



RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION (RTU)

1. Définition

La RTU est instruite pour une spécialité par l'ANSM pour encadrer les prescriptions de celle-ci, non conformes à son autorisation de mise sur le marché (AMM), sous réserve :

- qu'il existe un besoin thérapeutique non ou insuffisamment couvert
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

Les RTU sont délivrées pour une durée maximale de 3 ans renouvelable.

Leur objectif est de sécuriser l'utilisation des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients traités dans ce cadre dérogatoire à l'AMM et organisé par les laboratoires concernés.

2. 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'instruction d'une RTU, relève de la compétence exclusive de l'ANSM.

L'ANSM procédera à l'instruction des RTU au regard de la qualité des preuves scientifiques disponibles, du caractère innovant, du profil de sécurité du médicament, du pronostic et de 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.

3. Collecte des données

Lorsqu'elle envisage d'instruire une RTU pour une spécialité donnée, 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
- 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.

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.

4. 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.

5. 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).



REFERENCES

1. Rahbari M, Rahbari NN. Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives. *Bull World Health Organ.* 1 mars 2011;89(3):163.
2. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L, 32004R0726 avr 30, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/eng>
3. Quiterie L, Agnès B, Christian D. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France. In: *Revue d'histoire de la pharmacie.* p. 54.
4. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. In 1992.
5. Décret n° 94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique.
6. DAUDIGNY Y, DEROCHE C, GUILLOTIN V. Rapport d'information n° 569 fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé enregistré à la Présidence du Sénat le 13 juin 2018. Sénat;
7. ATU de cohorte en cours - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/4)
8. ATU nominative - Liste des spécialités autorisées - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/5](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/5)
9. ANSM. Avis aux demandeurs d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU). ANSM; 2014.
10. Code de la santé publique - Article L5123-2. Code de la santé publique.
11. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. 2013-1203 déc 23, 2013.
12. Post-ATU [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/post-atu>
13. DGOS ;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
14. Horn L, Mansfield AS, Szczęśna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 25 sept 2018 [cité 17 nov 2019]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1809064>
15. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 4 oct 2019 [cité 17 nov 2019];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32222-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32222-6/abstract)
16. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Brief report: Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC - Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 14 oct 2019 [cité 21 nov 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086419335294>
17. Vassal G, Cozic N, Ferretti G, Taieb S, Houot R, Brugieres L, et al. Biomarker-driven access to crizotinib in ALK, MET, or ROS1 positive (+) malignancies in adults and children: The French National AcSé Program. *J Clin Oncol.* 20 mai 2018;36(15_suppl):2504-2504.
18. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, Dahlberg SE, Drilon A, Noonan SA, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer.* 1 juill 2019;133:96-102.