi national de médicament et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du *médicament*. L'Afssaps informe l'*entreprise exploitant le médicament* de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement au plus tard dans un délai de 15 jours à compter de la déclaration. Par ailleurs, l'Afssaps valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par l'*entreprise exploitant le médicament* avant sa diffusion.

5.4 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec *médicament*.

Il est destinataire (via *l'entreprise exploitant le médicament*) des effets indésirables graves, des rapports périodiques de synthèse et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces informations.

6. ATU NOMINATIVES

Dans le cas d'un patient ne pouvant être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte, le prescripteur hospitalier peut, par l'intermédiaire du pharmacien d'établissement de santé, faire une demande d'ATU nominative auprès de l'AFSSAPS.

Le médecin hospitalier remplit le formulaire Cerfa (n°10058 01) « demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative d'un médicament » en justifiant la demande et en précisant l'anamnèse et les traitements déjà utilisés. Cette demande est accompagnée de la fiche de demande initiale d'accès au traitement par *médicament* dans le cadre de l'ATU de cohorte et du refus correspondant.

Le pharmacien remplit la partie qui lui est réservée sur le formulaire Cerfa et le transmet par fax à :

| |
|--|
| <p>AFSSAPS Autorisations temporaires d'utilisation 143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis cedex Tel : 33(0) 1 55 87 36 11 Fax : 33(0) 1 55 87 36 12</p> |
|--|

7. APPENDICES

Appendice A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l' ATU de cohorte

Appendice B : Note d'information destinée au patient

Appendice C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

Appendice D : Fiches de suivi médical

- Fiche de demande d'accès au traitement
- Fiche d'initiation de traitement
- Fiches des visites de suivi du patient
- Fiche d'arrêt de traitement
- Fiche de déclaration d'effet indésirable
- Fiche de signalement de grossesse

Appendice E : Bordereau de commande de *médicament*

Appendice F : Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition du médicament et de suivi des patients

Appendice A

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Appendice B
Note d'information destinée au patient

Date

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription de *médicament*

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATU)

Médicament, dosage, forme pharmaceutique

(DCI)

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter en toute connaissance de cause le traitement par *médicament* qui vous est proposé par votre médecin. Il est **indispensable que vous lisiez également attentivement la notice** jointe à chaque boîte de *médicament*, notice dont le texte est reproduit ci-après. Celui-ci est également disponible sur le site Internet de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) : www.afssaps.sante.fr.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

Le *médicament* est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Afssaps le **./././.**, dispositif qui permet sa mise à disposition précoce en France, avant son autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité du *médicament* dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Afssaps portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi du *médicament* lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à [l'entreprise exploitant le médicament](#) et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du *médicament* avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de **...**, le cas échéant.

Conformément à la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui.

Votre décision d'accepter un traitement par le *médicament* est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

[Texte de la notice]

Appendice C

Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

Appendice D

FICHES DE SUIVI MEDICAL

- Fiche de demande d'accès au traitement dans l'ATU
- Fiche d'initiation de traitement
- Fiches des visites de suivi de traitement
- Fiche d'arrêt de traitement
- Fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. modèle joint)
- Fiche de signalement de grossesse

Tout document utile peut être joint (comptes-rendus, résultats d'examens complémentaires)

≡ **Si arrêt du** [®], **préciser :**
 posologie au moment de l'arrêt (mg/j) : -----
 disparition de l'effet indésirable : non oui
 Si oui, préciser le délai de disparition, le traitement correcteur éventuel : -----
 ≡ **Si réintroduction du** [®], **préciser :**
 date : -----/-----/-----
 modification de posologie : non oui : si oui, à préciser : -----
 réapparition de l'effet indésirable : non oui
 commentaires :

EXAMENS DE LABORATOIRE dans le cas d'anomalie (s) biologique(s)

| Date | Type d'examen | Résultat |
|------|---------------|----------|
| | | |
| | | |

Signalement d'une grossesse :

Date du début de la grossesse ou DDR :

Date présumée de l'accouchement :

Arrêt du traitement : non oui, à la date du : -----

Issue de la grossesse :

Coordonnées du médecin/du service qui suivra la patiente durant la grossesse :

(Une fiche spécifique sera adressée pour le suivi de la grossesse).

NOM et CACHET DU DECLARANT (lisible):

Date : -----/-----/-----

Signature :

Appendice E

BORDEREAU DE COMMANDE DE MEDICAMENT

Appendice F

SCHEMA RECAPITULATIF DU CIRCUIT DE MISE A DISPOSITION DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Modèle de plan de rédaction du rapport périodique de synthèse

INTRODUCTION

Nom du produit / DCI

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

Rappel des indications thérapeutiques mentionnées dans l'ATU.

Période couverte par le rapport/ Date du rapport/ Date de couverture de la prochaine période

Statut du produit dans les autres pays (demande d'AMM, AMM et date de commercialisation, usage compassionnel, désignation médicament orphelin ...)

1. Données recueillies pendant la période considérée dans le cadre de l'ATU faisant l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

TOUTES LES DONNEES DOIVENT ETRE PRESENTEES POUR LA PERIODE CONSIDEREE ET ENSUITE DE FACON CUMULATIVE.

Description et analyse de toutes les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, notamment les caractéristiques des patients traités (population, critères d'utilisation, associations médicamenteuses...) et le nombre de patients traités dans le cadre de l'ATU.

2. Données de pharmacovigilance

TOUTES LES DONNEES DOIVENT ETRE PRESENTEES POUR LA PERIODE CONSIDEREE ET ENSUITE DE FACON CUMULATIVE.

2.1 Synthèse des données de pharmacovigilance en France dans le cadre de l'ATU / Présentation des cas individuels

2.1.1 Données chiffrées/listées :

Nombre total de cas

Nombre total de cas graves ainsi que le nombre de cas d'évolution fatale

Tableau indiquant le nombre d'effets indésirables présentés par système organe

Listes détaillées des cas, en précisant les effets indésirables attendus et effets indésirables cas inattendus

Les informations ci-dessus peuvent être présentées selon le format ci-joint (cf. addendum, page suivante).

2.1.2 Analyse des données :

Analyse synthétique de tous les effets indésirables (quelle que soit la gravité) pour chaque système organe, et précisant notamment leur délai d'apparition, leur délai de régression et leur évolution

Bilan des arrêts de traitement liés à la survenue d'effets indésirables, comprenant un tableau par système organe

Bilan des observations avec évolution fatale

Bilan de l'utilisation du médicament pendant la grossesse

Résumé des cas avec l'imputabilité de chaque médicament selon la méthode d'imputabilité officielle ou une copie de la fiche au format CIOMS

2.1.3 Evaluation globale

La conclusion doit permettre de faire une évaluation comparative par rapport à la période précédente, et de mettre en évidence toute nouvelle information concernant les effets indésirables inattendus ou un changement des caractéristiques des effets attendus.

2.2 Synthèse des données de pharmacovigilance internationales si le produit est disponible dans d'autres pays

Estimation du nombre de patients traités,

Recueil des publications en relation avec la pharmacovigilance pour la période considérée,

Bilan des mesures prises pour des raisons de sécurité d'emploi par les autorités nationales ou par le titulaire des droits d'exploitation (modification de la brochure investigateur, d'un RCP dans un autre pays, envoi d'une lettre aux prescripteurs, communiqué de presse à l'étranger ...),

Nature des modifications de l'information médicale de référence sur la sécurité d'emploi.

De plus, lorsque le médicament en ATU est autorisé (AMM) hors France, les PSURs réalisés pour ces pays sont fournis à l'Afssaps dès lors qu'ils sont disponibles, pendant la période où le produit est utilisé en France dans le cadre de l'ATU. Le cas échéant, une liste détaillée des cas peut être présentée selon le modèle proposé dans l'addendum ci-après.

3. Etudes cliniques

Toutes les études planifiées, en cours et achevées ainsi que celles publiées qui apportent des informations complémentaires sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit doivent être mentionnées et discutées.

4. Autres informations

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

Toute information de pharmacovigilance reçue après la date de clôture de recueil des informations pour le présent rapport.

5. Conclusion sur le rapport bénéfice/risque de l'ATU et de ses conditions.

Annexes à joindre au rapport périodique de synthèse :

Annexe 1 : Résumé des Caractéristiques du Produit (ou Document de référence)

Annexe 2 : Fiches CIOMS

Annexe 3 : PSUR international ou liste détaillée des cas survenus hors France

**ADDENDUM de l'annexe F : Modèle de présentation des données chiffrées /listées
(cf. paragraphe 2.1.1 du rapport périodique de synthèse)**

| | |
|---|---|
| Nombre total de cas | Nombre total de cas graves |
| nombre sur la période/nombre total depuis le début de l'ATU | nombre sur la période/nombre total depuis le début de l'ATU |

| |
|---|
| Nombre total de cas d'évolution fatale |
| nombre sur la période/nombre total depuis le début de l'ATU |

| Système-organe | Nombre total d'effets indésirables graves (EIG) sur la période/ nombre total d'EIG depuis le début de l'ATU | Nombre total d'effets indésirables sur la période/nombre total d'EI depuis le début de l'ATU |
|-----------------------|--|---|
| < nom > | < nombre >/<nombre> | < nombre >/<nombre> |
| < nom > | < nombre >/<nombre> | < nombre >/<nombre> |
| | | |
| Total | < nombre >/<nombre> | < nombre >/<nombre> |

LISTES DETAILLEES DES CAS DE PHARMACOVIGILANCE SUR LA PERIODE

Au sein des listes détaillées, les cas sont présentés par système-organe et ne doivent figurer qu'une seule fois quel que soit le nombre d'effets indésirables déclarés. Tous les effets indésirables se rapportant au même cas doivent être signalés ; le cas sera alors présenté dans le système-organe correspondant à l'effet indésirable considéré comme le plus grave. Une liste est établie pour les cas français et le même modèle peut être utilisé pour présenter les cas hors France le cas échéant (cf paragraphe 2.2).

Liste détaillée des CAS par système organe

| Numéro Si besoin PAYS | Origine | Age/ Sexe | Dose journalière | Date d'apparition de l'effet ou délai de survenue | Dates du traitement ou durée du traitement | Description de l'effet indésirable Marqué d'un* si inattendu | Gravité | Evolution | Commentaires |
|-----------------------------|---------|--------------|------------------|--|--|---|---------|-----------|--------------|
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

ANNEXE G

FORMULAIRE DE DEMANDE DE RENOUELEMENT
d'ATU de cohorte

| | |
|---|----------------------|
| • <u>Nom du médicament</u> : | <input type="text"/> |
| - Dosage: | <input type="text"/> |
| - Forme pharmaceutique^a: | <input type="text"/> |
| - Substance(s) active(s) : | <input type="text"/> |
| • <u>Numéro d'ATU de cohorte</u> | <input type="text"/> |
| - Date d'octroi de l'ATU de cohorte | <input type="text"/> |
| • <u>Demandeur</u> : | |
| - Entreprise exploitant (nom, adresse): | <input type="text"/> |
| - Personne responsable pour tout contact : (nom, adresse, téléphone, fax, adresse électronique) | <input type="text"/> |
| <hr/> | |
| Signature | |
| <hr/> | |
| A | Date |

I. Renseignements administratifs :

1.1 Le médicament fait déjà l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) :

oui
Date de soumission à l'Afssaps^b ou à l'Agence européenne des médicaments^b :
Nom du médicament :

non
Le titulaire maintient son engagement à déposer un dossier de demande d'AMM^c :
 oui non

Si le titulaire maintient son engagement à déposer une demande d'AMM :

Je soussigné,....., pharmacien responsable du *laboratoire* confirme mon engagement à déposer un dossier de demande d'AMM pour (nom du *médicament*), le (*Date prévue de dépôt*), auprès de l'Afssaps^b ou auprès de l'Agence européenne des médicaments^b
Signature :

1.2 Le médicament fait l'objet d'une ou de recherches biomédicales en France ou à l'étranger :
 oui
(Fournir la liste des recherches biomédicales)
 non

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

b : remplir la case appropriée

c : l'article L .5121-12 a) du code de la santé publique précise qu'une ATU de cohorte ne peut être octroyée que si une demande d'AMM a été déposée ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé. En l'absence de cet engagement, la demande d'ATU de cohorte n'est pas recevable.

1.3 Le médicament a été autorisé à l'étranger (AMM) pendant la période d'ATU précédente :

oui

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

| Pays | Nom des médicaments | Date AMM |
|------|---------------------|----------|
| | | |

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

non

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

oui

Pays :

Indication :

Statut de l'utilisation :

non

1.5. Le médicament a-t-il, pendant la période d'ATU précédente, été désigné «médicament orphelin» conformément au règlement européen (CE) N°141/2000 ?

oui

Date de désignation :

Indication :

non

Une demande de désignation est-elle envisagée ?

oui non

Si oui, date :

II. ATU COHORTE

2.1 Indication actuelle de l'ATU de cohorte

2.2 Nombre de personnes traitées par le médicament dans le cadre de l'ATU :

- depuis l'octroi initial de l'ATU :

- depuis le dernier renouvellement d'ATU, le cas échéant :

2.3 Quantités de médicaments délivrées pendant la période d'autorisation précédente :

III. DEMANDE DE RENOUVELLEMENT

3.1 Justification de la poursuite de l'ATU :

3.2. Est-ce une demande de renouvellement selon les mêmes modalités d'utilisation du médicament que celles décrites dans la décision d'ATU cohorte ?

oui

non

Si non, décrire les différences et les justifier^d

^dapporter toute information justifiant les modifications souhaitées

| IV . Liste des documents / informations à joindre | Oui | Non |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 4.1 Copie de la demande d'AMM, le cas échéant | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.2 Lorsque le médicament a été autorisé à l'étranger pendant la période précédente : | | |
| 4.2.1. la copie de cette autorisation délivrée par l'autorité compétente, | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.2.2. la copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant, | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.2.3. le dernier PSUR ou document équivalent, | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.3 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations prévu pour la période à venir, rédigé en français et, le cas échéant, faisant apparaître les modifications demandées et leur justification sur courrier joint. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.4 En cas de modifications souhaitées, les projets rédigés en français de : | | |
| 4.4.1 résumé des caractéristiques du produit, | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.4.2. la notice d'information des patients | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.4.3. l'étiquetage | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.4.4. et toute information justifiant les modifications demandées pour l'ATU | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.5 Recherches biomédicales : | | |
| 4.5.1. Les titres et les objectifs des recherches biomédicales en cours et/ou programmées en France ou à l'étranger dans la même pathologie, | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.5.2. pour ce qui concerne les recherches menées en France : l'identité du ou des investigateurs principaux en France, la désignation du ou des lieux de recherche concernés et l'état d'avancement de ces essais. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.6 La copie de la désignation « médicament orphelin », obtenue pendant la période précédente, le cas échéant | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.7 Copie de tout avis scientifique relatif au médicament, adressé au demandeur par l'Afssaps, 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 nouvelle information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce dans un autre pays | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.9 Dossier comprenant toute information nouvelle obtenue au cours de la période d'ATU précédente sur le médicament et les conséquences sur son utilisation | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.10 Dernier rapport périodique de synthèse élaboré pendant la période d'ATU précédente et une analyse concise de l'ensemble des rapports périodiques de synthèse. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4.11 Un exemplaire des résumés des rapports périodiques de synthèses transmis par le titulaire de l'ATU aux personnes concernées, avec les dates de transmission. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

DEMANDE DE RENOUELEMENT D'ATU DE COHORTE ACCUSE DE RECEVABILITE

I. PARTIE A COMPLETER PAR LE DEMANDEUR

• **Demandeur :**

- **Entreprise exploitant le médicament :**
(nom, adresse)

- **Personne responsable pour tout contact :**
(nom, adresse, téléphone, fax, adresse
électronique)

II. PARTIE A COMPLETER PAR L'AFSSAPS

Date de réception de la demande

Date de réception des éléments complémentaires
demandés

Personne chargée du dossier à l'Afssaps

| | | |
|------------------------|--|---|
| Nom : | | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques Département de l'Evaluation des médicaments à Statut Particulier et des Essais Cliniques Unité ATU 143 / 147, Boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex France |
| Adresse électronique : | | |
| Téléphone : | | |
| Fax : | | |

Recevabilité

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

Éléments à prendre en compte par le demandeur

| | | | |
|--------------------------|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> | PIECES MANQUANTES ^[1] | | |
| <input type="checkbox"/> | COMMENTAIRES DE L'AFSSAPS ^[1] | | |

Numéro attribué au dossier :

| | |
|-----------|--------------------------|
| Fait le : | XIII. <u>Signature</u> : |
|-----------|--------------------------|

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

| III. PIECES MANQUANTES | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> | 1. Formulaire de demande de renouvellement d'ATU de cohorte |
| <input type="checkbox"/> | 2. Copie de la demande d'AMM |
| | 3. Lorsque le médicament a été autorisé à l'étranger pendant la période précédente : |
| <input type="checkbox"/> | 3.1. la copie de l'autorisation délivrée par l'autorité compétente |
| <input type="checkbox"/> | 3.2. la copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant |
| <input type="checkbox"/> | 3.3. le dernier PSUR ou document équivalent |
| <input type="checkbox"/> | 4. Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations prévu pour la période à venir, rédigé en français et, le cas échéant, faisant apparaître les modifications demandées et leur justification sur courrier joint. |
| | 5. En cas de modification souhaitées, les projets faisant apparaître ces modifications et rédigés en français, de : |
| <input type="checkbox"/> | 5.1. résumé des caractéristiques du produit |
| <input type="checkbox"/> | 5.2. notice d'information destinée au patient |
| <input type="checkbox"/> | 5.3. l'étiquetage |
| | 5.4. et toute information justifiant les modifications demandées pour l'ATU |
| | 6. Recherches biomédicales |
| <input type="checkbox"/> | 6.1. Les titres et les objectifs des recherches biomédicales en cours et/ou programmées en France ou à l'étranger dans la même pathologie |
| <input type="checkbox"/> | 6.2. pour ce qui concerne les recherches menées en France : l'identité du ou des investigateurs en France, la désignation du ou des lieux de recherche concernés et l'état d'avancement de ces essais |
| <input type="checkbox"/> | 7. La copie de désignation « médicament orphelin », obtenue pendant la période précédente, |
| <input type="checkbox"/> | 8. La copie de tout avis scientifique rendu au demandeur sur le médicament par l'Afssaps, l'EMA ou toute autorité compétente d'un Etat Membre de la Communauté Européenne ou de l'espace économique européen, |
| <input type="checkbox"/> | 9. Toute nouvelle information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce dans un autre pays |
| <input type="checkbox"/> | 10. Dossier comprenant toute information nouvelle obtenue au cours de la période d'ATU précédente sur le médicament et les conséquences sur son utilisation |
| <input type="checkbox"/> | 11. Dernier rapport périodique de synthèse élaboré pendant la période d'ATU précédente et une analyse concise de l'ensemble des rapports périodiques de synthèse. |
| <input type="checkbox"/> | 12. Un exemplaire des résumés des rapports périodiques de synthèses transmis par le titulaire de l'ATU aux personnes concernées, avec les dates de transmission. |
| <input type="checkbox"/> | 13. Autres pièces : |
| IV. COMMENTAIRES DE L'AFSSAPS, le cas échéant | |
| | |