

Mise à jour

2020

Accès à l'innovation

**Hors-
série**



**Référentiels Auvergne Rhône-Alpes
en oncologie thoracique**

Dr Linda Sakhri
Coordonnateur

Dr Ghania Kerouani-Lafaye - Dr Billy Taouk - Lotfi Boudali
Gaelle Guyader - Françoise Grude - Nicolas Albin
Et le comité de rédaction de l'édition 2020

Une édition



Sous licence *Creative Commons* BY-NC-ND 4.0



SOMMAIRE

→ Ce sommaire est interactif : cliquez sur les titres pour accéder à la page. Cliquez sur « SOMMAIRE » en haut de page pour revenir au sommaire.

SOMMAIRE	2
GROUPE DE TRAVAIL	3
PARTICIPANTS A L'EDITION 2020 DES REFERENTIELS	4
LES AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION	5
LA LEGISLATION FRANÇAISE.....	5
DEFINITION DE L'ATU	5
CONDITIONS D'OCTROI DES ATU.....	6
DEUX TYPES D'ATU.....	7
1. Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte.....	7
1.1. Définition	7
1.2. Evaluation de la demande d'ATU de cohorte	8
1.3. ATU de cohorte dite d'extension d'indication.....	8
2. Autorisations temporaires d'utilisation nominatives	9
2.1. Définition	9
2.2. Condition d'octroi	10
2.3. Demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative	10
2.4. Evaluation de la demande d'ATU nominative	11
2.5. Refus d'octroi d'ATU nominative :	12
2.6. Renouvellement d'ATU nominative:	12
RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION (RTU)	13
1. Définition.....	13
2. Identification du besoin d'une RTU	13
3. Collecte des données.....	13
4. Expertise interne du dossier	14
5. Décision	14
FINANCEMENT ET MISE A DISPOSITION DES AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION ...	15
FIN DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION ET PHASE DITE DE « POST-ATU »	15
REFERENCES.....	18
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS.....	19
MENTIONS LEGALES ET LICENCE.....	20



GROUPE DE TRAVAIL

Dr Linda Sakhri – Coordonnateur

GHM Grenoble- Membre du CPOH référente Oncologie thoracique ANSM

Dr Ghania Kerouani-Lafaye

Evaluatrice Oncologie Thoracique ANSM DONCOH

Dr Billy Taouk

Interne ANSM DONCOH

Direction Onco Hématologie de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (DONCOH, ANSM) :

Lotfi Boudali

Directeur

Gaëlle Guyader

Directrice Adjointe

Françoise Grude

Chef de Pole oncologie

Nicolas Albin

Conseiller médical et scientifique



PARTICIPANTS A L'ÉDITION 2020 DES REFERENTIELS

Participants de la région AURA

Dr. ARBIB François, Grenoble
 Dr. ARPIN Dominique, Villefranche sur Saône
 Dr. AVRILLON Virginie, Lyon
 Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie, St Etienne
 Dr. BLANCHET LEGENS Anne Sophie, Lyon
 Dr. BOMBARDON Pierre, Lyon
 Dr. BOULEDRAK Karima, Lyon
 Dr. BOUSSAGEON Maxime, Lyon
 Pr. BREVET Marie, Lyon
 Dr. BRUN Philippe, Valence
 Dr. CAILLET Bruno, Lyon
 Dr. CHADEYRAS Jean-Baptiste, Clermont- Ferrand
 Dr. CHALABREYSSE Lara, Lyon
 Me. CHALBET Sophie, Valence
 Dr. CHUMBI-FLORES Washington René, Lyon
 Pr. CONFAVREUX Cyrille, Lyon
 Pr. COURAUD Sebastien, Lyon
 Dr. DARRASON Marie, Lyon
 Dr. DE LA ROCHE Eric, Lyon
 Dr. DEBERNE Mélanie, Lyon
 Dr. DEMIR Sarah, Lyon
 Me. DESAGE Anne Laure, St Etienne
 Dr. DESSEIGNE Marine, Firminy
 Dr. DUBRAY-LONGERAS Pascale, Clermont- Ferrand
 Dr. DURUISSEAU Michael, Lyon
 Dr. FALCHERO Lionel, Villefranche
 Dr. FILAIRE Marc, Clermont- Ferrand
 Dr. FONTAINE-DELARUELLE Clara, Lyon
 Pr. FOURNEL Pierre, Saint-Etienne
 Dr. FRAISSE Cléa, Bourg en Bresse
 Dr. FRAPPAT Violaine, Chambéry
 Dr. GERINIERE Laurence, Lyon
 Dr. GINOUX Marylise, Lyon
 Dr. GRIMA Renaud, Lyon
 M. GROLLEAU Emmanuel, Lyon
 Dr. HAMMOU Yassine, Lyon
 Dr. HERREMAN Chloé, Chambéry
 Dr. HOMINAL Stéphane, Annecy
 Dr. JANICOT Henri, Clermont-Ferrand
 Dr. JOUAN Mathilde, Lyon
 Dr. KIAKOUAMA Lize, Lyon
 Dr. LAFITE Claire, Lyon
 Pr. LANTUEJOULS Sylvie, Lyon
 Dr. LE BON Marielle, Lyon
 Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam, Lyon
 Dr. LUCIANI Stéphanie, Bourgoin-Jallieu
 Dr. MARICHY Catherine, Vienne
 Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle, Lyon
 Dr. MAS Patrick, Vénissieux
 Dr. MASTROIANNI Bénédicte, Lyon
 Me. MAUGUIN Pauline, Lyon
 M. MEERSSEMAN Corentin, Lyon

Dr. MERLE Patrick, Clermont-Ferrand
 Pr. MORO-SIBILOT Denis, Grenoble
 Dr. ODIER Luc, Villefranche sur Saône
 Dr. PATOIR Arnaud, St Etienne
 Dr. PAULUS Valérie, Valence
 Dr. PEROL Maurice, Lyon
 Me. PERQUIS Marie Pierre, St Etienne
 Dr. PERROT Emilie, Lyon
 Dr. RANCHON Florence, Lyon
 Dr. RAVEL Anne Claire, Lyon
 Dr. RIVOIRARD Romain, St Etienne
 Dr. ROMAND Philippe, Thonon
 Dr. ROQUET Gaétane, Lyon
 Dr. SAKHRI Linda, Grenoble
 Dr. SANSON Christian, Montbrison
 Pr. SOUQUET Pierre-Jean, Lyon
 Dr. STAUB-SARRAZIN Elsie, Lyon
 Me. SWALDUZ Aurélie, Lyon
 Dr. TAVIOT Bruno, Villeurbanne
 Dr. TEMPLEMENT Dorine, Annecy
 Dr. TEYSSANDIER Régis, Montluçon
 Dr. THIBONNIER Lise, Clermont Ferrand
 Dr. TIFFET Olivier, St Etienne
 Dr. TISSOT Claire, St Etienne
 Dr. TOFFART Anne-Claire, Grenoble
 Pr. TRONC François, Lyon
 Me. VALET Orion, Lyon
 Dr. VEAUDOR Martin, Lyon
 Dr. VUILLERMOZ-BLAS Sylvie, Lyon
 Dr. WATKIN Emmanuel, Lyon

Participants invités des autres régions

Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse, Toulon
 Dr. BERARD Henri, Toulon
 Dr. BERNARDI Marie, Aix-en-Provence
 Dr. BIGAY GAME Laurence, Toulouse
 Dr. CANELLAS Anthony, Paris
 Dr. CHALEAT Solène, Marseille
 Dr. CURCIO Hubert, Caen
 Dr. DELCLAUX Bertrand, Troyes
 Pr. GIRARD Nicolas, Paris
 Dr. FAVIER Laure, Dijon
 Dr. GERVAIS Radj, Caen
 Dr. GONZALEZ Gille, Mâcon
 Dr. GOUNANT Valérie, Paris
 Dr. GROUET Aurélie, Chalon sur Saône
 Dr. LAVOLE Armelle, Paris
 Dr. LARIVE Sébastien, Mâcon
 Dr. LE TREUT Jacques, Marseille
 Dr. NAKAD Assaad, Bar-Le-Duc
 Dr. OWEIS Haitham, Chalon en Champagne
 Dr. PAGES Pierre Benoit, Dijon
 Dr. TASSY Louis, Marseille
 Pr. ZALCMAN Gérard, Paris



LES AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

La France a mis en place le système d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) plus de dix ans avant que l'union européenne (UE) n'instaure son cadre réglementaire.

Avant 2004, la France était le seul pays à bénéficier d'un tel outil d'accès précoce avec l'Italie(1)

Le règlement européen (CE) 726/2004 du 31 mars 2004 permet depuis de faciliter et d'améliorer l'accès des patients aux programmes d'utilisation compassionnelle dans l'UE cependant ce règlement ne crée pas de cadre juridique, les programmes d'utilisation compassionnelle sont coordonnés et mis en œuvre par les états membres, qui établissent leurs propres règles et procédures (2).

LA LEGISLATION FRANÇAISE

Avant 1992, aucune réglementation n'encadrait l'utilisation de médicaments sans AMM(3)

Néanmoins, certaines dispositions réglementaient l'approvisionnement de médicaments importés ou de médicaments en cours d'expertise.

L'épidémie d'infection par le VIH dans les années 1980 et la nécessité d'encadrer rapidement la mise à disposition des nouveaux médicaments anti-VIH avant leur AMM, a contribué à la mise en place du système des ATU. C'est ainsi que le statut d'ATU a vu le jour avec la création de la réglementation sur les ATU en France par la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992(4) et son décret d'application n°94-568 du 8 juillet 1994(5). Il s'agit d'un système dérogatoire à l'AMM.

L'usage exceptionnel d'un médicament avant son AMM est conditionné à l'autorisation d'utilisation accordée par l'ANSM encadrée par l'article L.5121-12 du CSP, par dérogation à l'article L. 5121-8 du CSP.

Conformément aux articles L.5124-13 et R.5121-108 du CSP, les ATU valent autorisation d'importation. Il n'est donc pas nécessaire de surcroît de solliciter auprès de l'ANSM, une autorisation d'importation pour les médicaments bénéficiant d'une ATU.

DEFINITION DE L'ATU

L'ATU est une spécificité française qui rend possible l'utilisation, à titre exceptionnel et pour une durée limitée, éventuellement renouvelable, d'une spécialité pharmaceutique ne disposant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique en France.



CONDITIONS D'OCTROI DES ATU

Les ATU sont délivrées par l'ANSM selon les conditions suivantes :

- « les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché en France ;
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. »

L'ANSM peut à tout moment suspendre ou retirer ces autorisations pour des motifs de santé publique ou si les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies.

Il est essentiel que l'utilisation des médicaments prévue par les ATU ne se substituent pas aux essais cliniques, car ces autorisations exceptionnelles n'ont pas pour objectif l'investigation.

Les patients doivent en priorité avoir la possibilité d'être traités dans le cadre d'essais cliniques, s'ils existent, et les ATU ne doivent pas freiner les inclusions des patients dans ces essais.

En effet, seul les essais cliniques permettent à la fois la mise sous traitement des patients et l'acquisition de données fiables sur l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un médicament dans une situation clinique donnée. Ces données seront supportives d'une AMM pour la spécialité concernée.

Comme mentionné dans l'article L.5121-12 du CSP, hormis certaines situations dérogatoires, toute ATU s'accompagne systématiquement d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) qui décrit les modalités d'utilisation du médicament et de suivi des patients.

Les médicaments disponibles dans le cadre d'une ATU ne sont pas disponibles en officine de ville, car ils n'ont pas d'AMM. Leur prescription est réalisée par un médecin hospitalier obligatoirement et ils sont mis à disposition par une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé.

DEUX TYPES D'ATU

L'article L.5121-12 du CSP distingue deux catégories d'ATU : les ATU dites de cohorte et les ATU nominatives.

Ces deux types d'ATU permettent un accès précoce à une thérapie innovante mais sont différentes tant dans leurs modalités que par leur place dans la vie du futur médicament (Fig. 1).

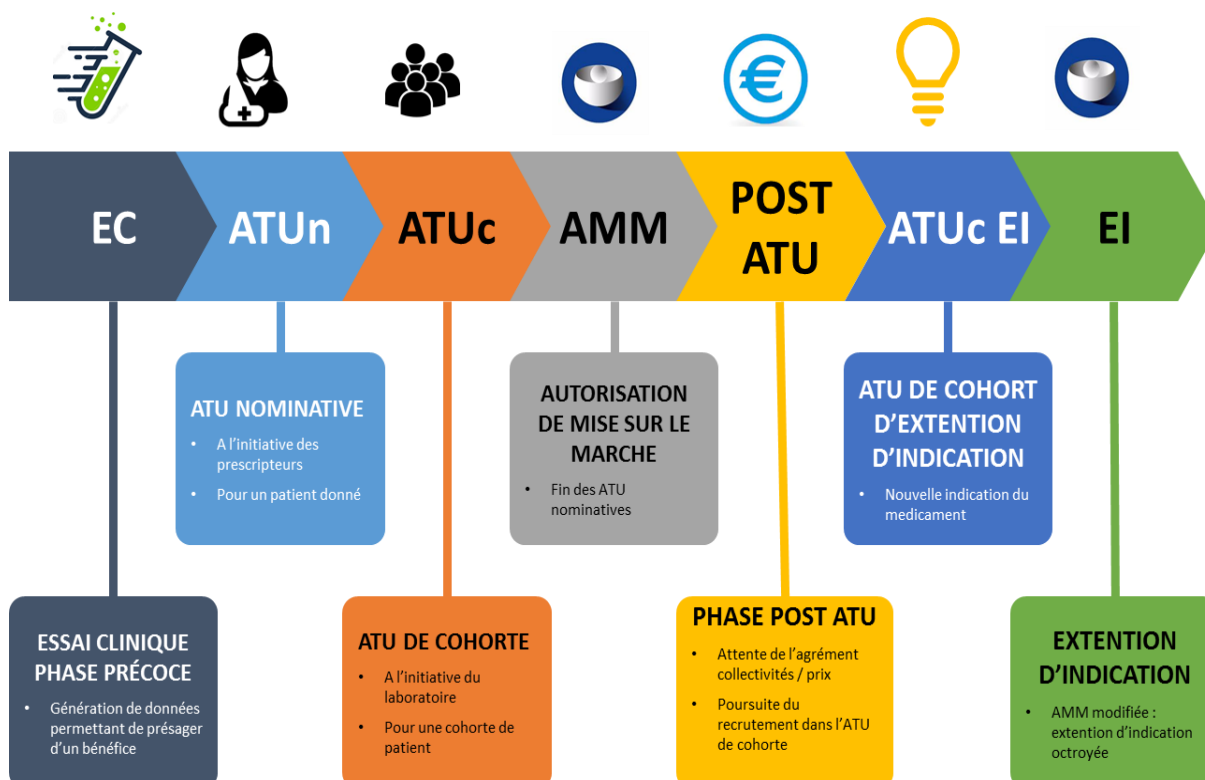


Figure 1 - Schématisation de la vie d'un médicament

1. Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte

1.1. Définition

L'ATU de cohorte permet l'usage exceptionnel des médicaments pour lesquels l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées à la suite des essais cliniques réalisés en vue de l'obtention de l'AMM.

Elle s'adresse à un groupe ou sous-groupes de patients répondant aux critères de cette ATU, et qui seront traités et surveillés selon des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

L'ATU de cohorte est délivrée suite à la demande du titulaire des droits d'exploitation et se déroule, en temps normal, peu de temps avant l'AMM lorsque les données sont suffisamment robustes, et que l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et du rapport bénéfice/risque a déjà commencé ou est sur le point d'être réalisée.



En effet, le laboratoire pharmaceutique pour pouvoir soumettre une demande d'ATU de cohorte auprès de l'ANSM, a l'obligation de déposer une demande d'AMM ou de s'engager à la déposer dans un délai fixé, ce qui signifie que l'ATU de cohorte intervient à un stade avancé du développement clinique et qu'elle concerne uniquement les médicaments pour lesquels le rapport bénéfice/risque est présumé positif.

Ces ATU de cohorte permettent d'anticiper l'AMM et de permettre à un grand nombre de patients de recevoir un médicament prometteur en attendant l'AMM et la fin des procédures d'accès au marché comme on le verra plus loin grâce à la phase dite de post-ATU.

1.2. *Evaluation de la demande d'ATU de cohorte*

Il n'existe aucune durée fixée par la loi pour l'évaluation des demandes d'ATU de cohorte par l'ANSM. Néanmoins, cette instruction relativement similaire à un dossier de demande d'AMM dure en moyenne quatre mois(6). L'ANSM évalue le médicament du point de vue de la qualité pharmaceutique, de la sécurité et de l'efficacité.

A l'issue de l'évaluation interne, le dossier est présenté à un groupe de travail multidisciplinaire en oncohématologie qui est le CPOH (Comité Permanent Oncologie/Hématologie) composé d'experts externes à l'agence. Les membres du CPOH sont des professionnels de santé (pharmaciens, oncologues et hématologues), venant de toute la France. Lors des séances bimensuelles de ce groupe de travail, les experts se prononcent sur le dossier de demande d'ATU de cohorte au regard du besoin médical, de la place du médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles, de la nécessité de mettre en place une ATU de cohorte et sur son indication exacte.

En cas d'avis favorable, l'indication revendiquée par le laboratoire est le plus souvent révisée pendant la séance du CPOH afin de préciser l'indication aux vues des données fournies. Le laboratoire demande la plupart du temps la même indication pour l'ATU de cohorte que pour la demande d'AMM. Cependant, l'indication de l'ATU de cohorte doit être restreinte aux situations pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Une fois l'avis du CPOH émis, le directeur général de l'ANSM peut selon les situations, saisir la commission d'évaluation initiale des bénéfices et des risques des produits de santé lorsque l'instruction d'une demande d'ATU de cohorte nécessite un avis collégial complémentaire

La décision d'ATU de cohorte pour un médicament dans une indication donnée est publiée sur le site de l'ANSM.

La liste des spécialités faisant l'objet d'une ATU de cohorte est aussi disponible sur le site de l'ANSM(7)

Cette ATU est valable pour une durée d'un an à compter de la date de notification et peut être éventuellement renouvelée.

1.3. *ATU de cohorte dite d'extension d'indication*

L'application de l'article 65 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2019 a ouvert la possibilité de prendre en charge des spécialités disposant déjà d'une AMM, dans le cadre d'une ATU de cohorte octroyées par ANSM pour de nouvelles indications.



Avant cet article, seuls les spécialités ne disposant pas d'une AMM étaient concernés par le dispositif de l'ATU de cohorte. Ainsi une spécialité disposant d'une AMM dans une indication peut être mise à disposition pour une indication différente de celle validée par l'AMM initiale

En octobre 2019 a été publié le décret qui précise, en particulier les conditions de prise en charge d'une spécialité disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte dite d'extension.

Le projet de décret établit cependant une liste des conditions cumulatives nécessaires pour prendre en charge une ATU d'extension:

- l'indication concernée doit porter sur une maladie grave ou rare,
- il n'existe pas de comparateur pertinent,
- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients,
- il s'agit d'une spécialité "susceptible d'être innovante"
- elle doit être "susceptible de présenter une efficacité importante au vu des résultats des essais cliniques, et ses effets indésirables sont acceptables au regard de cette efficacité, au vu de résultats de ces mêmes essais"
- une demande d'extension d'indication de l'AMM a été déposée ou le laboratoire pharmaceutique s'engage à en déposer une dans un délai précis.

Le projet de décret ouvre également la porte à la prise en charge précoce temporaire de médicaments qui ont obtenu une AMM sans avoir préalablement bénéficié d'une ATU de cohorte. La prise en charge est alors possible si les cinq premières conditions mentionnées plus haut sont toutes remplies, selon un avis de la commission de la transparence (CT).

Il est précisé que la prise en charge est "subordonnée à l'information orale et écrite de chaque patient par le prescripteur sur [son] caractère précoce et dérogatoire, et sur les modalités dans lesquelles [elle] peut le cas échéant être interrompue. Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient".

Les conditions de prise en charge des ATU d'extension ou des AMM récentes devront être précisées par arrêté des ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale. Le texte réglementaire peut restreindre la liste des établissements de santé autorisés à prescrire et délivrer les médicaments, ou les conditions et critères permettant à certains d'entre eux de le faire. Il peut aussi permettre une délivrance en ville.

2. Autorisations temporaires d'utilisation nominatives

2.1. Définition

L'ATU dite nominative est délivrée par l'ANSM pour un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à un essai clinique, à la demande et sous la responsabilité d'un médecin prescripteur.

Une ATU nominative peut être délivrée dès lors que le médicament est en mesure de présenter un bénéfice pour le patient et que son efficacité et sa sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques disponibles au moment de l'instruction de la demande d'ATU.

L'ATU nominative tient lieu d'autorisation d'importation. Lorsque le produit n'est pas disponible en France, le pharmacien de l'établissement de santé peut importer le produit grâce à l'ATU délivrée par l'ANSM(8). Les ATU nominatives répondent à des demandes dont l'enjeu est différent de celui des ATU de cohorte. Certes, elles peuvent être données au cas par cas



dans le cadre d'un accès précoce à l'innovation juste avant l'AMM, mais l'accès peut être encore plus précoce que pour les ATU de cohorte lorsque des essais cliniques sont encore en cours.

L'objectif est parfois de pallier à l'absence de disponibilité d'un produit voire d'une forme pharmaceutique adaptée à une population particulière (ex : solution buvable en pédiatrie).

2.2. Condition d'octroi

D'après l'article L.5121-12 du CSP, une demande d'ATU nominative n'est recevable que si le médicament a fait l'objet d'une demande d'ATU de cohorte en cours d'évaluation par l'ANSM ou d'une demande d'AMM en cours d'instruction ou si le titulaire des droits d'exploitation s'engage à déposer dans un délai déterminé l'une des demandes précitées ou si des essais cliniques sont en cours en France ou si une demande d'essai clinique a été déposée.

Toutefois, il existe **trois situations dérogatoires** pour lesquelles l'ANSM peut délivrer une ATU nominative sans que l'une des conditions précitées ne soit remplie. La délivrance est alors possible :

- « si en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables ;
- lorsque le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, si l'indication thérapeutique sollicitée est différente de celle de l'autorisation du médicament ayant fait l'objet de cet arrêt et qu'il existe de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication thérapeutique sollicitée ;
- dans l'indication thérapeutique sollicitée, le titulaire des droits d'exploitation du médicament s'est vu refuser une demande d'ATU de cohorte ou une demande d'autorisation d'essai clinique, sous condition d'une information du patient et du praticien sur les motifs du refus de la demande et sous réserve d'un bénéfice individuel pour le patient ».

2.3. Demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative

Depuis le 17 septembre 2019, de nouvelles modalités de traitement des ATU nominatives sont entrées en vigueur. Un nouveau dispositif vise à garantir un accès transparent, rapide et équitable à l'innovation thérapeutique pour tous les patients sur le territoire national. Un guichet unique est mis à la disposition des professionnels, ce dernier permet de garantir :

- Une communication facilitée entre les cliniciens et l'ANSM
- Plus de rapidité dans les délais de mise à disposition
- Une information actualisée sur les spécialités demandées
- Une information exhaustive sur les ATU

Lors des demandes d'ATU, en initiation ou en renouvellement du traitement, les professionnels de santé peuvent, s'engager à se conformer aux critères d'octroi affichés en fonction de la situation clinique du patient. Les demandes comportant cet engagement sont ainsi traitées plus rapidement. A cet effet, un nouveau formulaire de demande a été mis à la disposition des professionnels de santé.

En complément du guichet unique, l'ANSM a lancé en février 2019 une phase pilote pour la télétransmission des demandes d'ATU nominatives via une application web, qui remplacera à terme l'actuel système par fax. L'application e-Saturne simplifie les modalités de demandes et

d'échanges avec l'agence afin de répondre rapidement aux besoins des patients qui nécessitent des traitements en ATU nominatives. La phase pilote conduite avec des pharmacies hospitalières partenaires a pris fin lundi 4 mars 2019. Depuis, l'application est accessible à tous les professionnels de santé médecins, pharmaciens, internes en médecine hospitaliers et remplacera complètement la communication par fax en 2020 :

<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/offset/1>

The screenshot shows the ANSM website interface. At the top, there's a navigation bar with links like 'Glossaire', 'Abonnement', 'Agenda', and 'Newsletter'. Below this is the ANSM logo and a search bar. The main navigation menu includes 'L'ANSM', 'S'informer', 'Décisions', 'Activités', 'Dossiers', 'Publications', 'Services', and 'Déclarer un effet indésirable'. The 'Activités' section is selected, showing a breadcrumb trail: 'Accueil > Activités > Autorisations t... > e-saturne : demande d'ATU nominative'. The left sidebar lists various activities, with 'Mettre à disposition les produits de santé' expanded to show 'Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)'. The main content area has a section for 'Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)' with a list of questions and answers. Below this is a section for 'e-saturne : demande d'ATU nominative' which includes an 'Avertissement' (Warning) about the transition from fax to the e-saturne system, effective from January 1st, 2020. It also describes the e-saturne system as a web application for submitting ATU requests.

Figure 2 – Capture du site de l'ANSM

2.4. Evaluation de la demande d'ATU nominative

Chaque demande d'ATU nominative est évaluée individuellement par un évaluateur clinique de la direction produit de la gamme thérapeutique concernée au sein de l'ANSM. L'instruction de chaque demande est faite au cas par cas, et est de l'ordre d'un à deux jours en moyenne, si une demande d'ATU a déjà été évaluée par l'ANSM(9). Le délai d'examen de la demande peut

être plus long si le médicament n'a jamais été évalué ou si l'indication revendiquée est différente de celle précédemment instruite ou si la demande ne répond à aucun des référentiels mis en ligne.

Un contrôle quant aux conditions d'octroi de l'ATU est effectué. L'expertise concerne en premier lieu le médicament, sa qualité pharmaceutique, sa sécurité d'emploi et son efficacité dans l'indication demandée. L'évaluation s'appuie sur les documents que le titulaire des droits d'exploitation du médicament peut lui fournir à sa demande. Ces documents peuvent être aussi bien un résumé des caractéristiques du produit (RCP) si le médicament est autorisé à l'étranger ou tout document équivalent, de la bibliographie, la brochure destinée aux investigateurs, le dossier du médicament expérimental, un PSUR (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance) ou un DSUR (rapport annuel de sécurité essai clinique), permettant de statuer sur la qualité pharmaceutique, la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament. En oncologie, les patients sont le plus souvent en échec des alternatives thérapeutiques disponibles ou non éligibles à un essai clinique s'ils en existent.

A l'issue de l'instruction, l'ANSM délivre une ATU nominative pour une durée déterminée qui est précisée sur l'autorisation et ne peut excéder un an. L'ATU est adressée via e-saturne au pharmacien de l'établissement de santé qui en informe le médecin prescripteur.

2.5. Refus d'octroi d'ATU nominative :

Dans le cas d'un refus, l'ANSM a l'obligation de l'argumenter et d'envoyer un courrier recommandé avec avis de réception au prescripteur(9). Un recours peut être fait dans un délai de 2 mois suivant la date de décision de ce refus.

2.6. Renouvellement d'ATU nominative:

Le renouvellement d'une ATU nominative est possible. La demande est faite selon le même processus qu'une demande initiale. Le médecin doit y joindre les informations qu'il possède concernant l'efficacité et à la tolérance du médicament justifiant alors la poursuite du traitement de son patient.



Figure 3 - Comparaison des autorisations temporaires d'utilisation de cohorte et nominatives



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).



FINANCEMENT ET MISE A DISPOSITION DES AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

Le prix d'un médicament faisant l'objet d'une ATU est libre. Il est fixé par les laboratoires sans évaluation de la part des autorités nationales. En effet, ce dispositif d'usage compassionnel se situe avant la procédure d'accès au marché en dérogation à la fois à l'AMM, mais également à l'évaluation par la HAS et à la fixation du prix par le CEPS. Selon l'article L.162-16-5-1 du code de la sécurité sociale (CSS), l'indemnité fixée est déclarée au CEPS par le laboratoire exploitant.

À l'origine, les laboratoires mettaient à disposition ces médicaments à titre gracieux. Aujourd'hui, grâce à cette liberté tarifaire, ils ont la possibilité de fixer des prix qui serviront de base aux futures négociations de prix. L'augmentation ces dernières années des dépenses dues aux ATU, atteignant jusqu'à un milliard d'euros par an, risque de remettre en cause ce système bien qu'il profite aux patients en leur permettant un accès précoce aux innovations(6).

Les médicaments prescrits dans le cadre d'une ATU, nominative ou de cohorte, sont intégralement pris en charge par l'assurance maladie. Ils ne sont disponibles qu'à l'hôpital. Dans le cas d'une ATU de cohorte, ils sont inscrits sur la liste des spécialités agréées aux collectivités alors que les ATU nominatives y sont « réputées » inscrites par leur statut(10).

FIN DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION ET PHASE DITE DE « POST-ATU »

D'après l'article R.5121-76 du CSP, lorsqu'un médicament bénéficiant d'une ATU de cohorte obtient une AMM, le directeur général de l'ANSM détermine la date à laquelle l'ATU de cohorte prend fin ou à partir de laquelle il ne sera plus possible d'obtenir d'ATU nominatives. Cette date dépend de la date de notification de l'AMM et du temps nécessaire au laboratoire pour être en capacité de mettre à disposition le médicament conformément à son AMM, selon la notice, l'étiquetage et le plan de gestion des risques (PGR). Cette date n'est en aucun cas définie par le délai d'inscription du médicament sur la liste des spécialités prises en charge par l'assurance maladie. Le délai ne doit pas être inférieur à un mois ni supérieur à trois mois. Il sera communiqué par l'ANSM à la fois aux titulaires de l'AMM et aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

Théoriquement, la mise à disposition des médicaments au titre de l'ATU prend fin dès notification de l'AMM au détenteur de la spécialité. En France la mise à disposition réelle de la spécialité est effective quand son prix a été défini par le CEPS. Ce délai reste long entre l'octroi de l'AMM et la fixation du prix par le CEPS. Ainsi pour prévenir toute rupture dans la prise en charge des patients, il est possible depuis la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014, de poursuivre la délivrance par les établissements de santé et la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments ayant bénéficié d'une ATU de cohorte(11). L'article 48 de cette loi introduit notamment l'article L.162-16-5-2 du CSS encadrant la phase dite de « post-ATU » qui commence dès la date d'arrêt de l'ATU et se termine lors de l'inscription au remboursement ou à la publication de son prix au JORF le cas échéant. Ce dispositif est possible uniquement si une demande d'inscription au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie est faite auprès du ministre chargé de la sécurité sociale, en application de l'article R.163-8 du CSS dans le mois qui suit l'AMM.



Une fois l'AMM obtenue et la date de fin d'ATU dépassée, les médicaments peuvent être pris en charge dans le cadre du dispositif post-ATU(12) :

- en cas de poursuite d'un traitement initié sous le régime des ATU, la prise en charge du médicament est garantie, sauf si l'indication a donné lieu à une évaluation défavorable au titre de son AMM ;
- en cas d'initiation de nouveaux traitements, les situations diffèrent en fonction du statut des ATU antérieurement octroyées :
 - pour les médicaments ayant fait l'objet d'ATU nominatives, les initiations de nouveaux traitements ne sont pas remboursées ;
 - pour les médicaments ayant bénéficié d'une ATU de cohorte, la prise en charge est garantie si :
 - l'indication a fait l'objet de l'ATU de cohorte et qu'elle est mentionnée dans l'AMM ou dans une extension d'AMM en cours d'évaluation ;
 - l'indication n'a pas fait l'objet de l'ATU de cohorte mais que celle-ci est mentionnée dans l'AMM (cas d'une AMM plus large) et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique prise en charge identifiée par la HAS ou si le patient est en échec ou présente une contre-indication aux alternatives thérapeutiques. En effet l'ANSM saisit l'HAS dans les 2 semaines suivant l'avis du CHMP pour déterminer les alternatives thérapeutiques remboursées.

Ces dispositions permettent d'éviter toute rupture de traitements initiés dans le cadre des ATU pour lesquels la prise en charge par l'assurance maladie est maintenue après la fin de l'ATU, sauf si l'indication a fait l'objet d'une évaluation défavorable ou qu'une alternative thérapeutique a pu être mise en évidence par la HAS.

Accès à l'innovation

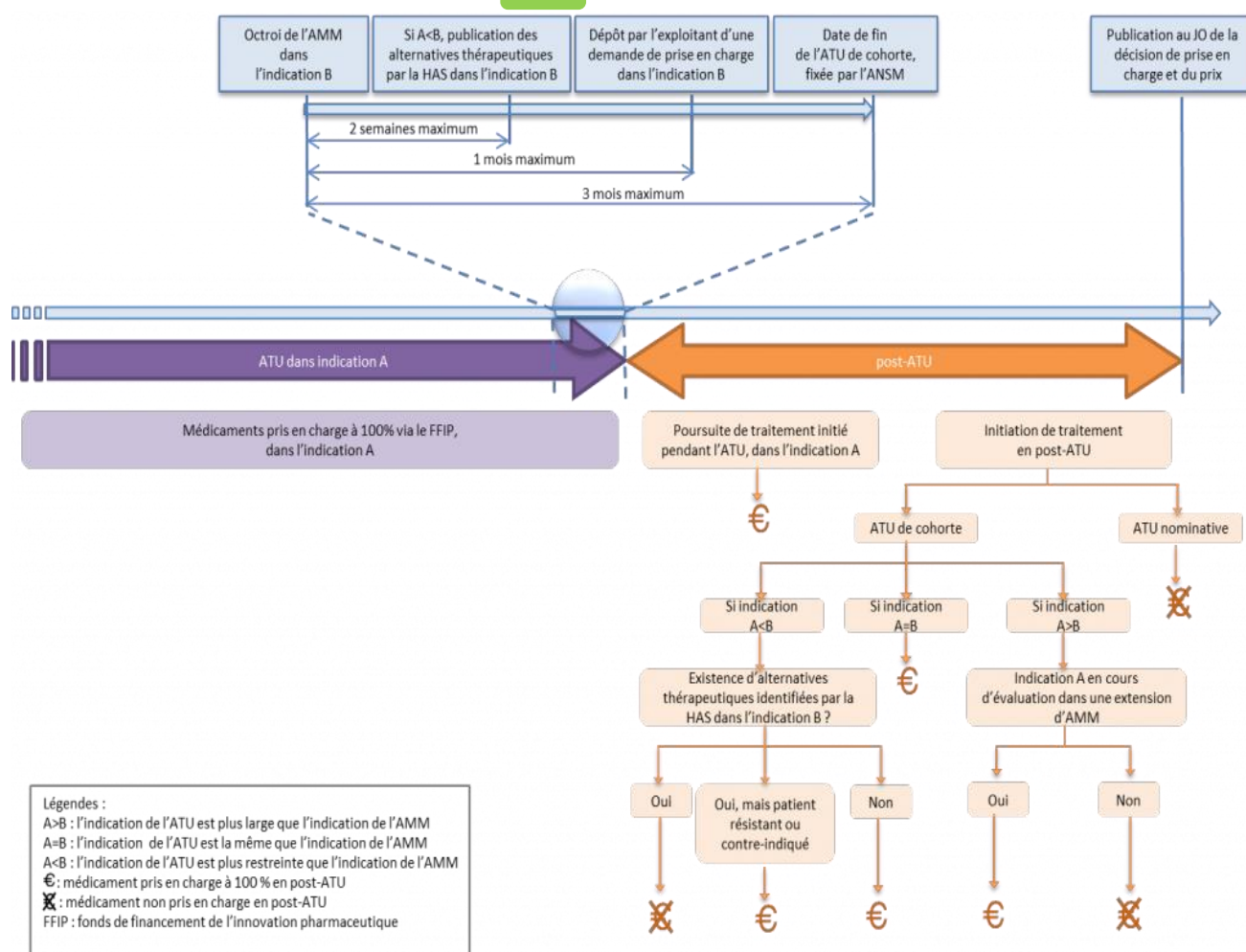


Figure 4 - prise en charge des médicaments dans le cadre du dispositif post-ATU source : DGS ; DGOS (13)



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, GUILLLOTIN 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.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/4](https://www.ansm.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.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/5](https://www.ansm.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, Szczesna 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.



DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt en oncologie thoracique pour des participations à des congrès, séminaires ou formations ; des bourses ou autre financement ; des rémunérations personnelles ; des intéressements ; ou tout autre lien pertinent dans les 3 dernières années :

ARPIN D: Takeda, Roche, MSD, Astra Zeneca, Takeda, Boehringer.
 AUDIGIER-VALETTE C: Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, Boehringer, AstraZeneca, Pfizer, Novartis, IPSEN.
 AVRILLON V: BMS, Roche, Astra Zeneca, Boehringer, MSD.
 BARANZELLI A.: Roche, Takeda, BMS, Pfizer.
 BAYCE BLEUEZ S: Roche, BMS, AMGEN, Mundipharma
 BERARD H: Roche, Pfizer, BMS, Astra Zeneca.
 BIGAY GAME Laurence: BMS, TAKEDA, PFIZER, Roche, MSD, Astra Zeneca
 BOMBARON P : Roche, AstraZeneca, BMS, Roche
 CANELLAS A: BMS, Astra Zeneca.
 COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Chugai, Laidet, Amgen, BMS, ID Solution, Takeda, Vitalaire, Bayer, Genetics.
 DELCLAUX B: BMS, Boehringer, AstraZeneca, Novartis, Roche.
 DEMIR S: BMS
 FALCHERO L: Roche, Boehringer, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Takeda, MSD, BMS.
 FONTAINE DELARUELLE C: Boehringer
 FOUCHER P: AstraZeneca, Roche, BMS, MSD, Chugai, Vifor, IFCT, PFIZER
 FOURNEL P: Lilly, Amgen, BMS, MSD, Roche, Pfizer, Astellas, Boehringer, AstraZeneca, Takeda, Novartis, PFO
 GERINIERE L: Lilly
 GERVAIS Radj: Roche, Astra Zeneca, Boehringer, Pfizer, Novartis, BMS, MSD, TAKEDA.
 GONZALEZ G: Roche, BMS, Lilly, MSD.
 GOUNANT V: Takeda, Lilly, Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer, Pfizer, Novartis.
 GROUET A. : Boehringer, Novartis, Astra Zeneca.
 JACQULET P: Boehringer
 JANICOT H. MSD
 KIAKOUAMA Liz: BMS, Roche.
 LARIVE S: Pfizer, Boehringer, MSD, AstraZeneca, Novartis.
 LE TREUT J: AstraZeneca, Boehringer, Roche, BMS, Pfizer.
 LOCATELLI SANCHEZ M: Boehringer, BMS, AstraZeneca.
 MARTIN E: Astra Zeneca
 MASTROIANNI B: Amgen, Roche, BMS, Astra Zeneca, Vifor, Merk, Takeda.
 MERLE P: Roche, Boehringer, BMS, Pfizer
 MORO-SIBILOT D: Roche, Pfizer, Lilly, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Abbvie
 NAKAD A: BMS
 ODIER L: Roche, MSD, Pfizer.
 PAULUS V: MSD, Roche, Boehringer,
 PEROL M: Roche, AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Takeda, BMS, MSD, Pfizer, Chugai, Amgen
 PERROT E: AstraZeneca, BMS
 RANCHON F: CELGENE, JAZZPHORNA, Abbvie, Kite.
 SAKHRI L: Pfizer, BMS, Astra Z
 SOUQUET P-J: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BI, CHUGAI, P FABRE, LILLY, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Sandoz, Roche, Takeda, Bayer, Pierre Fabre, Merrimack, Merck, Astellas, Regeneron
 SWALDUZ A: BMS, Lilly, Pfizer, Roche, Takeda, Boehringer, Astra.
 TAVIOT B: Ellivie
 TOFFART AC: Roche, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Astra Zeneca, Boehringer, Vifor Pharma
 WATKIN E: MSD, AstraZeneca, Roche, BMS.
 ZALCMAN G: Roche, AstraZeneca, BMS, Pfizer, MSD, Boehringer



MENTIONS LEGALES ET LICENCE

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2020) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2020 d'ARISTOT sont : **Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chugai, MSD, Pfizer, Takeda.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2020 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud, assisté de Mme Christelle Chastand. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT.

Pour citer le référentiel :

 Sakhri L, Kerouani-Lafaye G, Taouk B, Direction Onco Hématologie de l'ANSM (DONCOH) et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Accès à l'innovation en oncologie thoracique. ARISTOT 2020. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Sakhri L, Kerouani-Lafaye G, Taouk B, Direction Onco Hématologie de l'ANSM (DONCOH) on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Access to innovation in thoracic oncology]. ARISTOT 2020 [French], Available from <http://referentiels-aristot.com/>

Licence :



Cette œuvre est mise à disposition sous licence CC BY-NC-ND 4.0 :

Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

-Avertissement-

Ceci est un résumé (et non pas un substitut) de la licence.

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence.

Selon les conditions suivantes :

- Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre.
- Pas d'Utilisation Commerciale — Vous n'êtes pas autorisé à faire un usage commercial de cette Œuvre, tout ou partie du matériel la composant.
- Pas de modifications — Dans le cas où vous effectuez un remix, que vous transformez, ou créez à partir du matériel composant l'Œuvre originale, vous n'êtes pas autorisé à distribuer ou mettre à disposition l'Œuvre modifiée.
- Pas de restrictions complémentaires — Vous n'êtes pas autorisé à appliquer des conditions légales ou des mesures techniques qui restreindraient légalement autrui à utiliser l'Œuvre dans les conditions décrites par la licence.

Pour voir une copie de cette licence, visitez <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> ou écrivez à Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Pour toute demande d'utilisation commerciale ou de modification, veuillez contacter :

Association ARISTOT
Service de Pneumologie Aiguë et Cancérologie Thoracique
Hôpital Lyon Sud
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre Bénite CEDEX

Une édition

