



Direction générale de la santé
Sous-direction : Politiques des produits de santé
Bureau du Médicament
Personne chargée du dossier : Isabelle
Deloffre-Mathieu
tél. : 01 40 56 47 34

Direction de la sécurité sociale
Sous-direction du financement du système de soins
Bureau des produits de santé
Personne chargée du dossier : Frédéric Simantov
tél. : 01 40 56 71 49

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
Sous-direction de la qualité et du fonctionnement des
établissements de santé
Bureau qualité et sécurité des soins en établissements de
santé
Personne chargée du dossier : Jérôme Vernois
tél. : 01 40 56 77 43
Sous- direction des affaires financières
Bureau du financement de l'hospitalisation publique et
des activités spécifiques de soins pour les personnes
âgées
Personne chargée du dossier : Pierre Morisset
tél. : 01 40 56 41 91

Le ministre de la santé et des solidarités

à

Mesdames et Messieurs les préfets de région,
Directions régionales des affaires sanitaires et sociales

Mesdames et Messieurs les préfets de département
Directions départementales des affaires sanitaires et
sociales

Mesdames et Messieurs les directeurs des agences
régionales de l'hospitalisation

Mesdames et Messieurs les directeurs des
établissements de santé

CIRCULAIRE N°DGS/SD3A/DSS/FSS/DHOS/E2/2007/143 du 11 avril 2007 relative aux conditions dans lesquelles peuvent être fournis et pris en charge les médicaments faisant l'objet ou ayant fait l'objet des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) mentionnées à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique et les nouveaux médicaments bénéficiant d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sans avoir fait l'objet d'ATU.

Date d'application :
NOR : SANP0730249C
Classement thématique : établissements de santé

Résumé : Modalités d'acquisition, de dispensation par les établissements de santé et de prise en charge par l'assurance maladie des médicaments faisant l'objet ou ayant fait l'objet des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) mentionnées à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique et des nouveaux médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) sans avoir fait l'objet d'ATU.
Mots-clés : ATU – AMM- agrément aux collectivités, rétrocession, financement hospitalier, dérogations d'achat
Textes de référence : Articles L 5121-12, L5123-2, L 5123-3 et L.5126-4 du Code de la santé publique
Textes abrogés ou modifiés : Circulaire DSS-1C/DGS-PH/DH n°96-710 du 21 novembre 1996

La présente circulaire qui annule et remplace la circulaire DSS-1C/DGS-PH/DH n°96-710 du 21 novembre 1996 précise les modalités d'acquisition, de dispensation par les établissements de santé et de prise en charge par l'assurance maladie des médicaments faisant l'objet ou ayant fait l'objet des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) mentionnées à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique et des nouveaux médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) sans avoir fait l'objet d'ATU.

Le régime juridique des ATU

L'AFSSAPS peut accorder, à titre exceptionnel, pour des médicaments ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché, des autorisations temporaire d'utilisation (ATU) en application de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Pour pouvoir faire l'objet d'une ATU, les médicaments doivent être destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié.

Dans ce cadre, deux catégories d'ATU sont définies, respectivement au a) et au b) de l'article L. 5121-12 précité :

- les ATU visées au a), dites ATU de cohorte, sont accordées pour un an renouvelable par l'AFSSAPS à la demande du titulaire des droits d'exploitation des médicaments. L'efficacité et la sécurité des médicaments concernés doivent être fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM et cette demande doit avoir été déposée ou le laboratoire doit s'engager à la déposer dans un délai déterminé. Lorsqu'un médicament bénéficie d'une ATU de cohorte, tous les patients répondant à l'indication de l'ATU y ont accès.
- Les ATU visées au b), dites ATU nominatives, sont accordées par l'AFSSAPS pour la durée du traitement et au maximum pour un an. Les ATU nominatives sont renouvelables. Elles sont accordées à la demande d'un médecin pour un patient donné. L'efficacité et la sécurité du médicament pour l'indication dans laquelle elle est utilisée pour le patient concerné doivent être présumées en l'état des connaissances scientifiques et le médicament doit être susceptible de présenter un bénéfice réel. Il peut être accordé des ATU nominatives pour un seul patient ou pour plusieurs patients, le cas échéant, dans des indications différentes. Le laboratoire n'intervient pas dans la procédure d'autorisation.

Pour l'application de cette circulaire, la notion « d'entrée en vigueur effective de l'AMM » correspond à la date à laquelle l'ATU de cohorte cesse de produire ses effets ou la date à compter de laquelle les ATU nominatives cessent d'être délivrées par l'AFSSAPS. Cette date est fixée par l'AFSSAPS en application de l'article R.5121-76 du code de la santé publique.

I - MEDICAMENT FAISANT L'OBJET OU AYANT FAIT L'OBJET D'UNE ATU DE COHORTE OU D'ATU NOMINATIVES AVANT L'OCTROI D'UNE AMM

Il convient de relever que les médicaments faisant l'objet d'ATU nominatives ne font pas nécessairement l'objet d'une demande d'AMM par la suite. Certaines des dispositions de la présente circulaire s'appliquent également à ces médicaments.

Au regard de l'agrément à l'usage des collectivités et divers services publics, des conditions de rétrocession et du financement hospitalier des médicaments concernés, trois périodes doivent être distinguées :

- la période comprise entre l'octroi de l'ATU par l'AFSSAPS et, le cas échéant, la date de notification de l'AMM.

Les dispositions prévues au point I-1 de la présente circulaire s'appliquent aussi aux médicaments sous ATU pour lequel aucun dossier de demande d'AMM n'est déposé.

- la période comprise entre la date de notification de l'AMM et la date de « l'entrée en vigueur » effective de l'AMM fixée par l'AFSSAPS en application de l'article R. 5121-76 du code de la santé publique, c'est à dire la date de fin de l'ATU de cohorte ou la date à laquelle l'agence cesse d'accorder de nouvelles ATU nominatives

- la période comprise entre la date d'entrée en vigueur effective de l'AMM fixée par l'AFSSAPS en application de l'article R. 5121-76 précité et la date de publication de l'agrément accordé au titre de l'AMM.

I -1 Période comprise entre la date d'octroi de l'ATU et, le cas échéant, la date de notification de l'AMM

I-1-1 Agrément aux collectivités

Les médicaments disposant d'une ATU ne sont disponibles que dans les établissements de santé. Pour pouvoir être achetés, pris en charge et utilisés par les établissements de santé, ils doivent figurer sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique. L'article R. 163-8 du code de la sécurité sociale précise que la demande d'inscription d'un médicament sur cette liste doit être présentée par l'entreprise qui l'exploite.

L'article L. 5123-3 du code de la santé publique précise que cette inscription est opérée sur proposition de la commission de la transparence de la Haute autorité de santé.

Cependant, pour des raisons de santé publique, notamment afin de ne pas retarder l'accès des patients à ces médicaments qui sont destinés à traiter des maladies graves ou rares, la présente circulaire prévoit une procédure d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités allégée et dérogatoire au droit commun. Ainsi, les médicaments bénéficiant d'une ATU de cohorte sont agréés à l'usage des collectivités par arrêté des ministres, l'avis favorable à l'ATU émis par la commission d'AMM valant proposition d'inscription. Par dérogation, la commission de la transparence n'est pas consultée sur cette inscription. **Dans l'attente de la publication de cet agrément, les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé peuvent se procurer les médicaments considérés dès la date d'octroi de l'ATU de cohorte par l'AFSSAPS que le produit ait fait ou non l'objet auparavant d'une ATU nominative sollicitée par un médecin de l'établissement.** Les médicaments disposant d'une ATU nominative sont considérés comme agréés aux collectivités à compter de la date d'octroi de l'ATU par l'AFSSAPS. Cet agrément tacite autorise l'achat, la prise en charge et l'utilisation par l'établissement de santé de la spécialité uniquement pour les patients qui bénéficient de ces ATU.

Ces dispositions dérogatoires n'exonèrent pas les laboratoires exploitant les médicaments concernés de demander ultérieurement un agrément à l'usage des collectivités et divers services publics au titre de l'AMM (voir I-3).

Pour un même médicament, les statuts d'ATU nominatives et d'ATU de cohorte peuvent se succéder, voire coexister. Un médicament faisant l'objet d'ATU nominatives peut en effet bénéficier ultérieurement, à la demande du laboratoire, d'une ATU de cohorte. L'agrément aux collectivités au titre des ATU nominatives accordé conserve sa validité jusqu'à la publication de l'agrément aux collectivités du médicament au titre de son ATU de cohorte. Par ailleurs, l'octroi d'une ATU de cohorte pour un médicament donné ne fait pas obstacle à ce que ce dernier fasse l'objet d'ATU nominatives pour des indications différentes de celles de l'ATU si des prescripteurs hospitaliers en font la demande. L'arrêté portant agrément aux collectivités au titre de l'ATU de cohorte du médicament coexiste alors avec la réputation d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dont bénéficient les ATU nominatives.

I-1-2 Rétrocession et financement hospitalier

Pour les médicaments destinés à des patients ambulatoires, les médicaments sous ATU de cohorte non classés en réserve hospitalière font l'objet d'une inscription sur la liste rétrocession, et les médicaments faisant l'objet d'ATU nominatives non classés en réserve hospitalière y sont inscrits en tant que catégorie de produits (articles R.5126-103 et R.5126-104 du code de la santé publique). Les médicaments sous ATU rétrocédés sont pris en charge par l'assurance maladie à 100% sur la base de leur prix de cession défini à l'article R.5126-108 du code de la santé publique.

Lorsque ces médicaments sont administrés à un patient hospitalisé, le coût des médicaments faisant l'objet d'une ATU de cohorte ou d'ATU nominatives est à la charge de l'établissement de santé dans lequel le patient est admis. Ces dépenses sont compensées par la dotation de financement des missions d'intérêt général et de l'aide à la contractualisation (MIGAC) de l'établissement. Le cas échéant, la dotation MIGAC de l'établissement peut être augmentée afin de tenir compte des dépenses exceptionnelles ou imprévisibles liées à l'achat de médicaments sous ATU.

I –2 Période comprise entre la date de notification de l'AMM et la date d'entrée en vigueur effective de l'AMM fixée par l'AFSSAPS en application de l'article R. 5121-76 du code de la santé publique

La date d'entrée en vigueur effective de l'AMM est fixée par le directeur général de l'AFSSAPS en application de l'article R. 5121-76 du code de la santé publique. Il s'agit de la date de fin de l'ATU de cohorte ou de la date à laquelle l'AFSSAPS cesse d'accorder de nouvelles ATU nominatives.

Cette date est fixée en tenant compte du délai nécessaire à la firme pour une mise à disposition du médicament conformément à son AMM.

Pendant cette période, les indications de l'ATU de cohorte restent applicables. S'agissant des ATU nominatives, les autorisations accordées avant cette date conservent leur validité jusqu'à leur terme.

Afin de réduire autant que possible les délais nécessaires à la mise en conformité par le laboratoire du médicament avec son AMM, c'est-à-dire avec une notice et un étiquetage conformes à l'AMM, et donc pour accélérer l'accès de l'ensemble des patients concernés au traitement, les firmes sont invitées à se rapprocher de l'AFSSAPS dès l'avis du Comité des médicaments à usage humain placé auprès de l'agence européenne du médicament ou de la commission d'AMM, sans attendre la notification de l'AMM. Lorsqu'elle fixe la date de cessation des effets de l'ATU de cohorte ou la date de fin d'octroi de nouvelles ATU nominatives, l'AFSSAPS veille à garantir que le délai nécessaire au laboratoire pour mettre le médicament en conformité avec son AMM ne dépasse pas trois mois.

I-2-1 Agrément aux collectivités

L'ATU de cohorte ainsi que l'agrément à l'usage des collectivités et divers services publics accordé au titre de l'ATU de cohorte restent en vigueur.

Les ATU nominatives en cours restent en vigueur ainsi que la réputation d'agrément aux collectivités dont elles ont bénéficié. L'AFSSAPS poursuit l'octroi d'ATU nominatives pour de nouveaux patients qui sont réputées inscrites sur la liste des médicaments agréés à l'usage des

collectivités et divers services publics. L'AFSSAPS procède, le cas échéant, au renouvellement des ATU nominatives accordées.

I-2-2 Rétrocession et financement hospitalier

Les médicaments sous ATU de cohorte inscrits sur la liste rétrocession ou sous ATU nominatives non classées en réserve hospitalière par l'AFSSAPS peuvent continuer à être rétrocédés et à être pris en charge à ce titre par l'assurance maladie à 100 % et sur la base de leur prix d'achat par l'établissement de santé majoré du montant de la marge forfaitaire fixé par l'arrêté du 18 septembre 2006.

Lorsqu'ils sont administrés à un patient hospitalisé, le coût de ces médicaments est à la charge de l'établissement dans lequel le patient est admis et est compensé par la dotation de financement des MIGAC de l'établissement.

I –3 Période comprise entre la date d'entrée en vigueur effective de l'AMM et la date de publication de l'agrément accordé au titre de l'AMM.

I-3-1 Agrément aux collectivités

I-3-1-1 Médicaments ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte

Pour les médicaments qui ont bénéficié d'une ATU de cohorte précédemment à l'AMM, l'agrément aux collectivités octroyé au titre de cette ATU conserve, pour des raisons de santé publique, sa validité pendant cette période transitoire jusqu'à ce qu'une décision ait été prise sur la demande d'agrément du médicament au titre de l'AMM.

Le laboratoire doit déposer cette demande au ministère chargé de la sécurité sociale (Direction de la sécurité sociale, bureau 1C) dans les 30 jours (le laboratoire, qui a connaissance de l'avis favorable du CHMP ou de la commission d'AMM, est en effet en mesure de préparer son dossier de demande d'agrément pendant le délai séparant l'avis, de la notification de la décision de manière à ce qu'il soit prêt au moment de la notification de la décision d'AMM) qui suivent la notification à son titulaire de la décision d'AMM ou, si elle intervient postérieurement, la notification des mentions spécifiques nationales (dont les conditions de prescription et de dispensation) par l'AFSSAPS (mentions nationales prévues à l'article 57 de la directive 2001/83/CE modifiée). Les autorités compétentes veilleront au respect de ce délai.

I-3-1-2 Médicaments ayant fait l'objet d'au moins une ATU nominative

a) Patients pour lesquels des ATU nominatives ont été octroyées avant l'entrée en vigueur effective de l'AMM

Afin que le traitement des patients pour lesquels des ATU nominatives ont été octroyées soit poursuivi pendant cette période, les établissements de santé peuvent continuer à se procurer les médicaments considérés jusqu'à ce qu'une décision ait été prise sur la demande d'agrément au titre de l'AMM. Le laboratoire doit déposer cette demande au ministère chargé de la sécurité sociale (Direction de la sécurité sociale, bureau 1C) dans les 30 jours (le laboratoire, qui a connaissance de l'avis favorable du CHMP ou de la commission d'AMM, est en effet en mesure de préparer son dossier de demande d'agrément pendant le délai séparant l'avis, de la notification de la décision de manière à ce qu'il soit prêt au moment de la notification de la décision d'AMM) qui suivent la notification à son titulaire de la décision d'AMM ou, si elle intervient postérieurement, la notification des mentions spécifiques nationales (dont les conditions de prescription et de dispensation) par l'AFSSAPS (mentions nationales prévues à l'article 57 de la directive 2001/83/CE modifiée). Les autorités compétentes veilleront au respect de ce délai.

b) Patients pour lesquels aucune ATU nominative n'a été octroyée avant l'entrée en vigueur effective de l'AMM

Afin de permettre la mise à disposition rapide des médicaments ayant fait l'objet d'ATU nominatives à des patients pour lesquels des ATU nominatives n'ont pas été octroyées, les

établissements de santé peuvent se procurer ces médicaments, dans l'attente de leur agrément aux collectivités au titre de l'AMM, sur dérogation d'achat. Cette dérogation d'achat est une autorisation de durée limitée accordée à titre exceptionnel par le ministre chargé de la santé, pour un patient donné, lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié permettant d'honorer une prescription jugée indispensable par un médecin hospitalier. Le cas échéant, le médecin prescripteur hospitalier peut solliciter une dérogation d'achat pour plusieurs patients.

La demande de dérogation d'achat doit être adressée à la direction générale de la santé (sous-direction de la politique des produits de santé). Elle est transmise par le pharmacien hospitalier, ou le cas échéant, par les responsables mentionnés à l'article L.5126-6 du code de la santé publique sur la demande expresse du prescripteur et sous son entière responsabilité. S'il s'agit d'un médicament désigné comme orphelin par la Commission européenne, le prescripteur aura sollicité et obtenu un avis favorable du centre de référence de la maladie rare concernée, lorsqu'un tel centre existe. La demande de dérogation d'achat doit également préciser si le traitement est destiné à un patient hospitalisé ou à un patient ambulatoire.

I-3-2 Rétrocession et financement hospitalier

I-3-2-1 Médicaments ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte

Les médicaments considérés doivent être fournis et utilisés selon les indications et dans les conditions prévues par l'AMM.

Lorsqu'ils sont administrés à un patient hospitalisé, le coût de ces médicaments est à la charge de l'établissement dans lequel le patient est admis et est compensé par la dotation de financement des MIGAC de l'établissement.

Pour les patients ambulatoires, si le médicament concerné figurait, au titre de son ATU, sur la liste des médicaments pouvant être rétrocédés, il peut continuer à être rétrocédé et à être pris en charge par l'assurance maladie à 100 % sur la base de son prix d'achat par l'établissement majoré du montant de la marge forfaitaire fixé par l'arrêté du 18 septembre 2006 jusqu'à la publication :

- soit de son prix déclaré ou de son prix de cession, de l'arrêté fixant ses conditions de prise en charge au titre de la rétrocession et de son taux de prise en charge, si le ministre chargé de la santé décide de l'inscrire sur la liste rétrocession (conformément au 2° de l'article R. 5126-106 du code de la santé publique),
- soit de son arrêté d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (ville), et de l'avis de son prix public de vente, si le laboratoire a déposé une demande d'inscription de la spécialité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

I-3-2-2 Médicaments ayant fait l'objet d'ATU nominatives

a) Patients pour lesquels des ATU nominatives ont été octroyées avant l'entrée en vigueur effective de l'AMM

Pendant cette période transitoire, les médicaments considérés peuvent être fournis et utilisés pour la continuité des soins des patients ayant bénéficié d'une ATU nominative avant l'entrée en vigueur effective de l'AMM, dans les mêmes indications.

Lorsqu'ils sont administrés à un patient hospitalisé, le coût de ces médicaments est à la charge de l'établissement dans lequel le patient est admis et est compensé par la dotation de financement des MIGAC de l'établissement.

Pour les patients ambulatoires, si le médicament n'est pas réservé à l'usage hospitalier, il peut continuer à être rétrocédé au bénéficiaire de l'ATU et à être pris en charge par l'assurance maladie au titre de la rétrocession, à 100 % sur la base de son prix d'achat par l'établissement majoré du montant de la marge forfaitaire fixé par l'arrêté du 18 septembre 2006 jusqu'à la publication :

-soit de son prix déclaré ou de son prix de cession, de l'arrêté fixant ses conditions de prise en charge au titre de la rétrocession et de son taux de prise en charge, si le ministre chargé de la santé décide de l'inscrire sur la liste rétrocession,

-soit de son arrêté d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (ville) et de l'avis de son prix public de vente, si le laboratoire a déposé une demande d'inscription de la spécialité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

b) Patients pour lesquels aucune ATU nominative n'a été octroyée avant l'entrée en vigueur effective de l'AMM

Dans le cas d'une réponse favorable à la demande de dérogation d'achat citée au I.3.1.2., si le médicament n'est pas réservé à l'usage hospitalier, il peut être rétrocédé à son bénéficiaire et pris en charge par l'assurance maladie au titre de la rétrocession, à 100 % sur la base de son prix d'achat par l'établissement majoré du montant de la marge forfaitaire fixé par l'arrêté du 18 septembre 2006 dans les mêmes conditions que celles prévues au a), sous réserve de la transmission par l'établissement à la caisse d'une copie de la dérogation d'achat accordée par la DGS.

Lorsqu'ils sont administrés à un patient hospitalisé, le coût de ces médicaments est à la charge de l'établissement dans lequel le patient est admis et est compensé par la dotation de financement des MIGAC de l'établissement.

II – MEDICAMENTS BENEFICIANT D'UNE AMM SANS AVOIR BENEFICIE ANTERIEUREMENT D'ATU

Dans l'attente de leur agrément aux collectivités, les établissements de santé peuvent se procurer les médicaments avec AMM qui n'ont pas bénéficié antérieurement d'ATU, sur dérogation d'achat. Cette dérogation d'achat est une autorisation de durée limitée accordée à titre exceptionnel, pour un patient donné par le ministre chargé de la santé, lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié permettant d'honorer une prescription jugée indispensable par un médecin hospitalier. Le cas échéant, le médecin prescripteur hospitalier peut solliciter une dérogation d'achat pour plusieurs patients.

La demande de dérogation d'achat doit être adressée à la direction générale de la santé (sous-direction de la politique des produits de santé). Elle est transmise par le pharmacien hospitalier ou le cas échéant, par les responsables mentionnés à l'article L.5126-6 du code de la santé publique sur la demande expresse du prescripteur et sous son entière responsabilité. S'il s'agit d'un médicament désigné comme orphelin par la Commission européenne, le prescripteur aura sollicité et obtenu un avis favorable du centre de référence de la maladie rare concernée, lorsqu'un tel centre existe. La demande de dérogation d'achat doit préciser si le traitement est destiné à un patient hospitalisé ou à un patient ambulatoire.

Dans le cas d'une réponse favorable, si le médicament figure déjà sur la liste rétrocession au titre de son AMM, l'établissement est autorisé à le rétrocéder. Le médicament est pris en charge par l'assurance maladie au titre de la rétrocession à 100 % sur la base de son prix d'achat par l'établissement majoré du montant de la marge forfaitaire fixé par l'arrêté du 18 septembre 2006 sous réserve de la transmission par l'établissement à la caisse d'une copie de la dérogation d'achat accordée par la DGS.

Le Directeur général de la santé Le Directeur de la sécurité sociale La Directrice de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

Signé

Signé

Signé

Pr Didier HOUSSIN

Dominique LIBAULT

Annie PODEUR