




« Prescriptions hors AMM »

Compte rendu de la Séance bi-académique du

14 novembre 2018



Pour l'obtention de l'AMM, la posologie et la durée du traitement sont définies à partir d'études cliniques effectuées sur une population standard or, dans la pratique, une partie des patients traités ne correspondent pas à cette population standard (exemple : personnes âgées polymorbides). Pour ces patients, la prescription hors AMM s'impose pour des raisons

médicales de bon traitement du patient.

La prescription hors AMM peut aussi être utilisée dans des situations particulières : patients atteints de maladies rares, enfants, femmes enceintes...

La prescription hors AMM peut aussi reposer sur la simple conviction du médecin, sans preuve scientifique !

Les prescriptions hors AMM doivent clairement figurer sur l'ordonnance et, elles ne donnent pas lieu à un remboursement. En pratique, la mention hors AMM n'est souvent pas indiquée et le patient est remboursé.

Le problème tient au fait que le médecin doit prescrire le traitement le plus approprié pour le malade ce qui ne correspond pas toujours à la prescription dans le cadre de l'AMM.

La séance est ouverte par

Jean-Loup PARIER, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*

Christian CHÂTELAIN, *Président de l'Académie nationale de Médecine*

Jean-Loup PARIER indique qu'il a grand plaisir à ouvrir cette séance sur les prescriptions hors AMM

Cette séance résulte des travaux du groupe de travail bi-académique créé en juillet 2017. Il était constitué de cinq membres de l'AnP et cinq membres de l'Anm, le président étant Gilles BOUVENOT (Anm), le secrétaire Alain SAINT-PIERRE (AnP) ; avec la participation, pour l'AnP de Marie-Paule SERRE, Véronique LAMARQUE-GARNIER, Philippe ARNAUD et lui-même et pour l'Anm : Patrice QUENEAU, Jean SASSARD, Yves JUILLET, ainsi que le Président Christian CHÂTELAIN.

Il y a eu 14 réunions et 21 professionnels, acteurs autour de ce sujet ont été audités ; la plupart très concernés avaient minutieusement préparé leur intervention : le président de la commission de transparence, des membre du Leem, des juristes, un membre du comité de sécurisation des produits de santé, le président du conseil national de l'ordre des médecins, la présidente du conseil national de l'ordre des pharmaciens, un membre de l'ANSM, des hospitalo-universitaires spécialisés (femme enceinte, rhumatologie, maladies auto-immunes, douleur, cardiologie, maladies rares, cancer), un membre de la HAS et des membres de la caisse nationale d'assurance maladie.

Jean-Loup PARIER souligne non seulement que les intervenants représentaient une large multidisciplinarité mais également la composition du groupe de travail avec des expériences de prescriptions cliniques, de pharmacologie, de pharmacovigilance, industrielle, juridique, réglementaire et administrative.

Très rapidement au cours des réunions et des auditions il est apparu que nous avons tous une connaissance étayée de la problématique des prescriptions hors AMM, mais aussi que des perspectives et des implications qui ne nous étaient pas apparues étaient présentées au cours des auditions.

Au total la problématique se complexifiait et les solutions possibles devenaient de moins en moins simples et évidentes. Ajoutons à cela l'ambiguïté de la prise en charge par la CNAM, comme vient de le démontrer l'affaire récente des 65 000€ qu'un praticien doit verser à la CNAM pour prescriptions hors AMM.

La séance qui va suivre a pour objectif de partager avec l'auditoire cette appréhension holistique du problème que posent les prescriptions hors AMM et de présenter des recommandations pour améliorer cette situation.

Christian CHÂTELAIN introduit la séance en précisant qu'elle est le fruit d'un travail commun de nos deux Académies : Médecine et Pharmacie, dont la collaboration amicale dure depuis des années. Elle est particulièrement utile, voire indispensable, *dans le domaine du médicament*, où elle devrait même être plus importante, avec une planification des travaux en commun.

La séance d'aujourd'hui va en être l'illustration. *Le groupe de travail* de nos deux académies, présidé par Gilles BOUVENOT, qui l'a préparé, a fourni un effort considérable sur un sujet difficile et pouvant prêter le flanc à de nombreuses controverses.

Merci déjà aux organisateurs et aux quatre orateurs pour le travail fourni. Nous allons les écouter avec attention et grand plaisir.

Avant de donner la parole au grand modérateur de cette séance, Gilles BOUVENOT, permettez-moi une parole très personnelle, expliquant mon attachement à votre Académie. Elle concerne mon épouse Sylviane, disparue il y a 12 ans, qui aurait fêté ses 84 ans aujourd'hui même. Après ses études de pharmacie elle avait dirigé, ici même, dans votre Faculté, des travaux pratiques pendant plusieurs années. Elle a dirigé ensuite, pendant plus de 25 ans, le laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Charles Foix à Ivry. Un prix de votre Académie porte son nom.

Pardonnez-moi cette parenthèse très personnelle ! Je donne la parole sans plus tarder à notre ami Gilles BOUVENOT.

Gilles BOUVENOT assure la présentation du thème. Il indique qu'il a eu grand plaisir à piloter le groupe de travail bi-académique qui a étudié la question et préparé un rapport suite à de nombreuses auditions. Il aura le privilège de présenter les recommandations de ce groupe à la fin de la séance. Les principaux chapitres du rapport vont, chacun, faire l'objet d'une présentation. Toutes les questions de l'auditoire seront regroupées en fin de séance.

« Position du problème : une situation complexe et non satisfaisante »

Alain SAINT-PIERRE, *membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

Les prescriptions hors AMM ne sont pas marginales. Elles représentent environ 20 % des prescriptions. Beaucoup de prescriptions hors AMM sont injustifiées et inacceptables parce que dangereuses et sans nécessité. En revanche, certaines prescriptions hors AMM sont justifiées dans la mesure où les AMM n'ont pas été mises à jour et sont donc en décalage avec les données acquises de la science. Par ailleurs les AMM de certains médicaments ne sont pas adaptées à certaines populations de patients, notamment en pédiatrie.

Conscient de la nécessité pour le médecin de prescrire hors AMM dans certaines situations cliniques, le législateur a prévu de les encadrer, principalement par les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) qui valident les prescriptions non conformes à l'AMM pour certains médicaments pour une période de trois ans renouvelable. Par ailleurs, le médecin garde la possibilité de prescrire une spécialité hors AMM et hors RTU dès lors qu'il le juge indispensable au regard des données acquises de la science.

Cette situation n'est toutefois pas satisfaisante. Le très faible nombre de RTU octroyées par l'ANSM ne permet pas de répondre à beaucoup de situations cliniques pour lesquelles une prescription hors AMM est justifiée. De ce fait le médecin est contraint de prescrire hors AMM et hors RTU. Si, à l'hôpital, la commission médicale d'établissement en charge de la qualité permet de documenter le bien-fondé de la prescription hors AMM, le médecin de ville ne dispose pas de référentiel pour documenter et sécuriser sa prescription.

Pour que sa prescription soit remboursée au patient, le médecin ne porte pas la mention « hors AMM » sur l'ordonnance, si bien que la très grande majorité des prescriptions hors AMM est remboursée dont probablement une grande proportion de prescriptions non justifiées. En pratique, la situation actuelle en médecine de ville conduit au paradoxe suivant inacceptable : seules les prescriptions hors AMM non déclarées sont remboursées tandis que celles qui sont déclarées ne le sont pas.

Il semble donc nécessaire de revoir les conditions d'application de la loi pour faire cesser ou diminuer les prescriptions hors AMM injustifiées et se donner les moyens de documenter le hors AMM justifié par des procédures simples, accessibles aux médecins et pharmaciens hospitaliers et de ville.

« Les aspects médicaux de la prescription hors AMM »

Yves JUILLET, *Président Honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie, membre titulaire de l'Académie nationale de médecine*

Dans leurs recommandations conjointes d'octobre 2014, les Académies nationales de Médecine et de Pharmacie avaient souligné l'importance du respect par le prescripteur de l'information officielle sur le médicament et plus spécifiquement celui des indications de l'AMM. Elles reconnaissaient pourtant que dans certaines circonstances médicales, le cadre de l'AMM ne permettait pas de répondre de manière satisfaisante aux besoins thérapeutiques des patients.

Dans beaucoup de cas les prescriptions hors AMM sont injustifiées et peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves comme l'a montré l'histoire du Médiator®. Par contre ces prescriptions peuvent aussi être utiles et satisfaire un besoin

médical non couvert, en particulier en milieu hospitalier. La frontière entre ces deux extrêmes n'est pas nette et n'est pas fixe dans le temps, en raison de l'évolution permanente des connaissances et de l'usage médical.

L'objet de cette présentation est d'abord de décrire la réalité des faits à partir d'exemples précis tirés de l'exercice médical quotidien, en envisageant successivement, la fréquence de cet usage (15 à 20 % des prescriptions), leur caractère justifié ou non, leur contexte ainsi que des exemples de circonstances médicales montrant la diversité et la complexité des situations.

Ainsi par exemple la difficulté de la prise en charge de la douleur chronique, en particulier des neuropathies, à l'origine de prescriptions hors AMM dans 1/3 des cas, l'accentuation de cette difficulté chez l'enfant où la fréquence atteint les 2/3 et plus globalement, la pédiatrie hospitalière malgré la mise en application de la réglementation européenne destinée à faciliter la mise à disposition de formes pédiatriques adaptées. D'autres exemples sont issus de la prescription à l'hôpital, en particulier dans le cancer avec la dispersion de la rédaction du libellé par indications, du cas spécifique des maladies rares ou de celui des médicaments chez la femme enceinte.

En pratique l'évaluation de la fréquence des prescriptions hors AMM et l'analyse de leur caractère ou non justifié sont particulièrement difficiles car ne pouvant reposer que sur un examen des ordonnances mentionnant explicitement « prescription hors AMM ». Or celles-ci sont rares car l'utilisation de cette formule entraîne *de facto* un non remboursement pour les patients.

Il apparaît qu'une évolution favorable de la situation pourrait découler d'une évaluation de ces utilisations particulières, à la fois individuelle et globale, permettant d'en déterminer le caractère justifié et d'en préciser le contour, dans le cadre d'une validation par une instance à définir. Les résultats de cette évaluation devraient influencer dans le futur la décision de prise en charge par les organismes de protection sociale.

« La prescription des médicaments en dehors de leur autorisation de mise sur le marché. Le cadre juridique français »

Marie-Paule SERRE, *MPS Conseil, Professeur, Université Pierre et Marie Curie, membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

Le code de la santé publique, et notamment son article L.5121-12-1, prévoit que le médicament doit être en priorité prescrit dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché, ou éventuellement d'une autorisation temporaire d'utilisation (RTU), sauf justification particulière tenant à l'intérêt du patient.

Ce même code prévoit que le médecin doit à son patient des soins conformes aux données acquises de la science, qu'il est libre de ses prescriptions et que celles-ci engagent sa responsabilité.

Or l'AMM n'est pas toujours l'expression des données acquises de la science au moment de la prescription. La question se pose alors de déterminer les référentiels qui vont servir à définir ce qu'est l'état des connaissances au moment de la prescription. À ce jour, cette question n'est pas traitée par les régulateurs sanitaires, et, en cas de contentieux, c'est le juge qui sera amené à se prononcer sur la base d'expertises.

Les pharmaciens n'ont pas connaissance actuellement des indications dans lesquelles sont prescrites les spécialités, ce qui empêche tout contrôle au stade de la délivrance.

La prise en charge ou le remboursement par l'Assurance maladie est conditionné par le respect des indications thérapeutiques de l'AMM ou de la RTU, éventuellement restreintes par l'arrêté d'inscription au remboursement. En pratique, la mention « hors AMM » ou « hors RTU » qui devrait figurer sur certaines prescriptions est rarement utilisée, ce qui conduit de fait au remboursement d'utilisations hors AMM, pertinentes ou non.

À l'hôpital, la prise en charge spécifique des spécialités facturées en sus du financement intergroupe homogène de séjour (GHS) permet une prise en charge en dehors du périmètre de l'AMM, si le praticien peut justifier sa prescription par l'intérêt du patient.

De son côté, la commission de la Transparence de la HAS considère que des médicaments utilisés hors AMM peuvent constituer des comparateurs pertinents pour déterminer l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) d'une nouvelle spécialité ou indication, ou être intégrés dans certaines recommandations de bonnes pratiques

Enfin, l'Assurance maladie est amenée à se prononcer sur la prise en charge de spécialités hors AMM, notamment dans le cadre de maladies rares, selon des procédures et sur des financements qu'elle détermine.

L'exploitant de l'AMM (« l'industriel ») est en définitive le seul acteur auquel l'AMM s'impose totalement.

Il paraît donc nécessaire de faire évoluer ce cadre dans l'intérêt des patients, tout en s'assurant d'une mise en œuvre effective des dispositions permettant de limiter les usages non justifiés.

« Pistes d'amélioration : les recommandations académiques »

Gilles BOUVENOT, *membre de l'Académie nationale de médecine. Président du Groupe de travail bi-académique « Prescriptions hors AMM »*

Le Groupe de travail recommande :

- 1) que la prescription dans le cadre de l'AMM reste la règle mais que les pouvoirs publics ne considèrent pas systématiquement le domaine des prescriptions hors AMM comme un ensemble de situations où la seule réponse est l'interdiction ou le frein, mais adoptent suivant les cas une attitude discriminante ;
- 2) que les pouvoirs publics se donnent davantage de moyens pour identifier les prescriptions hors AMM injustifiées, par exemple avec l'aide de la mise en place du Dossier Médical Partagé... Une première étape pourrait permettre de se focaliser sur les médicaments à risques, très largement prescrits et/ou coûteux (à partir d'un certain seuil) ;
- 3) que, dans le domaine des maladies rares, le circuit de remboursement des médicaments utilisés hors AMM, actuellement pris en charge par un fond de solidarité, soit rationalisé et simplifié ;
- 4) que les industriels soient fortement incités par les autorités de santé à demander une AMM (ou une extension d'AMM ou des modifications de leurs libellés d'AMM), dès lors qu'il existe des données robustes sur des médicaments déjà recommandés ou en cas d'usage médical bien établi reconnu par les sociétés savantes ;
- 5) que soit favorisée, dans le cadre d'une entrée par pathologie et non par produit, une harmonisation des libellés d'AMM nationale des médicaments de même composition dont les revendications initiales de libellés par les firmes et les octrois au coup par coup au fil du temps par les autorités de santé ont abouti à des différences médicalement injustifiées ;
- 6) que, dans le cadre de leur formation et de leur exercice professionnel, prescripteurs et pharmaciens dispensateurs soient régulièrement sensibilisés, grâce à des exemples concrets, aux problèmes posés par la prescription et la dispensation médicamenteuses hors AMM y compris dans ses conséquences économiques et médico-légales ;
- 7) que soient produites à destination des prescripteurs et des dispensateurs des mises à jour à type de synthèses actualisées d'informations scientifiques sur les médicaments, en complément de l'information statique que représente le libellé de l'AMM et que soient particulièrement sollicitées les instances de la Pharmacovigilance, les Sociétés savantes et les Comités hospitaliers du médicament ;
- 8) que soit créé par les pouvoirs publics un Comité permanent d'experts. Ce Comité :
 - examinerait et traiterait de certaines prescriptions hors AMM, permettant ainsi une meilleure adéquation des pratiques aux données actualisées de la science ;
 - ses avis seraient fondés sur le caractère indispensable à la prise en charge médicamenteuse des pathologies concernées, en particulier en l'absence d'alternative disposant d'une AMM ou dans le cas de médicaments se révélant supérieurs à des produits anciens disposant d'une AMM, et sur les données scientifiques disponibles. Ces données incluraient celles colligées par les industriels, les informations émanant des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, les prises de position des Sociétés savantes et des Centres de référence, en lien avec l'expression des souhaits des patients en termes de prise de risques médicamenteux ;
 - directement rattaché au Ministère chargé de la santé ou à la Haute Autorité de santé, ce comité, auquel l'ANSM participerait et auquel les Académies de médecine et de pharmacie seraient prêtes à contribuer, pourrait être saisi par le Ministère de la santé, la HAS, l'Assurance maladie, l'ANSM, l'INCa, les Sociétés savantes, les Centres de référence et les Associations de patients ;
- 9) que les prescriptions hors AMM identifiées comme pertinentes par ce Comité, fassent l'objet d'un recueil de données et d'une surveillance spécifique et soient prises en charge par l'Assurance Maladie.

QUESTIONS - RÉPONSES COMMENTAIRES

Jean-Louis NEMEAU (C) : il y a beaucoup de prescriptions hors AMM, quelques exemples : la lévothyroxine est abusivement prescrite (30 % des prescriptions) en cas de fatigue avec une incompréhension des médecins de famille et des patients en cas de refus. Mais il y a des prescriptions hors AMM justifiées comme le carbonate de lithium comme antithyroïdien. Les laboratoires ne sont pas intéressés par les extensions d'AMM.

François GUILLOT (Q) : une analyse américaine montre que 20 % des prescriptions hors AMM n'ont pas de justification scientifique. Le suivi réalisé par l'industrie pharmaceutique n'est pas optimum lorsqu'elle voit le volume des prescriptions augmenter. Une extension d'AMM pourrait-elle être demandée par une société savante ou un groupe d'experts ?

Gilles BOUVENOT (R) : l'utilisation hors AMM aux USA est possible et il y a même des poursuites pour des cas avec évolution favorable non publiés. Certaines firmes font même de la publicité pour le hors AMM ce qui est rendu possible par le 1^{er} amendement qui interdit la censure ! Les deux institutions ont fait des propositions pour les Pouvoirs Publics en France

en lien avec EMA et le CSP. Je ne suis pas favorable à ce qu'une société savante fasse une demande d'extension d'AMM ne serait-ce que parce que dans ce cas il n'y aurait personne pour assurer la pharmacovigilance.

Yves JUILLET (C) : il ne peut y avoir d'initiatives nationales que si l'AMM est nationale ou décentralisée. Lors d'une demande d'extension d'AMM, l'ANSM va réviser l'ensemble du dossier et demander des compléments d'information, ce qui est complexe pour les firmes et est donc une procédure peu réaliste. Il serait préférable de valider l'utilisation dans telle ou telle indication.

Gilles BOUVENOT (C) : il y a également un risque que la commission de transparence rétrograde l'ASMR dans toutes les indications.

Alain SAINT-PIERRE (C) : la situation a cependant évolué car l'ANSM fait une veille sur le « hors AMM » et demande aux industriels d'évaluer le risque lorsque le hors AMM devient important. Il peut y avoir dans ce cas suspension de l'AMM, comme par exemple pour la pilule Diane.

Marie-Paule SERRE (C) : il est effectivement difficile pour une structure publique d'être titulaire d'une AMM. Il faut dès lors faciliter les extensions d'AMM par les entreprises avec un dossier simplifié.

Yvan TOUITOU (Q) : qu'entend-on par « données acquises de la science » ? combien de publications sont nécessaires ? etc. ?

Marie-Paule Serre (R) : il est difficile de répondre. Une publication robuste peut suffire mais pas dix médiocres !

Yvan TOUITOU (Q) : qui va apprécier la robustesse ? Si il y a contentieux, le juge va *in fine* prendre une décision au vu d'un avis d'expert.

Gilles BOUVENOT (R) : la Commission de transparence peut décider le remboursement sur un seul essai irréfutable mais pas sur deux-trois essais pas très démonstratifs !

Richard TREVES (Q) : qui est responsable de la prescription hors AMM, le médecin hospitalier qui a publié ou le médecin généraliste qui reproduit ?

Marie-Paule SERRE (R) : chacun est responsable. Le médecin généraliste a une responsabilité car il n'y a pas de lien de subordination.

Bernard TEISSEIRE (Q) : à la rubrique n°9, n'est-ce pas la Commission de transparence qui juge de l'intérêt du hors AMM ?

Gilles BOUVENOT (R) : si la commission de transparence constate des dérives, elle peut alerter le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) qui peut donner des sanctions financières.

Philippe LECHAT (Q) : il existait des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) qui ont été supprimés parce que remplacés par les RTU. Si une RTU a été donnée, l'industriel doit demander une AMM dans les trois ans. Donc aucune demande de RTU !

Marie-Paule SERRE (R) : les industriels n'ont de responsabilité que pour un produit avec AMM. Qui va être responsable d'un PTT ou d'une prescription hors AMM. Dans l'affaire Médiateur®, c'est l'État qui a été mis en responsabilité !

Alain SAINT-PIERRE (C) : pour le « hors AMM » dans les maladies rares, les centres de référence jouent un rôle important pour obtenir un remboursement par la CNAM.

Gilles BOUVENOT (C) : le comité d'experts devra avoir une composition élargie et être en lien avec les associations de patients. Ce qui choque les patients, c'est l'absence de transparence et de démocratie sanitaire.

Philippe LECHAT (C) : à l'hôpital, le dossier patient informatisé devrait permettre de développer une méthodologie de détection des prescriptions hors AMM, en particulier pour les médicaments coûteux ou à risque.

Antoine COQUEREL (C) : pour toute prescription hors AMM, il faudrait 1/ délivrer une information objective au patient et lui laisser un délai de réflexion, 2/ utiliser les bases de données publiques de pharmacovigilance et 3/ renforcer la culture pharmacologique des médecins. La formation postuniversitaire est délivrée à 90 % par l'industrie pharmaceutique, et les sources en ligne ne sont pas lues !

Jean-Claude CHAUMEIL (C) souligne qu'à l'hôpital le pharmacien peut refuser de délivrer un médicament prescrit hors AMM, ce qui peut dans certains cas conduire à des catastrophes !

Gilles BOUVENOT (C) : nous sommes conscients que nos propositions et la constitution d'un comité ne vont pas résoudre tous les problèmes.

Yves JUILLET (C) : dans les maladies rares, le pharmacien hospitalier peut s'aider des centres de références et de compétence. Il faut noter qu'avec le principe de précaution, la liste des contre-indications s'allongent !

Marie-Christine BELLEVILLE (Q) : il faut différencier le hors indication et le hors AMM ?

Gilles BOUVENOT (R) : le rapport fait état de tout ce qui est non conforme, hors indication le plus souvent plutôt que hors AMM, ou hors voie d'administration. Il est difficile de découper le sujet, dans le cadre du hors AMM, le plus préoccupant est le « hors indication ».

Alain SAINT-PIERRE (C) : la RTU peut être donnée pour une indication ou un dosage, comme par exemple pour le baclofène.

Patrick MAISON (C) fait remarquer qu'à l'ANSM, il y a très peu de retour des industriels sur le hors AMM. Il est important de rapporter le hors AMM pour éviter le mésusage.

Clôture par

Jean-Loup PARIER, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*

Christian Châtelain, *Président de l'Académie nationale de Médecine*

Christian CHÂTELAIN conclue « en remerciant les quatre orateurs, dont les exposés ont été, vous avez pu en juger, de grande qualité. Très clairement, ils nous ont montré que bien des problèmes restent à résoudre.

Comme vous avez pu le constater, il apparaît que la prescription hors AMM d'un traitement pourtant bien ciblé et indispensable est un chemin semé d'embûches à la fois pour le médecin prescripteur et pour le patient, un véritable « parcours du combattant ».

Espérons que le travail commun de cette séance apportera une certaine clarification de ce parcours difficile.

Le volumineux rapport et nos recommandations communes seront exposés et votés par l'Académie de Médecine dans les prochains jours. »

Jean-Loup PARIER remercie également les intervenants et la salle. Malgré la complexité, le rapport apporte des informations claires et compréhensibles pour faire évoluer la prescription hors AMM. Il note que la coopération entre les deux Académies est un facteur de crédibilité des travaux et recommandations pour faire face aux « fake news ».

La séance est levée à 16h45.