

The background is white with several large, overlapping, rounded geometric shapes in purple, green, and pink. A thin purple line forms a large, irregular shape that frames the main text.

Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

Principes et éléments d'information
sur les modalités d'élaboration
et de mise en œuvre par l'ANSM

Octobre 2012



Sommaire

Préambule	3
Identification du besoin d'une RTU	4
Instruction d'une RTU	5
Collecte des données	5
Expertise interne du dossier	6
Décision	6
Mentions incluses dans la RTU, protocole de suivi des patients et établissement d'une convention	6
Mentions incluses dans la Recommandation Temporaire d'Utilisation	6
Protocole de suivi des patients	7
Établissement d'une convention	7
Notification, mise en place et suivi d'une RTU	8
Finalisation et notification	8
Diffusion	8
Surveillance	9
Durée	9
Rôle des professionnels de santé	9
Rôle de l'industrie pharmaceutique	10
Questions/réponses	11
ANNEXE 1	13
Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (article 18)	13
ANNEXE 2	14
Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques	14
ANNEXE 3	18
Modèle de protocole de suivi des patients	18
ANNEXE 4	19
Modèle de fiche de suivi des patients dans le cadre d'une RTU	19



Préambule

La **sécurité** d'emploi d'un médicament est assurée par un rapport positif entre les bénéfices et les risques de son utilisation dans l'indication considérée. Ce rapport positif fonde l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dont le cadre est défini par le résumé des caractéristiques du produit (RCP). L'usage d'un médicament en dehors des indications validées par l'AMM peut exposer l'utilisateur à un rapport bénéfice-risque mal établi, voire défavorable en cas de bénéfices inconnus ou non évalués.

Le **bon usage** d'un médicament repose donc notamment sur le respect de son AMM et, le cas échéant, des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) ou de son autorisation temporaire d'utilisation (ATU), (article L. 5121-14-3 du code de la santé publique). La Commission européenne et l'ANSM en France ont la responsabilité de définir et d'autoriser ces usages. Il est rappelé que l'AMM doit demeurer la norme.

Cependant, certains médicaments sont prescrits en dehors de l'AMM, soit pour répondre à un besoin de santé publique non assuré dans le cadre d'une AMM existante, soit pour assurer l'accès du médicament à certains sous-groupes de patients peu étudiés ou non ciblés dans le dossier d'enregistrement ayant fondé l'AMM.

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Annexe 1) introduit la possibilité d'encadrer des utilisations en dehors du cadre de l'AMM par des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) pour des médicaments bénéficiant déjà d'une AMM en France. Le décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques en précise les conditions d'élaboration par l'ANSM (Annexe 2).

Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) sont à distinguer des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), car les spécialités pharmaceutiques concernées bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché dans une autre indication thérapeutique et sont donc d'ores et déjà commercialisées en France.

De même, l'utilisation de spécialités dans le cadre d'une RTU ne peut se substituer à un essai clinique, seuls destinés à apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament.

Les RTU s'appliquent à l'ensemble des médicaments prescrits en ville comme à l'hôpital et prévoient l'obligation d'un suivi des patients assuré par le(s) laboratoire(s) concerné(s).

Une RTU est élaborée par l'ANSM lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

- ◆ il existe un **besoin thérapeutique** non couvert, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication concernée ;

et

- ◆ le **rapport bénéfice/risque** du médicament est **présupposé favorable**, à partir de données scientifiques disponibles d'efficacité et de sécurité.

La RTU répond ainsi à un double objectif :

- ◆ d'une part, elle vise à sécuriser l'utilisation des médicaments prescrits dans un cadre non conforme à leur AMM, en objectivant leur intérêt thérapeutique au regard des risques auxquels ils exposent les patients ;
- ◆ d'autre part, elle garantit la mise en place par le laboratoire⁽¹⁾ concerné d'un suivi des patients traités dans ce cadre dérogatoire à l'AMM. Elle constitue ainsi un levier pour améliorer la connaissance du médicament dans l'utilisation considérée et incite le laboratoire à déposer une demande d'extension d'indication.

Il s'agit d'un dispositif d'encadrement temporaire ne pouvant excéder 3 ans.

Identification du besoin d'une RTU

Afin d'assurer une équité d'accès et la plus grande sécurité possible d'utilisation des médicaments en dehors des champs réglementaires existants (AMM, ATU de cohorte, essais cliniques), l'ANSM est en charge d'élaborer des RTU, lorsqu'elle le juge nécessaire en termes de santé publique,

Dans le cadre de ses missions de surveillance et de bon usage du médicament, lorsqu'une situation non conforme à l'AMM est identifiée, l'ANSM peut s'autosaisir pour élaborer une RTU lorsqu'elle identifie un besoin thérapeutique non couvert.

Toute prescription d'une spécialité non conforme à son AMM peut également être signalée à l'ANSM par :

- ◆ le ministre chargé de la santé,
- ◆ le ministre chargé de la sécurité sociale,
- ◆ la Haute Autorité de Santé (HAS),
- ◆ l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam),
- ◆ l'Institut National du Cancer (Inca),
- ◆ les centres de référence/compétence en charge des maladies rares,
- ◆ les associations agréées de patients,

s'ils estiment qu'elle pourrait donner lieu à l'élaboration d'une RTU.

Tout besoin thérapeutique signalé par une société savante sera considéré comme une alerte par l'ANSM.

Dans tous les cas, l'initiative d'engager la procédure d'élaboration d'une RTU, relève de la compétence exclusive de l'ANSM.

Les besoins d'extension de l'AMM sont théoriquement nombreux. L'ANSM élaborera des RTU en prenant en considération plusieurs critères dont la qualité des preuves scientifiques, le caractère innovant et le profil de sécurité du médicament, le pronostic et la fréquence de la maladie ainsi que l'existence d'essai clinique en France dans l'indication. Une attention particulière sera accordée aux maladies rares. En tout état de cause, une RTU n'a pas vocation à s'opposer aux données du RCP ; elle ne peut être en contradiction avec l'AMM.

(1) Est appelé "laboratoire" dans ce texte, le titulaire de l'AMM ou l'entreprise qui en assure l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire.

Instruction d'une RTU

Lorsqu'elle décide d'engager la procédure d'élaboration d'une RTU, l'ANSM procède en deux étapes successives :

- ◆ la collecte des informations nécessaires à l'instruction ;
- ◆ puis l'expertise scientifique de ces informations.

En cas d'urgence sanitaire, l'Agence s'engage à examiner en priorité l'opportunité d'une RTU.

Collecte des données

Lorsqu'elle envisage d'élaborer une RTU :

a) l'ANSM demande au(x) laboratoire(s) concerné(s) de lui transmettre dans un délai de 3 mois toute information utile et notamment :

- ◆ toutes données cliniques et non cliniques permettant de contribuer à l'évaluation de l'efficacité et la sécurité du médicament utilisé dans la situation identifiée ;
- ◆ la liste et l'état d'avancement des essais cliniques (titre et objectifs) en cours et programmés en France ou à l'étranger dans l'indication visée et les sites de recherche en France ;
- ◆ une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ;
- ◆ un projet de protocole de suivi des patients ;
- ◆ une copie de toute AMM délivrée dans un autre état dans cette indication avec le RCP et le dernier PSUR^[2] ;
- ◆ le cas échéant, une copie de tout refus ou retrait d'AMM dans cette indication par un autre état ;
- ◆ le cas échéant, une copie de tout avis scientifique de l'EMA ou d'une autre autorité compétente dans cette indication.

b) pour les maladies rares et les pathologies cancéreuses, l'ANSM sollicite de plus et en parallèle dans le même délai de 3 mois, l'avis :

- ◆ du centre de référence de la maladie rare concernée s'il existe ;
- ◆ de l'INCA si la pathologie concernée relève de la cancérologie.

Ces avis portent notamment sur :

- ◆ l'analyse du besoin d'une RTU au regard des pratiques et des recommandations existantes de prise en charge ;
- ◆ les données disponibles en termes d'efficacité et de sécurité dans la situation concernée ;
- ◆ le cas échéant, les travaux conduits par le centre de référence de la pathologie concernée.

[2] PSUR: periodic safety update report

Expertise interne du dossier

L'ANSM évalue le rapport bénéfice/risque présumé de la situation pouvant relever d'une RTU à partir des données dont elle dispose et des données recueillies auprès du laboratoire et, le cas échéant de l'INCA ou des centres de référence.

L'évaluation du niveau de preuve de l'efficacité et de l'ampleur du bénéfice clinique présumé est réalisée par l'agence en se fondant sur les principes de l'évaluation scientifique en médecine, en tenant compte des caractéristiques méthodologiques des études et de l'ensemble des résultats disponibles en rapport avec l'efficacité et le risque du médicament dans la situation considérée. Lorsqu'il s'agit de données issues d'études publiées, celles-ci doivent avoir été présentées préférentiellement dans des revues à comité de lecture.

L'exigence peut néanmoins être adaptée en fonction de situations particulières, telles que les maladies rares. Dans ces situations, l'évaluation prend en considération le cas échéant, les Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS), ainsi que, le cas échéant, les données transmises par les centres de référence « maladies rares » en réponse à l'enquête diligentée par les autorités ministérielles (instruction ministérielle N° DGS/PP2/DGOS/PF2/2012/266 du 13 juillet 2012)^[3].

Décision

Si l'évaluation effectuée par l'ANSM permet de présumer que le rapport entre le bénéfice **présumé** et les effets indésirables encourus est favorable, l'ANSM élabore un projet de RTU avec en annexe le protocole de suivi et, en tant que de besoin, un projet de convention avec le(s) laboratoire(s) concerné(s).

Dans le cas contraire, la notification d'avis défavorable de la RTU est notifiée au demandeur et est publiée sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr, activités, mettre à disposition les produits de santé, rubrique RTU).

Mentions incluses dans la RTU, protocole de suivi des patients et établissement d'une convention

Mentions incluses dans la Recommandation Temporaire d'Utilisation

La RTU mentionne :

- ◆ l'indication dérogatoire ;
- ◆ la posologie et le mode d'administration ;
- ◆ si besoin, des précautions d'emploi, mises en garde ou contres indications spécifiques au cadre de la RTU ;
- ◆ les effets indésirables ;
- ◆ le cas échéant, le classement de la spécialité si la RTU implique qu'il diffère de celui indiqué dans l'AMM à la rubrique « conditions de prescriptions et délivrance » ;
- ◆ sa durée de validité.

[3] Relative au recensement par les centres de référence maladies rares des spécialités pharmaceutiques susceptibles de faire l'objet de recommandations temporaires d'utilisation telles que mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

Elle est assortie d'un argumentaire présentant les résultats scientifiques principaux sous-tendant le bien-fondé de la RTU.

Une même RTU peut concerner une ou plusieurs spécialités dès lors que leur mécanisme d'action est similaire.

Protocole de suivi des patients

La RTU comporte en annexe un protocole définissant les modalités de recueil des données et de suivi des patients, portant sur les données d'efficacité, de sécurité et les conditions réelles d'utilisation du produit.

Le suivi doit comporter :

- ◆ au moins un critère permettant d'évaluer le bénéfice thérapeutique du médicament ;
- ◆ le recueil des effets indésirables ;
- ◆ des données relatives aux conditions réelles d'utilisation.

Il ne s'agit en aucun cas d'un essai clinique. Le suivi poursuit un double objectif :

- 1) garantir que le rapport entre les bénéfices et les risques reste présumé favorable pour la situation thérapeutique identifiée et inciter, dans ce contexte, le laboratoire à engager des essais cliniques en vue d'une extension de l'autorisation de mise sur le marché du médicament dans cette indication ;
- 2) assurer la sécurité des patients.

Il doit être réalisé conformément aux dispositions mentionnées dans la loi « Informatique et Libertés ».

Un modèle de protocole de suivi et de fiche de suivi figure en annexes 3 et 4.

Le protocole de suivi des patients annexé à la RTU mentionne par ailleurs les modalités et la périodicité d'envoi à l'ANSM de ces données sous forme de rapports périodiques de synthèse. La périodicité d'envoi de ces rapports est fixée, le cas échéant, dans la convention. Au minimum, il est prévu deux rapports de synthèse intermédiaires (1,5 an et 2,5 ans) et un rapport final.

L'ANSM peut si besoin se faire assister d'un CRPV⁽⁴⁾ nommément désigné.

La mise en place et le financement d'un suivi des patients traités dans le cadre d'une RTU constituent une obligation légale pour le laboratoire.

Tout manquement à cette obligation de suivi pourrait conduire à la suspension ou au retrait de la RTU par l'ANSM.

Établissement d'une convention

En tant que de besoin, une convention peut être signée avec le(s) laboratoire(s). Cette convention dont le modèle est fixé par décision du directeur général de l'ANSM précise notamment :

- ◆ les modalités de collecte et de communication à l'ANSM des informations issues du suivi des patients par le(s) laboratoire(s) ;
- ◆ le rôle des intervenants dans le cadre du suivi et notamment, de l'ANSM, des professionnels de santé et du (des) laboratoire(s) ;
- ◆ l'engagement, le cas échéant, du laboratoire à déposer une demande de modification d'AMM dans un délai déterminé par l'agence.

(4) CRPV : centre régional de pharmacovigilance

Une convention unique liera les laboratoires :

- ◆ dans la mesure du possible, lorsqu'il s'agit de médicaments ayant un mécanisme d'action similaire, et après accord entre les laboratoires ;
- ◆ obligatoirement lorsqu'il s'agit d'un médicament princeps et de génériques.

La répartition du financement du suivi se fait au prorata du chiffre d'affaires respectif réalisé sur le marché français par chacune de ces spécialités, l'année civile précédente.

Notification, mise en place et suivi d'une RTU

Finalisation et notification

L'ANSM envoie par lettre recommandée avec accusé de réception le projet de RTU et, le cas échéant, le projet de convention au laboratoire.

Le laboratoire dispose d'un délai de 1 mois (+ 1 mois supplémentaire s'il en fait la demande) à partir de la date de réception du projet pour retourner à l'ANSM la convention signée. À l'expiration de ce délai, le directeur général de l'ANSM signe la RTU et en tant que de besoin, la convention.

La RTU et ses mises à jour sont notifiées au laboratoire.

Diffusion

Les RTU ainsi que leurs mises à jour sont adressées au ministre chargé de la Santé, à la HAS, à l'Uncam et au CEPS ainsi qu'à l'INCA et aux centres de référence le cas échéant. Elles sont rendues publiques sur le site internet de l'ANSM.

Elles sont envoyées aux Ordres professionnels et sociétés savantes concernées.

Les Ordres professionnels concernés (médecins, pharmaciens, sages-femmes, chirurgiens-dentistes...) informent leurs adhérents de :

- ◆ l'existence, la modification, la suspension ou le retrait de la RTU ;
- ◆ la mise en place d'un suivi des patients ;
- ◆ la nécessité de remplir une fiche de recueil de suivi dans le cadre de la RTU ;
- ◆ la nécessité de transmettre la fiche de recueil de suivi au destinataire identifié dans la RTU.

Une RTU ne peut pas faire l'objet de publicité conformément à l'article L. 5122-3 du code de la santé publique. L'ANSM peut demander sous son contrôle préalable au(x) laboratoire(s) concerné(s) de mettre en œuvre une information appropriée auprès de professionnels de santé.

Surveillance

L'ANSM s'assure de la sécurité du médicament utilisé dans le cadre d'une RTU, notamment à partir des données collectées dans le cadre du suivi des patients et de celles issues de la pharmacovigilance :

- ◆ d'une part, dans le cadre du suivi des patients, mis en place par le(s) laboratoire(s), tout effet indésirable grave doit être signalé par le laboratoire à l'ANSM dans les plus brefs délais ;
- ◆ d'autre part, dans le cadre général de la pharmacovigilance, tout effet indésirable constaté par un professionnel de santé, un patient ou une association agréée de patients (cf. le formulaire de signalement – patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés au médicament, www.ansm.sante.fr) doit être signalé au CRPV dont il dépend géographiquement.

Durée

Une RTU est temporaire, elle ne peut excéder 3 ans.

En cas de risque pour la santé publique, de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'information, ou s'il est considéré que les conditions de l'article L 5121-12-1 ne sont plus remplies (existence d'une nouvelle alternative thérapeutique disponible), la RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM. Une procédure contradictoire d'un mois avec le(s) laboratoire(s) est mise en œuvre avant toute décision définitive, sauf urgence.

Dans ce cas, l'ANSM en informe le Ministre chargé de la santé, la HAS, l'UNCAM et le CEPS, l'INCA et les centres de référence le cas échéant ainsi que les ordres professionnels et sociétés savantes.

Dans les 6 mois précédant le terme de la RTU, l'ANSM :

- ◆ analyse les données de suivi collectées (efficacité et sécurité),
- ◆ s'informe sur l'avancement du développement du médicament,
- ◆ recherche d'éventuelles nouvelles alternatives disponibles.

Rôle des professionnels de santé

La RTU offre un cadre réglementaire de prescription effectuée en dehors de l'AMM :

- ◆ dans ce cadre, le prescripteur doit **informer** le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et porte sur l'ordonnance la mention « Prescription hors AMM » ;
- ◆ **collecter** et transmettre les données de suivi de son patient au laboratoire concerné, selon les modalités prévues dans le protocole de suivi annexé à la RTU Cette collecte est un élément clé du médicament en dehors du cadre de l'AMM.



Rôle de l'industrie pharmaceutique

Sur demande de l'ANSM, le laboratoire lui transmet toutes les informations dont il dispose, relatives à la situation identifiée par l'agence comme pouvant relever d'une RTU.

Il a l'obligation de mettre en place et de financer la collecte des données relatives au suivi des patients tel que décrit dans le protocole (ne sont pas concernés par ce financement les examens complémentaires et les consultations liés à la prise en charge habituelle du patient) (cf. art L. 5124-8-9). Lorsque l'utilisation de la spécialité concerne le traitement d'une maladie rare pour laquelle existe un centre de référence, le laboratoire peut lui confier en tout ou partie le suivi des patients.

Le laboratoire doit répondre aux obligations en matière de pharmacovigilance, notamment d'informer l'ANSM de toute nouvelle donnée de nature à modifier le rapport bénéfice/risque (cf. L. 5121-9-2)

Il contribue au bon usage du médicament notamment en veillant qu'il soit prescrit dans le respect de son AMM ou de sa RTU ; lorsqu'il constate des prescriptions non conformes au bon usage, il en avise l'ANSM (cf. L. 5121-14-3).

Questions/réponses

Un laboratoire peut-il solliciter l'ANSM pour la mise en place d'une RTU ?

Les personnes habilitées à solliciter l'ANSM sont mentionnées dans le décret du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques : l'ANSM peut être alertée de toute prescription d'une spécialité non conforme à son AMM par :

- ◆ les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ;
- ◆ la Haute Autorité de Santé (HAS) ;
- ◆ l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) ;
- ◆ l'Institut National du Cancer (Inca) ;
- ◆ les centres de référence/compétence en charge des maladies rares ;
- ◆ les associations agréées de patients.

Par ailleurs, une société savante peut alerter l'ANSM.

Par contre, un laboratoire pharmaceutique n'a pas vocation à demander à l'ANSM la mise en œuvre d'une RTU.

Lorsqu'il identifie une situation de prescription non conforme à l'AMM, il en avise l'ANSM et :

- ◆ soit cette situation relève d'un besoin de santé et il appartient au laboratoire d'envisager un dossier d'extension d'indication ;
- ◆ soit cette situation est injustifiée et il appartient au laboratoire d'informer les prescripteurs du caractère inutile voire dangereux de la prescription.

Le suivi des patients dans le cadre d'une RTU est-il obligatoire ?

Conformément à la loi, le suivi est obligatoire et son financement incombent au(x) laboratoire(s) concerné(s). Le rôle de chacun des intervenants sera défini dans le protocole.

Quels sont les leviers pour que les prescripteurs s'impliquent dans la remontée de données ?

L'ANSM adresse un courrier aux Ordres professionnels et aux sociétés savantes, afin que ceux-ci informent et avertissent les professionnels de santé concernés de la mise en œuvre d'une RTU.

La convention est-elle obligatoire ?

La convention étant un acte bilatéral, on ne peut préjuger de sa signature par le laboratoire.

Une RTU peut en conséquence être signée par le directeur général de l'agence sans nécessairement qu'une convention passée avec l'entreprise ne précise les modalités du suivi. Dans ce cas, les modalités du recueil des données sont fixées dans le protocole de suivi des patients qui constitue l'annexe de la RTU. En l'absence de convention fixant les modalités du suivi, ce dernier s'impose quoiqu'il en soit au laboratoire comme le prévoit la loi.

L'article R. 5121-76-7 précise enfin que le coût du suivi des patients traités est à la charge du laboratoire concerné

Quelle est la portée des données recueillies en vue d'une **extension d'indication** ?

Les données recueillies au cours du suivi des patients traités dans le cadre d'une RTU ne présagent pas de l'obtention d'une extension d'indication. Elles peuvent venir compléter le dossier d'AMM. Seule la mise en place d'essais cliniques permet le recueil de données fiables d'efficacité et de sécurité. Les essais cliniques restent la procédure de référence pour examiner une demande d'extension d'indication d'AMM.

Une RTU peut-elle faire l'objet d'une **publicité** ?

La publicité sur les RTU n'est pas autorisée, puisque la réglementation impose que la publicité respecte les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché et donc uniquement les indications validées dans ce cadre.

Quels sont les modalités de mise en œuvre d'une RTU lorsqu'elle concerne **plusieurs laboratoires** ?

Lorsque la RTU concerne plusieurs laboratoires, l'ANSM sollicite chacun d'eux pour obtenir des informations détaillées sur le produit et rédige un protocole de suivi unique adressé aux laboratoires avec le projet de RTU.

Le professionnel de santé peut-il **prescrire en dehors d'un cadre réglementaire** (AMM, ATU, RTU, essai clinique) ?

Selon l'article R. 4127-8 du code de la santé publique : « Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. »

L'article L. 5121-12-1 précise qu'une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU sous réserve :

1° Que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une RTU.

2° « Ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. »

Ainsi, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence d'alternative médicamenteuse si le prescripteur le juge indispensable, au regard des données acquises de la science. Cette prescription « au cas par cas » doit être justifiée dans le dossier médical du patient. Ce dernier doit en outre être informé par le prescripteur que sa prescription n'est pas conforme à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament.

L'ordonnance doit porter la mention « Prescription hors AMM ».

ANNEXE I

Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (article 18)

Article L. 5121-12-1

I. – Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :

1° Que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans ;

2° Ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

II. – Les recommandations temporaires d'utilisation mentionnées au I sont mises à disposition des prescripteurs.

III. – Le prescripteur informe le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et porte sur l'ordonnance la mention : « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ».

Il informe le patient sur les conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, de la spécialité pharmaceutique prescrite.

Il motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

IV. – Les recommandations temporaires d'utilisation mentionnées au I sont établies après information du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Les recommandations temporaires d'utilisation sont élaborées dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État. Concernant les maladies rares, l'agence visée à l'article L. 5311-1 élabore les recommandations temporaires d'utilisation en s'appuyant notamment sur les travaux des professionnels de santé prenant en charge ces pathologies et, le cas échéant, les résultats des essais thérapeutiques et les protocoles nationaux de diagnostics et de soins.

Ces recommandations sont assorties d'un recueil des informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation de la spécialité par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui l'exploite, dans des conditions précisées par une convention conclue avec l'agence. La convention peut comporter l'engagement, par le titulaire de l'autorisation, de déposer dans un délai déterminé une demande de modification de cette autorisation.

ANNEXE 2

Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques

Publics concernés : entreprises pharmaceutiques, prescripteurs, pharmaciens, la Haute Autorité de santé, l'Institut national du cancer, les centres de référence et de compétence en charge des maladies rares, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, les associations de patients agréées.

Objet : conditions d'élaboration par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé des recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques.

Entrée en vigueur : le texte entre en vigueur le lendemain de sa publication.

Notice : l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'élaborer une recommandation temporaire d'utilisation pour une période maximale de trois ans, autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), dans une indication différente ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée autorisée. Le présent décret précise les conditions d'élaboration de ces recommandations et définit leur régime.

Références : les dispositions du code de la santé publique modifiées par le présent décret peuvent être consultées, dans leur rédaction résultant de cette modification, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>). Le décret est pris pour l'application de l'article 18 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre du travail, de l'emploi et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 5121-12-1 ;

Le Conseil d'État (section sociale) entendu,

Décrète :

Art. 1er. – Au chapitre 1er du titre II du livre 1er de la cinquième partie du code de la santé publique, il est inséré une section 7 bis intitulée : « Recommandation temporaire d'utilisation » ainsi rédigée :

« Section 7 bis

« Recommandation temporaire d'utilisation

« Art. R. 5121-76-1. – La recommandation temporaire d'utilisation prévue à l'article L. 5121-12-1 mentionne notamment, pour chaque spécialité concernée :

« 1° L'indication ;

« 2° La posologie et le mode d'administration ;

« 3° Les effets indésirables ;

« 4° Le classement de la spécialité dans les catégories mentionnées à l'article R. 5121-36, s'il diffère de celui indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché.

« Elle comporte en outre la mention de sa durée de validité. Elle est assortie d'un argumentaire faisant apparaître les données disponibles qui permette de présumer qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse

appropriée, les bénéfices attendus de la spécialité concernée sont supérieurs aux risques encourus dans cette indication ou ces conditions d'utilisation.

« Une recommandation temporaire d'utilisation peut concerner plusieurs spécialités, le cas échéant appartenant à un groupe générique mentionné à l'article L. 5121-1, et autoriser leur prescription dans la même indication ou dans les mêmes conditions d'utilisation, dès lors que leur mécanisme d'action est similaire.

« L'existence d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative mentionnée au 2o du I de l'article L. 5121-12 dans la même indication ne fait pas obstacle à l'établissement d'une recommandation temporaire d'utilisation.

« La recommandation temporaire d'utilisation prévoit notamment les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de la spécialité, formalisées dans un protocole de suivi des patients, ainsi que la périodicité et les modalités de l'envoi à l'agence des rapports de synthèse de ces données. Lorsque l'utilisation de la spécialité concerne le traitement d'une maladie rare pour laquelle existe un centre de référence, la recommandation peut autoriser le laboratoire à lui confier en tout ou partie le suivi des patients.

« *Art. R. 5121-76-2* – Une convention précise en tant que de besoin les modalités de suivi des patients et de recueil des informations prévues au dernier alinéa de l'article R. 5121-76-1. Elle indique le rôle de chacun des intervenants dans le cadre du dispositif de suivi mis en place et, notamment, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, des professionnels de santé ainsi que du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'entreprise assurant son exploitation et mandatée à cet effet par le titulaire.

« La convention peut comporter l'engagement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de déposer une demande de modification de cette autorisation dans un délai déterminé par l'agence.

« Cette convention est conforme à un modèle-type fixé par décision du directeur général de l'agence.

« *Art. R. 5121-76-3* – Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, la Haute Autorité de santé, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Institut national du cancer, les centres de référence et les centres de compétence en charge des maladies rares ainsi que les associations de patients agréées au titre de l'article L. 1114-1 peuvent signaler au directeur général de l'agence toute prescription d'une spécialité non conforme à son autorisation de mise sur le marché dont ils estiment qu'elle pourrait donner lieu à l'élaboration d'une recommandation temporaire d'utilisation.

« *Art. R. 5121-76-4* – Lorsqu'elle envisage d'élaborer une recommandation temporaire d'utilisation, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé demande au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité concernée, ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet par le titulaire, de lui transmettre, dans un délai de trois mois à partir de la réception de la demande, toutes les informations dont il dispose relatives à cette indication ou à ces conditions d'utilisation et notamment :

« 1° Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de la spécialité dans cette indication ou dans ces conditions d'utilisation ;

« 2° Le cas échéant, les titres et objectifs des recherches biomédicales en cours et leur état d'avancement ainsi que celles programmées en France ou en dehors du territoire national et la désignation des lieux de ces recherches lorsqu'elles sont effectuées en France ;

« 3° Une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ;

« 4° Un projet de protocole de suivi des patients précisant les données à suivre concernant l'efficacité et la sécurité de la spécialité dans l'indication considérée ou dans les conditions d'utilisation envisagées ainsi que les informations permettant de rendre compte des conditions réelles d'utilisation de la spécialité ;

« 5° Lorsque l'indication ou les conditions d'utilisation de la spécialité pharmaceutique concernée sont autorisées dans un autre Etat, la copie de cette autorisation et, le cas échéant, le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance ou les documents équivalents ;

« 6° Le cas échéant, une copie des décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité prises par l'autorité compétente d'un autre Etat ;

« 7° Le cas échéant, la copie de tout avis scientifique rendu sur cette indication ou ces conditions d'utilisation par l'Agence européenne des médicaments ou par l'autorité compétente d'un autre Etat.

« *Art. R. 5121-76-5.* – Outre les informations mentionnées à l'article R. 5121-76-4, l'agence sollicite simultanément dans le même délai de trois mois :

« 1° Si l'indication ou les conditions d'utilisation concernent une maladie rare, l'avis du centre de référence compétent, lorsqu'il existe ;

« 2° Si l'indication ou les conditions d'utilisation concernent le traitement d'un cancer, l'avis de l'Institut national du cancer.

« Ces avis portent notamment sur le besoin d'une évaluation par l'agence de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation envisagées au regard des pratiques et des recommandations de prise en charge thérapeutique existantes. Ils mentionnent en outre les données françaises et internationales disponibles qui permettent de présumer de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans l'utilisation concernée. S'agissant des maladies rares, l'avis indique, le cas échéant, les travaux conduits par le centre de référence de la pathologie.

« *Art. R. 5121-76-6.* – Sur la base des informations mentionnées aux articles R. 5121-76-4 et R. 5121-76-5 ainsi que des connaissances scientifiques disponibles et notamment, s'agissant de la prise en charge d'une maladie rare, du protocole national de diagnostic et de soins élaboré par la Haute Autorité de santé lorsqu'il existe, l'agence procède à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité présumées de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Si cette évaluation permet de présumer que le rapport entre le bénéfice attendu et les effets indésirables encourus est favorable, elle élabore un projet de recommandation temporaire d'utilisation qui comporte en annexe un protocole de suivi des patients élaboré à partir du projet mentionné au 4° de l'article R. 5121-76-4, ainsi que, en tant que de besoin, un projet de convention qui en précise les modalités.

« L'agence adresse, par lettre recommandée avec demande d'accusé de réception, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire, le projet de recommandation temporaire d'utilisation accompagné du projet de convention.

« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui en assure l'exploitation retourne à l'agence la convention signée, dans le mois qui suit la réception de ces documents. À la demande du titulaire ou de l'exploitant, ce délai peut être prolongé d'un mois. À l'expiration de ce délai, le directeur général de l'agence signe la recommandation ainsi que, en tant que de besoin, la convention.

« *Art. R. 5121-76-7.* – Le coût du suivi des patients traités est à la charge du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité ou de l'entreprise qui en assure l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire. Le titulaire ou l'entreprise organise la collecte des données par les prescripteurs mentionnés à l'article L. 5121-12-1.

« Lorsque la recommandation temporaire d'utilisation concerne plusieurs spécialités, le coût du suivi est réparti entre les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités concernées ou les entreprises qui en assurent l'exploitation et qui ont été mandatées à cet effet par les titulaires au prorata du chiffre d'affaires respectif réalisé sur le marché français de chacune de ces spécialités l'année civile antérieure.

« *Art. R. 5121-76-8.* – En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'agence estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

« Sauf en cas d'urgence, la modification, la suspension ou le retrait de la recommandation ne peut intervenir qu'à l'expiration d'un délai d'un mois après réception, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité concernée ou l'entreprise en assurant l'exploitation et qui a été mandatée à cet effet par le titulaire, d'un courrier recommandé avec accusé de réception, l'informant de l'intention de l'agence de procéder à cette modification, à cette suspension ou à ce retrait.

« La délivrance d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au I ou du I de l'article L. 5121-12 pour une ou plusieurs indications ou conditions d'utilisation prévues par une recommandation temporaire d'utilisation met immédiatement fin, pour ces indications et conditions, à la recommandation.

« *Art. R. 5121-76-9.* – La recommandation temporaire d'utilisation initiale et chacune de ses mises à jour sont notifiées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet par le titulaire. L'agence transmet également chaque recommandation temporaire d'utilisation et ses mises à jour aux ordres professionnels des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes, ainsi que, le cas échéant, à ceux des autres professionnels de santé concernés.

« Les recommandations et les projets de recommandation font l'objet d'une publication sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

« L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé informe sans délai les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ainsi que la Haute Autorité de santé de toute décision renouvelant modifiant ou mettant fin à une recommandation temporaire d'utilisation. »

Art. 2. – Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la secrétaire d'État auprès du ministre du travail, de l'emploi et de la santé, chargée de la santé, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 9 mai 2012.

Par le Premier ministre :

FRANÇOIS FILLON

*Le ministre du travail,
de l'emploi et de la santé,*
XAVIER BERTRAND

*La secrétaire d'État
auprès du ministre du travail,
de l'emploi et de la santé,
chargée de la santé,*
NORA BERRA

ANNEXE 3

Modèle de protocole de suivi des patients

Introduction

Contexte et objectifs du protocole

Méthode

- ◆ Exemple : *Suivi prospectif de cohorte nationale*

Modalité d'administration du médicament

- ◆ Posologie

Critères d'évaluation

- ◆ Au moins un critère d'évaluation pertinent, défini a priori, permettant d'évaluer le bénéfice thérapeutique
- ◆ Recueil des effets indésirables

Déroulement du suivi

- ◆ Suivi des patients,
- ◆ Chronologie et contenu des visites

Modalités de recueil des données

- ◆ Organisation pratique du recueil des données (exemple : fiches papier ou recueil informatique)

Rapport de synthèse

- ◆ Analyse statistique
- ◆ Périodicité
- ◆ Fichiers informatiques des données recueillies

Rôle des intervenants

- ◆ Identification des coordonnateurs du suivi, le cas échéant
- ◆ Obligations des prescripteurs

Suivi des Références bibliographiques

ANNEXE 4

Modèle de fiche de suivi des patients dans le cadre d'une RTU

Examen clinique

- ◆ Score ECOG⁽⁵⁾ ou autre score informant de l'état général du patient
- ◆ Critères permettant l'évaluation du bénéfice thérapeutique
- ◆ + Examen spécifique en fonction de la pathologie concernée

Instauration du traitement

- ◆ Détail des caractéristiques du patient : âge, poids, taille et antécédents médicaux pertinents pour la pathologie concernée
- ◆ Posologie utilisée et traitements antérieurs, concomitants en rapport avec la pathologie concernée

Surveillance au cours du traitement

- ◆ Suivi des paramètres biologiques pertinents en fonction de la « toxicité du produit » (cf. section 4.4 du RCP) et de la pathologie concernée, ex : enzymes hépatiques, NFS, CRP, créatininémie...
- ◆ Examen particulier, exemple ECG pour surveillance de la fonction cardiaque, cf. section 4.4 du RCP

Sécurité au cours du traitement

- ◆ Déclaration via un formulaire d'effet indésirable des effets indésirables observés au cours du traitement (EI)
- ◆ Adaptation posologique ou arrêt de traitement pour raison de sécurité
- ◆ Fiche de suivi des grossesses sous traitement
- ◆ Fiche d'arrêt de traitement

Exemples de recueil de données d'efficacité

◆ *En oncologie*

Réponse au traitement : réponse complète/réponse partielle/stabilisation/progression.

◆ *En infectiologie*

Bilan bactériologie ou mesure de la charge virale, en plus de l'examen clinique.

⁽⁵⁾ Score ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group performance status