

**DIRECTION DE L'ÉVALUATION
DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES**

Département des Produits à Statut particulier, de l'Information
et Recommandations Thérapeutiques et des Etudes

C. Bélorgey

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

La procédure d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) est une mesure exceptionnelle de mise à disposition de médicaments n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

L'objectif des ATU est de permettre l'accès précoce à de nouveaux traitements lorsqu'il y a un réel besoin de santé publique c'est-à-dire lorsqu'il s'agit de traiter des patients atteints de pathologie grave et en situation d'impasse thérapeutique.

Cette disposition réglementaire, inscrite dans le code de la santé publique, est effectivement mise en place en France depuis 1994.

Elles ont permis de traiter plusieurs dizaines de milliers de patients par an, plusieurs mois avant l'AMM. Les pathologies les plus concernées sont les cancers, les pathologies infectieuses dont le sida, la neurologie.

A titre d'exemple, tous les nouveaux antirétroviraux ont été disponibles en France par ATU en moyenne 12 mois avant la décision d'AMM et pour environ 6000 patients par produit.

Depuis 1994, plus de 400 spécialités pharmaceutiques ont fait l'objet de demandes d'ATU et d'une évaluation du rapport bénéfice risque. Il peut s'agir de médicaments autorisés à l'étranger ou de produits encore en cours de développement.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I. ATU - principes généraux

II. Réglementation

- 2.1. Loi relative à l'ATU
- 2.2. Décret relatif à l'ATU
- 2.3. Décret relatif à l'importation de médicaments faisant l'objet d'ATU
- 2.4. Décret relatif à la pharmacovigilance

III. Médicaments concernés et modalités de prescription et de délivrance

IV. Identité du demandeur d'ATU

V. A qui adresser les demandes d'ATU ?

VI. ATU nominative

- 6.1. Dossier de demandes d'ATU nominatives
- 6.2. Evaluation des demandes d'ATU nominative et décisions de l-Afssaps
- 6.3. Procédure d'obtention du médicament en ATU nominative et importation des médicaments
- 6.4. Durée de l'ATU nominative et poursuites de traitement
- 6.5. Information des patients et rôle du prescripteur dans le cas d'ATU nominative
- 6.6. Rôle du pharmacien d'établissement de santé dans le cas d'ATU nominative
- 6.7. Etiquetage dans le cas d'ATU nominative
- 6.8. Information sur les médicaments en ATU nominatives

VII. ATU de cohorte

- 7.1. Dossier de demande d'ATU de cohorte
- 7.2. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information
- 7.3. Evaluation des demandes d'ATU de cohorte
- 7.4. Durée de l'ATU de cohorte et renouvellement
- 7.5. Information des patients dans le cadre d'ATU de cohorte
- 7.6. Rôle du prescripteur dans le cadre d'ATU de cohorte
- 7.7. Rôle du pharmacien d'établissement de santé dans le cadre d'ATU de cohorte
- 7.8. Procédures d'obtention des médicaments dans le cadre d'ATU de cohorte
- 7.9. Responsabilités du titulaire des droits d'exploitation dans le cadre d'ATU de cohorte
- 7.10. Rapports de synthèse dans le cadre d'ATU de cohorte
- 7.11. Importation des médicaments dans le cadre d'ATU de cohorte
- 7.12. Etiquetage dans le cadre d'ATU de cohorte
- 7.13. Liste des médicaments en ATU de cohorte

VIII. Pharmacovigilance des ATU

IX. Retrait et suspension d'ATU

X. Agrément aux collectivités des médicaments en ATU

XI. Passage de I=ATU à I=AMM

XII. Publicité

ANNEXES

- A. Fiche Cerfa de demande d'ATU nominative d'un médicament
- B. Fiche Cerfa de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1
- C. Rôle des divers intervenants

INTRODUCTION

1. Objectifs des ATU

Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) ont pour seul objectif de permettre l'accessibilité à certains médicaments n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsqu'il y a un besoin de santé publique, c'est-à-dire pour des patients atteints de pathologies graves ou rares, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée et lorsqu'un bénéfice est présumé.

Il peut s'agir de médicaments qui ont par ailleurs une AMM à l'étranger ou de médicaments en cours de développement.

Le dispositif des ATU a été effectivement mis en place en France en 1994. Il a permis le traitement par de nouveaux médicaments, de plusieurs dizaines de milliers de patients en situation d'échec thérapeutique plusieurs mois avant leur AMM.

2. ATU et essais cliniques

- Les ATU ne sont pas des essais cliniques et n'ont pas d'objectif d'investigation. La décision d'ATU ne doit pas freiner la mise en œuvre ou la poursuite d'essais cliniques destinés à apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament.

- Les essais cliniques (qui relèvent de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales), tout en autorisant l'accessibilité aux médicaments sans AMM, permettent, eux seuls, de recueillir des données fiables en termes notamment d'efficacité, de sécurité, d'interactions médicamenteuses, de stratégies thérapeutiques, et en vue de futures AMM.

- La mise à disposition des médicaments selon la procédure d'ATU ou dans le cadre d'essais cliniques dépend du niveau d'informations disponibles sur le médicament. De façon générale, à un stade précoce du développement des médicaments, les essais cliniques doivent être privilégiés, qui seuls permettent d'améliorer les connaissances utiles pour l'ensemble de la communauté médicale et scientifique et les malades.

I. ATU : principes généraux

L'utilisation de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'AMM en France et hors du cadre d'un essai clinique est conditionnée par l'obtention préalable d'une ATU délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) (article L 5121-12/ ancien L 601-2 du code de la santé publique et décret n°98-578 du 9 juillet 1998 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation).

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

- pour le traitement de pathologies graves ou rares,
- en l'absence d'alternative thérapeutique (ayant une AMM) appropriée et disponible en France,
- et lorsqu'un rapport bénéfice/risque positif est présumé.

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

- ATU dite nominative, délivrée pour un seul malade nommément désigné, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Il s'agit de médicaments présumés efficaces, indispensables et d'un profil de sécurité acceptable à la lumière des données disponibles.

- ATU 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 acceptable, ayant atteint un stade avancé de leur développement, par exemple avec un dossier d'AMM en cours de rédaction ou d'enregistrement.

II. Réglementation

2.1. Loi relative à l'ATU :

Par dérogation à l'autorisation de mise sur le marché de médicaments, l'article L 5121-12 du code de la santé publique, issu de la loi n° 92-1729 du 8 Décembre 1992 modifiée par la loi n° 96-452 du 28 Mai 1996, fixe les règles d'utilisation à des fins thérapeutiques et à titre exceptionnel, des médicaments sans AMM en France, destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié et :

- a) que 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 que cette demande a été déposée ou que le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé (ATU de cohorte);
- b) ou que ces médicaments sont prescrits à des malades nommément désignés et, le cas échéant, importés dans ce but, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice réel (ATU dite nominative).

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

L'ATU de cohorte est sollicitée dans le cadre 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'autorisation peut être suspendue ou retirée si les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

2.2. Décret relatif à l'ATU :

Le décret n° 94-578 du 9 Juillet 1998 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains

médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique précise :

- les conditions d'octroi des ATU,
- le contenu du dossier de demande d'ATU,
- la procédure d'instruction des dossiers,
- la durée de l'ATU
- les dispositions en matière de pharmacovigilance,
- les conditions de renouvellement, de retrait, de suspension et de fin des ATU.

2.3. Décret relatif à l'importation de médicaments faisant l'objet d'ATU

Les modalités d'importation de médicaments faisant l'objet d'ATU sont précisées dans le décret n°98-578 du 9 juillet 1998 relatif à l'importation et exportation des médicaments (articles R.5142-12, R.5142-14 et R.5142-15).

2.4. Décret relatif à la pharmacovigilance

Le décret n°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance s'applique aux médicaments faisant l'objet d'ATU (article R. 5144-3).

III. Médicaments concernés et modalités de prescription et de délivrance

Sont soumises à ATU, toutes les utilisations réalisées en dehors du cadre des essais cliniques, de spécialité pharmaceutique sans AMM en France, qu'ils bénéficient ou non d'une AMM à l'étranger.

Les poursuites de traitement en fin d'essai clinique doivent faire l'objet d'un amendement au protocole initial et ne relèvent généralement pas d'ATU.

L'utilisation d'un médicament dans une indication autre que celle de son AMM relève de la responsabilité du prescripteur et ne peut faire l'objet d'ATU.

En raison de leur statut sans AMM, les médicaments bénéficiant d'ATU ne sont pas disponibles en officine et ne peuvent être dispensés que par les pharmacies d'établissement de santé. Leur prescription peut être restreinte à une catégorie de prescripteurs.

IV. Identité du demandeur d-ATU

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

Les demandes d-ATU de cohorte sont effectuées par le titulaire des droits d'exploitation du médicament qui est le titulaire de l'ATU.

V. A qui adresser les demandes d-ATU ?

Les demandes d-ATU sont à adresser par le demandeur 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

VI. ATU nominatives

6.1. Dossier de demandes d'ATU nominatives

Les demandes d'ATU nominatives sont effectuées sur le formulaire Cerfa n° 10058 01 (annexe A). Elles comportent notamment des informations concernant le traitement prévu (dénomination, posologie, durée de traitement), le patient (initiales des nom et prénom), l'indication exacte et la justification d'utilisation d'un médicament sans AMM.

Cette fiche doit être remplie, datée et signée par le médecin prescripteur et complétée 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 nominative et décisions de l'Afssaps

L'évaluation porte sur le médicament, sa qualité pharmaceutique (sécurité virale le cas échéant), son innocuité et son efficacité dans l'indication revendiquée dans l'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'agence s'appuie notamment sur un dossier fourni à sa demande par la firme et, le cas échéant, par le demandeur d'ATU et comportant notamment :

- S la copie de l'autorisation obtenue à l'étranger le cas échéant ;
- S toute information disponible relative à la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité (bibliographie, brochure pour l'investigateur...);
- S la liste des essais cliniques en cours et programmés en France.

Les décisions sont les suivantes :

- octroi : une ATU est accordée, reprenant notamment les informations suivantes : nom du médicament, coordonnées du prescripteur, initiales du patient, durée du traitement, coordonnées de la pharmacie hospitalière.

L'ATU est adressée par fax puis par courrier au pharmacien hospitalier qui en informe le prescripteur.

- refus, notamment pour les raisons suivantes :

- . existence d'alternative thérapeutique ayant une AMM et disponible sur le marché
- . et/ou absence d'éléments convaincants suggérant un bénéfice réel pour le patient
- . et/ou utilisation demandée dans un objectif d'investigation.

Le refus est adressé par fax au pharmacien qui en informe le prescripteur et par courrier recommandé avec accusé de réception au prescripteur et au pharmacien. 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 notification.

Les délais de réponse 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 en 24 – 48 heures.
- lorsque le médicament n'a jamais été évalué, le délai de réponse tient compte du délai de constitution du dossier et du délai d'évaluation.

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

Dans le cas où il existe un distributeur en France, le pharmacien de l'établissement de santé effectue la commande sur un bon de commande accompagné de l'ATU délivrée par l'Afssaps. Il revient au pharmacien de réceptionner le médicament et de le dispenser.

Si le produit n'est pas disponible en France, le pharmacien doit l'importer. L'ATU nominative tient lieu d'autorisation d'importation.

Afin d'optimiser les délais de délivrance des médicaments, il convient que les produits, dont les délais d'importation ou de commande peuvent être longs, puissent être disponibles au sein des pharmacies hospitalières. La constitution de stocks de médicaments par les pharmacies hospitalières 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.

Dans ces deux cas, les demandes dûment motivées de constitution de stock se font sur papier à entête de la pharmacie hospitalière. L'indication pour laquelle le produit sera utilisé doit être notamment mentionnée.

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 prolonger le traitement, un renouvellement d'ATU est demandé à l'Agence. Cette demande se fait selon les mêmes modalités (fiche Cerfa) en mentionnant la nature de la demande (renouvellement) et le numéro de l'ATU initiale et toute information justifiant la poursuite du traitement, son efficacité et sa tolérance.

6.5. Information des patients et rôle du prescripteur dans le cas d'ATU nominative

Le patient doit être informé par le prescripteur des caractéristiques du médicament et de la portée exacte de l'autorisation exceptionnelle dont il fait l'objet.

Le prescripteur doit :

- s'engager à informer ses patients ;
- assurer une surveillance des patients traités ;
- respecter les exigences de pharmacovigilance (cf. 6.6.1) ;
- tenir informé le pharmacien de son établissement de santé.

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

Le pharmacien hospitalier adresse la demande d'ATU nominative à l'unité ATU de l'Afssaps.

Il recueille les compléments d'information demandés le cas échéant par l'Afssaps.

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

Il commande, importe le cas échéant, réceptionne et dispense le médicament ; il gère les stocks conformément aux bonnes pratiques, il respecte les exigences de pharmacovigilance (cf.7-9-1).

6.7. Etiquetage dans le cas d'ATU nominative

Il 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.

6.8. Information sur les médicaments en ATU nominatives

L'information disponible sur les médicaments soumis à ATU nominatives est diverse :

- Résumé des caractéristiques (RCP) du produit d'une AMM obtenue à l'étranger
- brochure pour l'investigateur
- résumé des caractéristiques du produit proposé par la firme (core data sheet)
- données de littérature.

L'Afssaps s'efforce de joindre à chaque ATU une note d'information au prescripteur et au pharmacien sur le médicament résumant ses principales caractéristiques. Le courrier de l'Afssaps faisant part au médecin

prescripteur de la décision d'octroi de l'ATU contient (ou peut contenir) des informations équivalentes au contenu d'une rubrique « effets indésirables » d'un RCP.

Les firmes responsables des médicaments peuvent adresser elles-mêmes des informations sur le médicament, sous réserve qu'elles aient été préalablement transmises à l'Afssaps.

VII. ATU de cohorte

Une demande d'ATU de cohorte peut être déposée :

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

Toute ATU dite de cohorte est accompagnée d'un résumé des caractéristiques du produit, de la notice pour le patient, des conditions d'étiquetage, et généralement d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'utilisation de ces médicaments est soumise à un contrôle régulier de la part de l'Afssaps, portant essentiellement sur le respect des indications et sur l'analyse des effets indésirables fournie par la firme.

7.1. Dossier de demande d'ATU de cohorte

Le dossier contient toute la documentation et toutes les données au plan pharmaceutique et pharmaco-toxico-clinique disponibles au moment de la demande (même si les études sont en cours). Le format du dossier d'ATU de cohorte est le plus proche possible de celui requis pour les dossiers d'AMM :

- S demande d'ATU de cohorte (seule ou accompagnée de la copie de la demande d'AMM), dûment motivée
- S partie I, résumé du dossier (50 exemplaires) avec notamment le projet de résumé des caractéristiques du produit, de notice et d'étiquetage en français (versions papier et électronique)
- S partie II, documentation chimique, biologique, pharmaceutique (5 exemplaires)
- S partie III, documentation toxicologique et pharmacologique (5 exemplaires)
- S partie IV, documentation clinique (10 exemplaires).

Dans la mesure où les rapports d'experts sont disponibles, ils devront être fournis.

De plus, devront être fournis les documents suivants :

- S les titres et les objectifs des essais en cours avec leur état d'avancement et les essais programmés, l'identité du ou des investigateurs, la désignation du ou des lieux concernés ;
- S lorsque le médicament a fait l'objet d'une autorisation à l'étranger, la copie de cette autorisation délivrée par l'autorité compétente ;
- S l'engagement à déposer une demande d'AMM et la date approximative de ce dépôt ;
- S le projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations en français (10 exemplaires de la version papier + un exemplaire format électronique) ;
- S les modalités de mise à disposition, gratuite ou à titre onéreux ;
- S le nombre estimé de patients traités ;
- S le cas échéant, la désignation médicament orphelin.

Un exemplaire complet du dossier, dit « dossier A » doit être fourni en vue de l'archivage, dans des chemises à élastique orange ; les autres exemplaires étant des parties B, destinées à l'évaluation.

Le dossier peut être rédigé en français ou en anglais. Tout dossier doit être présenté sous forme de document relié.

7.2. Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information, lorsqu'il est exigé, est élaboré par le titulaire d'exploitation et l'Afssaps.

L'objectif de ce protocole est d'apporter toute information sur le médicament et sur ses modalités de prescription et sur les conditions de surveillance des patients traités.

Un modèle de protocole peut être proposé par l'Afssaps (sur demande auprès de l'Unité ATU).

Ce protocole comprend notamment :

- un rappel des principes généraux de l'ATU.
- le résumé des caractéristiques du produit.
- la description des modalités pratiques de prescription du médicament.
- la description des modalités de dispensation du médicament.
- la description des modalités d'information des patients.
- la description des modalités de surveillance des patients.
- la description des modalités de recueil par les prescripteurs et par le titulaire d'ATU, des informations relatives au suivi des patients (notamment les caractéristiques des patients traités, l'utilisation effective du médicament, les effets indésirables graves ou inattendus).
- la description des modalités de pharmacovigilance
- la description des modalités d'établissement et de diffusion des rapports de synthèse par le titulaire de l'ATU.

7.3. Evaluation des demandes d'ATU de cohorte

Chaque dossier d'ATU de cohorte est instruit par la commission d'AMM. L'évaluation porte notamment sur la qualité pharmaceutique (et la sécurité virale le cas échéant), l'innocuité et l'efficacité du médicament dans l'indication revendiquée.

La place du médicament par rapport à l'arsenal thérapeutique disponible sur le marché français est également estimée.

En cas d'octroi, l'ATU est accordée pour l'utilisation du médicament 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 et de l'étiquetage ainsi que, le cas échéant, du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

7.4. Durée de l'ATU de cohorte et renouvellement

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

Ce renouvellement doit faire l'objet d'une demande spécifique 2 mois avant l'échéance de l'ATU. Le dossier soumis est évalué par la Commission d'AMM. Il comporte :

- un rapport de synthèse décrivant l'ensemble des données collectées dans le cadre de l'ATU ;
- toute information nouvelle obtenue sur le médicament au cours de la période de validité de l'ATU ;
- les quantités de médicament délivrées en France pendant cette période ;
- un résumé des essais en cours et programmés ;
- la copie des autorisations (AMM à l'étranger) obtenues pendant la période de l'ATU, le cas échéant.

7.5. Information des patients dans le cadre d'ATU de cohorte

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient doit être informé par le prescripteur :

- des modalités de mise à disposition exceptionnelle du médicament ;
- des caractéristiques du médicament.

Une note d'information disponible dans le protocole d'utilisation thérapeutique lui est remise avec des explications orales. Une notice d'information est également disponible dans chaque boîte de médicament.

Les patients seront également informés que le prescripteur recueillera des données, notamment de tolérance concernant leur traitement et que ces données seront transmises au titulaire de l'ATU et à l'Afssaps et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. En application de la loi informatique et liberté du 6 janvier 1978, le patient peut à tout moment user de son droit de rectification de ces informations.

7.6. Rôle du prescripteur dans le cadre d'ATU de cohorte

Le prescripteur doit :

- respecter l'ensemble des conditions d'utilisation décrites dans le résumé des caractéristiques du produit et le protocole d'utilisation thérapeutique ;
- assurer la surveillance des patients traités et le recueil et la transmission des informations recueillies au titulaire de l'ATU selon les modalités décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique ;
- informer ses patients (cf. 7.4.) ;
- informer le pharmacien de son établissement de santé du déroulement du traitement des patients inclus dans l'ATU ;
- signaler tout arrêt de traitement au pharmacien et au titulaire de l'ATU.
- respecter les exigences de pharmacovigilance (cf 7.9.1).

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

Le pharmacien de l'établissement :

- prend connaissance et veille au respect du protocole d'utilisation thérapeutique ;
- s'assure qu'il détient les informations relatives au déroulement du traitement des patients inclus dans son établissement ;
- commande, réceptionne et dispense le médicament et gère les stocks conformément aux bonnes pratiques.

7.8. 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 par les pharmacies d'établissement, avec le cas échéant, restriction de prescription à certains prescripteurs.

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

Généralement, pour initier un traitement pour un patient, après avoir pris connaissance du protocole, le prescripteur adresse, via le pharmacien de son établissement, une fiche d'initiation de traitement accompagnée d'un bon de commande au laboratoire titulaire de l'ATU.

La demande d'initiation de traitement est validée par le laboratoire, conformément aux critères retenus dans le protocole.

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

7.9. Responsabilités du titulaire des droits d'exploitation dans le cadre d'ATU de cohorte

Le titulaire des droits d'exploitation diffuse le protocole d'utilisation thérapeutique avec le résumé des caractéristiques du produit aux prescripteurs et aux pharmaciens concernés, aux CRPV et aux Centres Antipoison.

L'autorisation temporaire d'utilisation accordée implique de la part du titulaire d'exploitation le contrôle des critères d'inclusion définis dans le protocole d'utilisation thérapeutique et dans le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que la mise en place de procédures d'information et de suivi prospectif des patients traités.

Le titulaire d'ATU recueille les données transmises par les prescripteurs et les pharmacies et les analyse.

Il est tenu de respecter les obligations de pharmacovigilance (cf VIII).

Il établit, pour l'Afssaps (Unités ATU et Pharmacovigilance), un rapport de synthèse périodique comportant l'analyse de toutes les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. (cf 7.10). Le cas échéant, il diffuse aux prescripteurs et aux pharmacies un résumé de ce rapport, validé par l'Afssaps.

7.10. Rapports de synthèse dans le cadre d'ATU de cohorte

Les rapports de synthèse sont adressés à l'Afssaps (5 exemplaires à l'unité ATU et 2 exemplaires à l'unité Pharmacovigilance) et au CRPV désigné le cas échéant avec 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 cumulatives) dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique tel qu'il a été établi par l'Afssaps et le titulaire d'ATU.

Ces rapports contiennent notamment :

- la description des modalités réelles de l'utilisation du médicament dans le cadre de l'ATU (population, posologies, critères d'utilisation, contre-indications...) à partir de toutes les informations recueillies par les prescripteurs dans les fiches prévues à cet effet.

- une partie pharmacovigilance (cf VIII)

A la demande de l'Afssaps, ces rapports sont accompagnés d'un résumé qui, une fois validé par l'Afssaps, pourra être adressé aux prescripteurs et pharmaciens utilisateurs ainsi qu'aux CRPV pour information.

7.11. Importation des médicaments dans le cadre d'ATU de cohorte

L'importation éventuelle du médicament par le titulaire de l'ATU de cohorte nécessite l'obtention préalable d'une autorisation d'importation délivrée par l'Afssaps (Unité Autorisations d'importation et d'exportation fax: 01.55.87.36.32 – tel : 01.55.87.36.31) en application des articles R.5142-12, R.5142-14 et R.5142-15.

7.12. Étiquetage du médicament dans le cadre d'ATU de cohorte

L'étiquetage comporte au moins les informations suivantes :

- la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code ;
- le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ;
- le numéro du lot de fabrication ;
- la voie et, s'il y a lieu, le mode d'administration du médicament ;
- la composition en principes actifs ;
- la date de péremption ;
- le cas échéant, les indications nécessaires à la bonne conservation du médicament.

Les mentions prévues ci-dessus doivent être rédigées en français. Elle peuvent en outre être rédigées dans d'autres langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées.

7.13. Liste des médicaments en ATU de cohorte

La liste des médicaments disponibles dans le cadre d'une ATU de cohorte est accessible sur le site internet de l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr>).

VIII. Pharmacovigilance des ATU

8.1. Aspects réglementaires

Les textes suivants concernent les médicaments en ATU :

- les dispositions définies dans le décret relatif à la pharmacovigilance des médicaments n°95-278 du 13 mars 1995 s'exercent pour les médicaments soumis à autorisation temporaire d'utilisation (Art. R. 5144.3). Un certain nombre de définitions et de recommandations seront prochainement modifiées dans ce décret afin de tenir compte de la nouvelle directive 2000/38/CE du 5 juin 2000.

Pour les médicaments faisant l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (médicaments en ATU de cohorte), les obligations de signalement des effets indésirables graves ou inattendus par les professionnels de santé et par les entreprises et de transmission d'un rapport de synthèse s'exercent selon les modalités fixées par ledit protocole.

- la pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang humain est soumise aux règles générales concernant les médicaments mais également à des règles spécifiques prévues par le décret N°95-566 du 6

mai 1995.

- l'avis aux demandeurs d'AMM ou « notice to marketing authorisation holders » publié dans le volume IX « of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union » précise que « pendant la période comprise entre le dépôt d'AMM d'un dossier (et quelle que soit la procédure : nationale, reconnaissance mutuelle, ou centralisée) et avant l'autorisation de mise sur le marché, toute information ayant un impact sur le rapport bénéfices/risques doit être signalée par le futur titulaire de l'AMM ou par l'Etat où le produit est utilisé (en compassionnel, en ATU ..) aux autorités compétentes où le médicament est en cours d'enregistrement ou à l'Agence Européenne du Médicament (EMA), au rapporteur et co-rapporteur lorsqu'il s'agit d'une procédure européenne centralisée ».

- les laboratoires doivent sur demande motivée du directeur général de l'Afssaps effectuer toutes enquêtes et travaux concernant les risques d'effets indésirables que ces médicaments ou produits sont susceptibles de présenter. Les informations, enquêtes ou travaux doivent être nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance (article R.5144-6).

D'autre part, au moment de l'octroi d'une ATU, l'Afssaps fixe, en concertation avec l'établissement pharmaceutique exploitant, les conditions de surveillance du médicament soumis à ATU (RCP ou texte de référence pour déterminer le caractère attendu/inattendu d'un effet, circuit de notification par les professionnels de santé, obligations de signalement des différents intervenants, calendrier des rapports d'ATU ...). Ces conditions sont précisées dans le protocole d'utilisation thérapeutique le cas échéant et/ou notifiées par courrier.

8.2. Rôle des intervenants

8.2.1. Les professionnels de santé

- *Qui déclare ?*

Tout médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû au médicament en ATU doit en faire la déclaration immédiate. Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

- *Que déclarer ?*

Au termes de l'article R. 5144-4 du CSP et de la directive européenne 2000/38/CE du 5 juin 2000, 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 de 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 ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie /malformation congénitale ». Selon la directive, les professionnels de santé peuvent aussi notifier tout effet qu'ils jugent graves (en dehors des définitions ci-dessus) ou tout effet qui a mis le patient en danger sans pour autant avoir entraîné une mise en jeu immédiate du pronostic vital, une hospitalisation ou le décès du patient.

Il faut inclure tout effet grave résultant de l'utilisation du médicament en dehors du cadre du résumé des caractéristiques du produit (RCP) (par exemple l'utilisation à doses supra-thérapeutiques, le surdosage ou l'abus).

- effet indésirable inattendu : effet non mentionné, dans son type, sa gravité ou sa fréquence dans le résumé des caractéristiques du produit. Pour les ATU nominatives, il s'agira de prendre pour référence la brochure investigateur d'un essai en cours, ou le RCP du pays exportateur, ou le « Core Data Sheet », textes qui pourront être fournis aux utilisateurs par l'établissement pharmaceutique avec le médicament (cf. 6.8).

- *Comment ?*

La déclaration est formulée sur l'imprimé de déclaration fourni en annexe C (fiche cerfa N° 10011*01) en précisant toujours le numéro de l'ATU. Ce formulaire est disponible dans les CRPV ou un formulaire similaire dans le protocole d'utilisation thérapeutique pour les médicaments en ATU de cohorte.

- A qui ?

En ce qui concerne les effets indésirables susceptibles d'être dû à un médicament en ATU nominatives, les déclarations doivent être faites au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont dépend géographiquement le notificateur.

Pour les médicaments en ATU de cohorte, le destinataire des déclarations d'effets graves ou inattendus est précisé dans le protocole d'utilisation thérapeutique et il s'agit le plus souvent du service de pharmacovigilance du laboratoire pharmaceutique détenteur de l'ATU.

Dans les cas exceptionnels où il n'y a pas de protocole d'utilisation thérapeutique, les effets indésirables sont déclarés au CRPV.

8.2.2. L'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament.

En pratique deux situations se présentent :

* il existe un distributeur en France qui peut importer le produit le cas échéant, et c'est cet établissement pharmaceutique qui est tenu d'assurer la pharmacovigilance du médicament.

* il n'y a pas de distributeur en France et c'est le pharmacien d'établissement de santé qui importe le médicament : c'est le titulaire des droits d'exploitation du pays d'origine du médicament qui sera l'interlocuteur pour la pharmacovigilance.

Les exigences de l'article R. 5144-20 du code de la santé publique doivent être appliquées :

1°)- adresser immédiatement (au plus tard 15 jours calendaires après sa date de réception) à l'Afssaps tout effet indésirable grave (inattendu et/ou attendu) survenu en France, et tout effet indésirable grave inattendu survenu en dehors de l'Union Européenne dont il a connaissance.

Cette déclaration est effectuée par télécopie auprès de l'Unité de pharmacovigilance de l'Afssaps en utilisant le formulaire CIOMS- IA Suspect adverse reaction *report* (télécopie: 01 55 87 35 32). Les déclarations sont rédigées en français ou anglais et il est écrit en clair sur la fiche le terme «ATU nominative ou cohorte». Pour les effets indésirables graves survenus en France, le caractère inattendu de l'effet ainsi que l'imputabilité (selon la méthode française) doivent figurer sur la déclaration.

En cas d'effet grave survenant en France ou dans un autre pays et quel que soit le cadre d'utilisation (essai clinique, post AMM, ATU ou compassionnel) nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs (médecin, pharmacien, patient), il est impératif de contacter à l'Afssaps l'unité ATU qui se mettra en contact avec l'unité de pharmacovigilance et l'unité essais cliniques, le cas échéant.

Le cas échéant, les effets indésirables sont également adressés au CRPV nommé par l'Afssaps responsable du suivi national de pharmacovigilance du médicament.

2°)- établir un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité et présentant un bilan des informations relatives à l'ensemble des effets indésirables déclarés ou qui ont été signalés et de toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi du médicament :

- immédiatement sur demande
- tous les 6 mois les deux premières années, tous les ans les 3 années suivantes ...

Cependant l'échéancier de la soumission peut-être différente et révisée au moment de la première ATU et ultérieurement.

La date de naissance de ce rapport est la date de la première ATU nominative ou de l'octroi de l'ATU de cohorte.

Ces rapports sont adressés à l'Afssaps (Unité ATU et Unité de Pharmacovigilance) et au CRPV désigné le cas échéant.

Ce rapport doit avoir le format du rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (mieux connu sous le terme anglais «PSUR » : Periodic Safety Update Report) ; dans ce rapport, la synthèse des effets indésirables notifiés en France dans le cadre de l'ATU sera individualisée. Cette synthèse française comprendra pour la période donnée mais aussi de façon cumulative :

- une estimation du nombre de patients traités
- un nombre total des observations et des effets indésirables, et une répartition du nombre en fonction de la gravité et de la nouveauté (tableaux),
- la liste des effets indésirables classés par système organe, présentés sous forme de tableaux,

- une 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 ;
- le bilan des arrêts de traitement liés à la survenue d'effets indésirables, comprenant un tableau par système organe ;
- un bilan des observations avec évolution fatale ;
- un bilan de l'utilisation du médicament pendant la grossesse ;
- et en annexe un résumé des cas avec l'imputabilité de chaque médicament (selon la méthode française) ou une copie de la fiche au format CIOMS

Dans le cas où le rapport de synthèse au format PSUR ne pourra être soumis par la firme aux échéances définies, la firme devra compléter la synthèse française par :

- des données cumulatives sur le statut du produit au niveau international et pour la période considérée :
- un recueil des publications en relation avec la pharmacovigilance pour la période considérée,
- un bilan des mesures prises pour des raisons de sécurité par les autorités réglementaires ou par l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament (modification d'une brochure investigateur, d'un RCP dans un autre pays, envoi d'une lettre aux prescripteurs, communiqué de presse à l'étranger)
- la nature des modifications de l'information médicale de référence sur la sécurité (Company Core Data Sheet)

La conclusion permettra une évaluation comparative du rapport bénéfices/risques par rapport à la période précédente.

3°) SITUATIONS particulières

a) ATU de cohorte

Pour les médicaments en ATU de cohorte, le rapport périodique actualisé relatif à la sécurité constituera la deuxième partie du rapport de synthèse d'ATU de cohorte, la première partie décrivant les modalités réelles de l'utilisation du médicament (cf. 7.10). Toutes ces données seront présentées pour la période donnée mais aussi de façon cumulative.

b) Lorsque le produit est utilisé en France en ATU de cohorte et en ATU nominative, les synthèses françaises seront fournies dans le même rapport mais analysées séparément.

c) ATU en France et AMM dans un autre ou (plusieurs)pays,

Les rapports périodiques de mise à jour des données de tolérance (PSUR) réalisés pour ces pays seront fournis à l'Afssaps au moment où ils sont disponibles pendant la période où le produit est utilisé en France en ATU ou à la demande pour les documents antérieurs à la première demande d'ATU .

Soit le calendrier coïncide avec l'échéancier prévu en France et ces rapports contiendront une synthèse des informations recueillies pendant dans le cadre de l'ATU en France, soit il ne coïncide pas et le PSUR international et la synthèse France seront fournis séparément.

8.2.3. rôle des CRPV

Les CRPV sont chargés notamment

- de recueillir toute information relative aux effets indésirables des médicaments y compris ceux en ATU
- de recueillir les déclarations effectuées par les professionnels de santé
- de transmettre à l'Afssaps les informations sus-visées, et sans délais lorsqu'elles concernent des effets graves
- de remplir une mission d'expertise en conduisant études et travaux sur demande des autorités

Si besoin, un CRPV peut être nommé par l'Afssaps plus particulièrement responsable du suivi national de la pharmacovigilance d'un médicament en collaboration étroite avec l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament. Il sera destinataire d'une copie des effets graves adressés à l'Afssaps , des rapports de synthèse et jouera son rôle d'expert pour l'analyse de ces documents (avertir l'Afssaps de tout élément qu'il juge nécessaire d'évaluer rapidement, veiller à ce que l'évaluation faite par le laboratoire permette de dégager un profil des effets indésirables, d'estimer une incidence, de situer le risque observé ou estimé par rapport à d'autres risques de médicaments de la même classe thérapeutique ou pharmacologique, par rapport à d'autres thérapeutiques ou à l'absence de thérapeutique...). Il pourra demander des éléments complémentaires, présenter ses propositions d'action en matière de prévention du risque d'effet indésirable

et évaluer les propositions faites par le laboratoire.(cf Bonnes pratiques de pharmacovigilance – annexe 1 : procédure d'enquête de pharmacovigilance).

8.2.4 rôle de l'Afssaps et de l'unité de pharmacovigilance

L'Afssaps prend connaissance des informations qui lui sont transmises par l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament et par les CRPV et prend toute mesure utile à assurer le bon usage du médicament.

L'Afssaps informe l'entreprise ou l'organisme exploitant le médicament de tout effet indésirable grave qui lui a été déclaré ou notifié. (article R 5144- 8 du code de la santé publique).

IX. Retrait et suspension d'ATU

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

Ces décisions sont motivées.

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

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

X. Agrément aux collectivités des médicaments en ATU

La circulaire DSS – 1C/DGS/DH/96 n°710 du 21 novembre 1996 fixe les conditions dans lesquelles les médicaments soumis à ATU sont agréés aux collectivités.

Les médicaments bénéficiant d'une ATU de cohorte sont inscrits sur la liste des médicaments agréés aux collectivités ; cette inscription est opérée d'office, l'avis favorable à l'ATU de cohorte émis par la commission d'AMM valant proposition d'inscription.

Les médicaments soumis à ATU nominatives sont réputés agréés aux collectivités.

Pendant la période transitoire entre l'obtention de l'ATU de cohorte et la publication de l'agrément aux collectivités à ce titre, les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé sont autorisées à se procurer les médicaments considérés. 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, sous réserve que cette dernière soit déposée dans les 2 mois qui suivent la notification de l'AMM au titulaire.

Une copie de la demande d'inscription du médicament sur la liste des médicaments agréés aux collectivités au titre de l'AMM doit être transmise à l'unité ATU de l'Afssaps.

XI. Passage de l'ATU à l'AMM

L'article R.5142-29 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 cesse de produire ses effets, en fonction de la date de notification de l'AMM et du délai nécessaire à la mise sur le marché du médicament ainsi autorisé.

Cette date est fixée avec le laboratoire et fait l'objet d'une notification de l'Afssaps.

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

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, qui sont des textes liés au remboursement du produit et non à son autorisation de mise sur le marché elle-même.

En effet, concernant ce point, la circulaire n° 710 du 21 novembre 1996, prévoit que les établissements de santé publics ainsi que les établissements de santé privés participant au service public peuvent continuer à se procurer du médicament jusqu'à la publication de l'arrêté d'agrément aux collectivités pris au titre de l'autorisation de mise sur le marché. Ces dispositions permettent d'éviter toute rupture de traitement.

Ce délai doit être le plus court possible et ne devrait pas excéder trois mois, sauf exception. Ainsi convient-il que le titulaire de l'ATU se rapproche de l'Afssaps (Unité ATU) le plus précocement possible afin de raccourcir ces délais.

XII. Publicité

Un médicament sous ATU ne peut pas faire l'objet de publicité, conformément à l'article L. 551-2 du Code de la Santé Publique, qui précise que seuls peuvent faire l'objet d'une publicité les médicaments pour lesquels a été obtenue une autorisation de mise sur le marché.

Si une information est transmise par les firmes aux prescripteurs et utilisateurs du médicament, celle-ci devra, en ce qui concerne l'ATU de cohorte, être conforme au résumé des caractéristiques du produit validé par l'Afssaps, et, dans tous les cas, devra être préalablement adressée pour avis à l'Afssaps (Unité ATU).

ANNEXES

- A. Fiche Cerfa de demande d'ATU nominative.
Cette fiche est disponible sur le site internet de l'Assaps :
www.afssaps.sante.fr, dans la rubrique informations pratiques,
ou directement sur le site du ministère de la santé :
www.sante.gouv.fr/cerfa/autotemp/atu.pdf

- B. Fiche Cerfa de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1.
Cette fiche est disponible sur le site internet de l'Assaps :
www.afssaps.sante.fr, dans la rubrique informations pratiques,
ou directement sur le site du ministère de la santé :
www.sante.gouv.fr/cerfa/efindes/abvitot.pdf

- C. Rôle des divers intervenants.

« Rôle des divers intervenants »

	ATU nominative	ATU de cohorte
Prescripteur	<p>L'utilisation est sous sa responsabilité. Le médicament ne peut être utilisé qu'après avoir obtenu l'ATU de l'Afssaps.</p> <p>Il doit fournir à l'Afssaps une demande d'ATU circonstanciée sur fiche Cerfa en motivant sa demande.</p> <p>Il doit faire transiter sa demande par le pharmacien de son établissement qui l'envoie à l'Afssaps.</p> <p>Il doit informer le patient du statut du produit et lui donner toute information sur le médicament.</p> <p>Il doit notifier les effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance.</p> <p>Il doit tenir l'Afssaps informée de l'efficacité/tolérance du traitement si il souhaite le renouvellement de l'ATU.</p>	<p>Il doit respecter le protocole d'utilisation thérapeutique : critères de prescription, modalités de surveillance et d'information des patients ; recueil de données ; procédures de pharmacovigilance.</p>
Firme	<p>Etiquetage.</p> <p>Distribution au vu de l'ATU délivrée par l'Afssaps.</p> <p>Distribution à une pharmacie à usage intérieur ou à une structure autorisée.</p> <p>Rapport de pharmacovigilance à l'Afssaps.</p> <p>Soumission à l'Afssaps, pour avis, de toute information relative au médicament, avant sa diffusion.</p>	<p>Etiquetage.</p> <p>Notice.</p> <p>Distribution que à une pharmacie à usage intérieur ou à une structure autorisée.</p> <p>Respect du protocole d'utilisation thérapeutique.</p> <p>Contrôle du respect du protocole par les utilisateurs.</p> <p>Recueil des informations transmises par les prescripteurs notamment les effets indésirables.</p> <p>Rapport réguliers à l'Afssaps sur <u>toutes</u> les données collectées dans l'ATU.</p> <p>Synthèse des rapports à envoyer aux utilisateurs, une fois validée par l'Afssaps.</p> <p>Soumission à l'Afssaps, pour avis, de toute information relative au médicament, avant sa diffusion.</p>
Pharmacien d'établissement de santé	<p>Il adresse la demande d'ATU 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 conformément aux bonnes pratiques.</p> <p>Il doit notifier les effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance.</p>	<p>Il prend connaissance et respecte le protocole d'utilisation thérapeutique.</p> <p>Il s'assure qu'il détient les informations relatives au déroulement du traitement des patients inclus dans son établissement.</p> <p>Il commande, réceptionne et dispense le médicament et gère les stocks conformément aux bonnes pratiques.</p>

