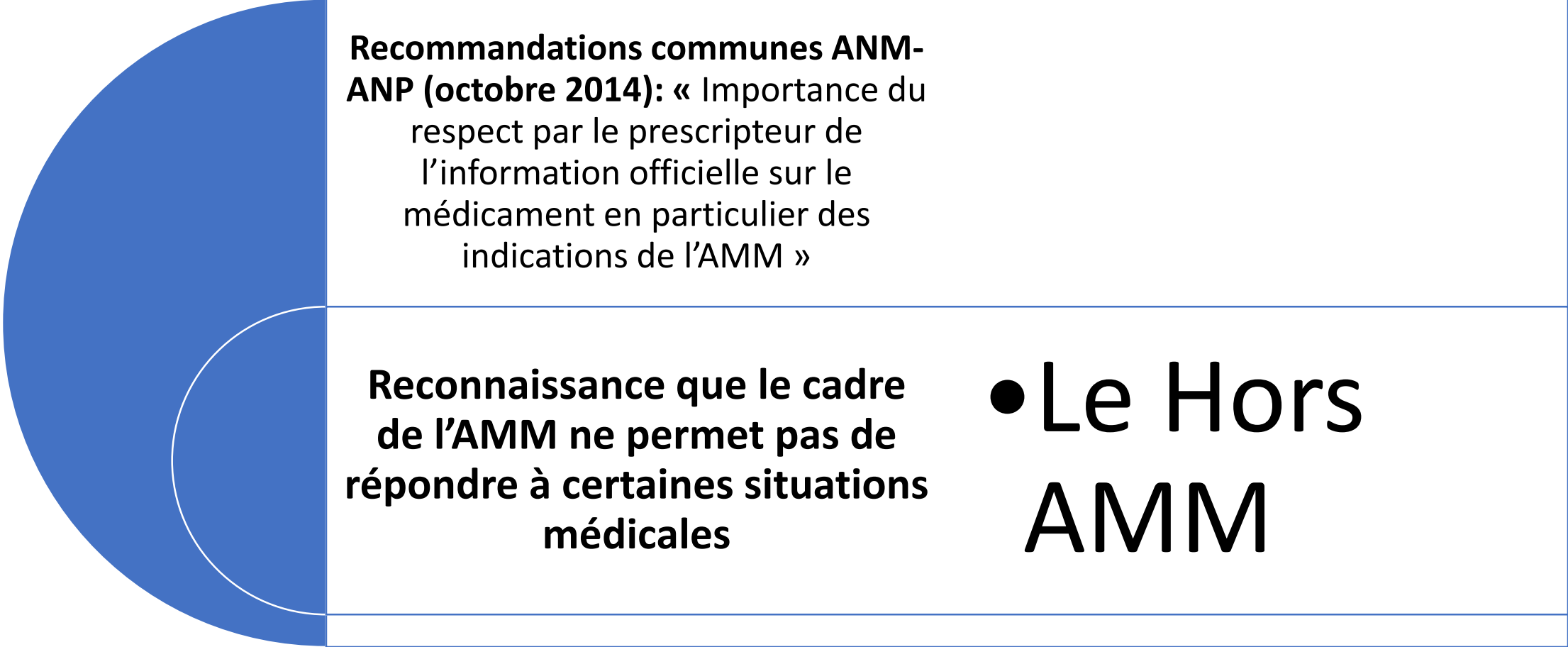


Aspects médicaux de la Prescription Hors AMM

Yves Juillet

Séance commune ANM-ANP - 14 novembre 2018

Introduction



Recommandations communes ANM-ANP (octobre 2014): « Importance du respect par le prescripteur de l'information officielle sur le médicament en particulier des indications de l'AMM »

Reconnaissance que le cadre de l'AMM ne permet pas de répondre à certaines situations médicales

- **Le Hors AMM**

Hors AMM

Recommandations ANM-ANP 2014

- **Limiter les pratiques aux cas spécifiques les justifiant**
- **Informer le patient** de ce choix et des raisons qui le motive
- **Surveiller particulièrement ces prescriptions** et signaler les effets indésirables constaté

MAIS

- **En pratique rien n'a changé**
- **Poursuite des pratiques** et absence de transparence
- **L'ambigüité du remboursement**

La Prescription hors AMM est fréquente

- **Les estimations sont élevées** (15-20%), du même ordre dans les différentes parties du monde (France, Europe, Etats-Unis)
- **Prescriptions encore plus fréquente en pédiatrie hospitalière** (jusqu'à 80%)
- **Toutes les disciplines sont concernées** (oncologie, rhumatologie, psychiatrie, pédiatrie, gériatrie..)
- **Parmi les plus prescrits hors AMM** : les antalgiques, les anti-thrombotiques, les anti-dépresseurs, les protecteurs gastriques..

Pourquoi?

- **Des besoins thérapeutiques non satisfaits**
- **Une évolution constante des connaissances scientifiques et médicales** ne conduisant pas régulièrement à une extension des indications de l'AMM
- **L'absence d'investissement des industriels** pour les médicaments dont le brevet est échu
- **En France un cadre réglementaire inadapté et peu utilisé**
 - Peu de RTU (18 en cours, 4 arrêtées)
 - Un taux d'inclusion faible (Baclofène 7% des effectifs traités inclus dans la RTU)

Deux cas de figures

- **Les prescriptions médicalement non justifiées**
- **Les prescriptions hors-AMM médicalement justifiées**
- **Difficulté:** Frontières pas toujours nettes et surtout évolutives dans le temps/connaissances scientifiques

Les prescriptions hors-AMM médicalement non justifiées

- **Nombre imprécis** (en minorité dans les statistiques de l'ANSM mais biais de notification vraisemblable)
- **Origine, le prescripteur :**
 - connaissances insuffisantes ou obsolètes
 - référence à des informations insuffisamment validées
 - méconnaissance des recommandations
 - habitudes erronées
- **A risques** plus souvent associées à la survenue d'effets indésirables
- **Peuvent être considérées le plus souvent comme un véritable mésusage**
- **Le prescripteur devrait avoir conscience de sa responsabilité**

Les prescriptions hors-AMM justifiées

- **Nouveaux médicaments:** libellé restreint des indications - lié au dossier déposé
 - en relation avec la stratégie de développement et d'enregistrement de l'entreprise
 - souvent dépôts successifs au fur et à mesure de l'obtention des résultats (ex: cancérologie)
- **Médicaments anciens:**
 - peu de demandes d'extension d'indications
 - distorsion possible dans le temps entre indications et usage

Les prescriptions hors-AMM justifiées II

- **Dans des pathologies spécifiques** faisant l'objet de progrès thérapeutiques importants:
 - Cancérologie
 - Maladies auto-immunes
- **Dans des populations spécifiques** avec petits effectifs ou circonstances pathologiques particulières
 - Maladies rares
 - Pédiatrie
 - Femmes enceintes

Les Prescriptions hors-AMM Justifiées

Quelques Exemples

- La douleur
- Le hors AMM en pédiatrie
- Le hors AMM à l'hôpital
- Les maladies rares
- Le cas particulier de la Femme enceinte

Prise en charge de la douleur

- **Utilisation fréquente:** hors AMM plus de 30% (ex: douleurs neuropathiques)
- **Souvent des médicaments anciens**
 - . **Peu d'indications spécifiques:** utilisation d'anti-épileptiques, de la capsicaïne, de la lidocaïne, de la kétamine..
 - . **Pas de cohérence au sein d'une même classe thérapeutique,**
ex: certains anti-dépresseurs indiqués (clomipramine, imipramine, duloxetine), d'autres non (vinfalaxine)
 - . **Pas de cohérence pour la même DCI** (amitryptiline: Laroxyl/Elavil)
 - . **Pas d'harmonisation pour les opioïdes** dans les douleurs rebelles
- **Des anomalies spécifiques,** ex: utilisation per os du néfopam injectable

Un cas d'école: la Pédiatrie

- **Un problème spécifique et fréquent** (jusqu'à 80% à l'hôpital)
- **En relation avec:**
 - l'absence de données générées chez l'enfant
 - . petits nombres
 - . difficulté de réaliser des essais chez l'enfant
 - des problèmes spécifiques posés par les classes d'âge (surtout -3ans)
 - des contre-indications par précaution +++ des autorités (exemple codéine en dessous de 12 ans)
- **En pratique toutes les classes thérapeutiques peuvent être concernées**

Un cas d'école: la Pédiatrie II

- **Pour les anciens produits le Règlement européen est inopérant**
(PUMA: Paediatric Use Marketing Authorization)
- **Amélioration progressive à venir pour les nouveaux médicaments**
(20% d'AMM pédiatriques)

Le hors-AMM à l'Hôpital

- **En général dans des pathologies graves**, en particulier pour des médicaments faisant partie de la liste en sus (ex: APHM, 2017, 348 hAMM/945)
- **Toutes les pathologies sont concernées**, en particulier le cancer, et le traitement des maladies auto-immunes..
- Exemple du rituximab (Pierre Ambrosi, APHM)

INDICATIONS DU MABTHERA (rituximab) A L'AP-HM

AMM: LLC, LNH, Wegener, PR

Hors AMM:

Neurologie : SEP, neuromyéélite optique (++)
 neuropathie antiMAG, vascularite, myasthénie, myosite,
 céphalite, neurosarcoïdose, myélite,
 polyradiculonévrite,

Médecine interne : sclérodermie, lupus, maladie de
 Sjögren-Sjögren

Néphrologie : syndrome néphrotique,
 glomérulonéphrite extramembraneuse

Hématologie : maladie de Waldenström (++++),
 conditionnement à une greffe, rejet humoral de greffes
 cœur, poumons, etc...)
 anémie hémolytique



Hors-AMM à l'hôpital (II)

- **Tentatives de maîtrise nécessaires** en raison du coût de ces produits
- **Exemple:** la COMEDIMS de l'APHP (les Thésaurus)
 - répertoires et quantification des usages H-AMM et H-RTU
 - analyse et processus de validation de l'utilisation
 - publication régulière de ces évaluations par les OMEDIT
- **Difficultés:**
 - l'évolution des données dans le temps
 - le peu de demandes d'extension d'indications

Le point sur les « Thésaurus » COMEDIMS des indications prescrites hors référentiels (hors AMM et hors RTU) des spécialités hors GHS

Les premiers thésaurus diffusés et mis en ligne fin 2016 :

- **MABTHERA® (RITUXIMAB)** première spécialité concernée car la plus prescrite hors référentiel en cancérologie et hors cancérologie (30 % de toutes les indications toutes spécialités confondues en 2015) : 2 thésaurus pour le hors cancérologie (données 2014 et données 2015) et 2 pour la cancérologie (données 2014 et données 2015).

BORTEZOMIB (VELCADE®) : 208 cas d'indications hors référentiel en 2015 représentant 6,4 % de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues.

Le pourcentage global de prescription hors référentiel de cette spécialité est de 18 % en 2015 et de 21 % en 2016 (source OPALE).

2 indications majoritaires sélectionnées représentent 140 cas soit 67 % de l'ensemble des indications hors référentiel de cette spécialité : Amylose (cette indication en avril 2016 est devenue une recommandation temporaire d'utilisation et n'est plus à ce jour hors référentiel) ; Myélome dans le cas d'associations non prises en compte dans l'AMM actuelle : 6 associations hors référentiels sont citées.

Cas particulier des Maladies Rares

- **Situation identifiée de longue date**, à l'origine du Règlement européen sur les médicaments orphelins
- **A fin 2017:**
 - 1950 produits ont obtenu le statut de médicament orphelin
 - 142 ont reçu une AMM centralisée
- **Mais de nombreuses avancées thérapeutiques sont loin d'être en mesure d'obtenir une AMM**
- **Situation intermédiaire pour le remboursement** avec prise en charge dérogatoire par la CNAM (Fond d'intervention régional)
- **Rôle important des Centres de référence et de compétence** pour valider les pratiques

Cas particulier de la Femme Enceinte

- **Par nature l'information scientifique manque** (contre-indication aux essais cliniques), sauf en cas de pathologie directement liée à la grossesse
- **Information seulement sur des usages « accidentels »** d'un médicament pendant la grossesse: importance du recueil, de la collection et de l'analyse de cette information
- **Importance++ de la mise à disposition de cette information** accompagnée de conseils spécifiques: CRAT
- **Réticence++ des autorités** à donner d'autres conseils que des précautions d'emploi ou des contre-indications (cf pictogrammes)

En pratique

La situation est complexe et paradoxale

- **Les prescriptions médicalement non justifiées sont :**
 - mal connues
 - mal identifiées
 - remboursées le plus souvent
 - peu « réprimées » en dehors de cas particuliers
- **Les prescriptions médicalement justifiées sont:**
 - mieux connues et évaluées
 - celles qui sont le plus surveillées (en milieu hospitalier)
 - et dont le remboursement peut-être mis en cause

Les raisons en sont identifiées

- **Méconnaissance du diagnostic ayant conduit à cette prescription**
- **Absence de transparence en relation avec l'absence de mention « prescription hors-AMM », car conduisant au non-remboursement pour le patient**
- **Des tentatives d'évaluation limitées et indirectes**

Le travail fait au niveau hospitalier pourrait servir de base à l'évolution du système

- **Meilleure connaissance du diagnostic ayant conduit à la prescription (DMP)**
- **Analyse et validation des indications hors AMM (ex: les Thésaurus de la COMEDIMS de l'APHP)**
- **Mise à disposition du prescripteur de cette information**
- **Attitude positive du remboursement vis à vis des produits ayant suivi le processus**

Conclusion I

- **Les prescriptions hors AMM sont fréquentes**
- **Les prescriptions médicalement non justifiées sont mal connues, mal évaluées**
- **Les prescriptions médicalement justifiées sont une réalité objective, ces cas sont nombreux**
- **L'absence de la connaissance du diagnostic complique l'évaluation médicale des prescriptions**
- **Le lien avec le remboursement rend le système non transparent**

Conclusion II

- **Nécessité d'une progression dans l'évaluation/la validation du caractère médicalement justifié ou non de la prescription**
- **Les objectifs à atteindre devraient être:**
 - un transparence (fondée sur une évaluation objective)
 - un prescripteur informé
 - l'ensemble guidant le remboursement
- **L'harmonisation des libellés:** une piste à ne pas négliger malgré les difficultés