



Académie nationale
de médecine
Fondée en 1820



Académie nationale
de Pharmacie

RAPPORT

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie de médecine. L'Académie dans sa séance du mardi 20 novembre 2018, a adopté le texte de ce rapport par 77 voix pour, 3 voix contre et 4 abstentions.

Le conseil d'administration de l'Académie Nationale de Pharmacie a adopté le texte de ce rapport lors de sa séance du mercredi 21 novembre 2018.

Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable

Off -label drug use in France. A need for clarification

MOTS-CLES : PRÉSCRIPTIONS HORS AMM JUSTIFIÉES, USAGES NON CONFORMES, RECOMMANDATIONS, FRANCE

KEY-WORDS: JUSTIFIED OFF-LABEL DRUG USE, RECOMMENDATIONS, FRANCE

Gilles BOUVENOT¹ (rapporteur), Yves JUILLET¹, Alain SAINT-PIERRE²,
Marie-Paule SERRE² au nom du groupe de travail* inter-académique de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie nationale de pharmacie.

Les membres du groupe de travail appartiennent aux Académies Nationales de Médecine et de Pharmacie et n'ont aucun intérêt personnel dans les propositions issues de ce rapport.

¹Membre de l'Académie Nationale de Médecine ; ²Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie

* Composition du Groupe de travail. Académie nationale de médecine: Christian Chatelain, président pour 2018, Gilles Bouvenot (Président du Groupe), Yves Juillet, Patrice Queneau, Jean Sassard. Académie nationale de pharmacie : Jean-Loup Parier, président pour 2018, Alain Saint-Pierre (Secrétaire), Philippe Arnaud, Véronique Lamarque-Garnier, Marie-Paule Serre

Résumé

Les Académies nationales de médecine et de pharmacie rappellent leurs Recommandations conjointes du 20 octobre 2014: en matière de prescription médicamenteuse, le respect du libellé de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), tel que formulé dans le Résumé des Caractéristiques des Produits doit être la règle. Il existe toutefois deux grands types de prescriptions de médicaments hors AMM à bien distinguer: celles qui, injustifiables, nécessitent la poursuite et le renforcement des mesures en vigueur et celles qui, en revanche, sont indispensables à une bonne prise en charge de certains patients (en particulier enfants, personnes âgées, femmes enceintes...): justifiables, elles devraient être reconnues comme telles, ce qui n'est pas toujours le cas, et bénéficier d'un statut approprié. Il importe en effet de prendre en considération un certain nombre de circonstances où le strict respect de l'AMM ne coïncide pas avec la meilleure prise en charge thérapeutique du patient, c'est-à-dire avec l'obligation déontologique et légale de lui procurer les meilleurs soins. Hormis le cas des prescriptions en milieu hospitalier où le prescripteur peut se référer à d'éventuelles recommandations des Comités du médicament, il appartient en général au praticien de justifier par lui-même, au cas par cas la prescription hors AMM qu'il juge indispensable à l'état de son patient. C'est lui demander de faire une veille de la littérature et lui donner beaucoup de responsabilités. C'est pourquoi les recommandations présentées dans ce rapport ont été guidées par les trois idées-forces suivantes: a) comment optimiser, en la rationalisant, la prise en charge médicamenteuse de certains patients en situation très préoccupante d'impasse thérapeutique, b) comment aider le professionnel de santé, souvent isolé et désemparé dans ce type de situation, à prendre la décision la plus appropriée parce que la plus rationnelle au vu de la réglementation et des données validées de la littérature et c) comment favoriser la prise en charge justifiée de ces situations par l'Assurance maladie dans le cadre de la règle générale.

Summary

Prescribing within scope of Market Authorization (MA) label should remain the rule. However the National health authorities should adopt a discriminatory attitude according to the different situations. There are indeed two types of drug prescriptions to be distinguished in the field of Off-label drug use: the prescriptions that cannot be justified, requiring the pursuit and reinforcement of the existing constraining measures and, on the other side, the prescriptions indispensable to the best management of certain types of patients (particularly children, elderly people, pregnant women...), which are justifiable and should be recognized as such (which is not currently often the case) and also benefit of an appropriate status. As a matter of fact it is important to take into account a number of circumstances when the strict compliance of the MA labelling does not coincide with the appropriate

management of the patient and therefore the deontological and legal obligation to give him the best care. The recommendations presented in this report have been led by three following key-points: a) How to optimize and rationalize the medical management of patients in the very worrying situation of being at the end of the therapeutic options b) How to help the practitioner to make a good and rational decision in the light of validated data and c) How to enable the reimbursement, within the general rule, by the National Health Insurance of justified Off-label drug use. The National health authorities should first give themselves the means to identify the unjustified Off-label prescriptions. The pharmaceutical industry should be strongly encouraged by the health authorities to ask for a MA or an extension of the MA indication when strong data on recommended medicine are already available or in case of well-established medical use. Prescribers and pharmacists should regularly be sensitized and trained to problems the prescriptions and the dispensing of Off-label drugs present, including economical and forensic consequences. Prescribers and pharmacists should regularly be given update and evidence summaries on medicines in addition to the information represented by the MA label. In this regard, a Standing Committee of Experts could be created in order to synthesize evidence regarding Off-label use and to disseminate its reports. That Committee would accept some Off-label uses, allowing a better adequacy between practices and updated data acquired from the science. Its points of view would be founded on the need for medical care in the concerned diseases and so particularly when there is no authorized alternative drug or when a non-authorized drug has proven on available scientific data its superiority confronting to authorized previous ones. The Off-label prescriptions considered as relevant by this Committee should be subject to data collection, specific control and reimbursed by the National Health Insurance.

INTRODUCTION

Les Académies nationales de médecine et de pharmacie rappellent leurs Recommandations conjointes du 20 octobre 2014: en matière de prescription médicamenteuse, le respect du libellé de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), tel que formulé dans le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP) doit être la règle (1). C'est à cette condition que la balance bénéfices/risques du médicament a été jugée favorable pour le patient par les instances en charge de son évaluation. L'AMM étant un cadre contraignant mais protecteur, prescrire hors AMM est *a priori* une pratique à risque pour le patient qui engage prescripteur et le pharmacien qui dispense et, sauf exception, supprime toute possibilité de prise en charge par l'Assurance maladie (AM). L'ensemble des données disponibles sur le niveau global des prescriptions dites hors AMM ou encore « non conformes » (2) en France permet de retenir un pourcentage de l'ordre de 20% (3). La prescription hors AMM n'est donc pas une pratique

marginale. Mieux la comprendre devrait permettre de mieux la maîtriser et de mieux l'encadrer. Or, si la situation actuelle devait être caricaturée, on pourrait la caractériser par son opacité, une certaine inertie des pouvoirs publics et des autorités réglementaires, une position ambiguë et inconfortable des industriels du médicament, une certaine ignorance de la part des professionnels de santé, voire un certain degré d'hypocrisie de la part de l'ensemble des parties prenantes dont les praticiens et les pharmaciens subissent les inconvénients.

Il existe deux grands types de prescriptions de médicaments hors AMM : celles qui, injustifiables, nécessitent la poursuite et le renforcement des mesures actuellement en vigueur à leur encontre et celles qui, en revanche, sont indispensables à une bonne prise en charge de certains patients, en particulier enfants, personnes âgées, femmes enceintes... : justifiables, elles devraient être reconnues comme telles, ce qui n'est pas toujours le cas et bénéficier d'un statut approprié. Il importe de prendre en considération un certain nombre de circonstances où le strict respect de l'AMM ne coïncide pas avec la meilleure prise en charge thérapeutique du patient, c'est-à-dire avec l'obligation déontologique et légale de lui procurer les meilleurs soins. Ces circonstances résultent principalement des faits suivants :

- Les revendications d'indication d'AMM, à la discrétion de l'industrie pharmaceutique, ne répondent pas toujours à l'ensemble des besoins des patients ;
- Certaines populations de patients ou situations cliniques sont délibérément écartées des essais cliniques et certaines maladies rares ne disposent actuellement d'aucun traitement validé ;
- L'AMM initiale est fondée sur un état de la science à un moment précis et peut donc ne plus correspondre, quelques années plus tard, à la prise en charge optimale ou la mieux adaptée pour un type de patients.

Or, les situations dérogatoires actuellement prévues par la réglementation en faveur des prescriptions hors AMM justifiées sont complexes à mettre en œuvre et notoirement insuffisantes :

- Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU), destinées à encadrer la prescription de produits ne disposant pas encore d'une AMM (ou pour lesquels une demande d'AMM est en cours) mais dont la balance bénéfiques/risques peut être présumée favorable à partir des données scientifiques disponibles ne concernent que peu de situations et de patients au regard des besoins. Surtout, on ne pouvait pas y

recourir jusqu'à présent dans le cas d'extensions d'indication, ce qui limitait singulièrement leur intérêt.

- Les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) (4-7) permettent d'encadrer les prescriptions non conformes à l'AMM dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable à partir de données scientifiques d'efficacité et de sécurité et en l'absence d'alternative. Mais leur nombre très réduit et la lourdeur de leur mise en œuvre en ont montré les insuffisances.

Hormis le cas des prescriptions en milieu hospitalier où le prescripteur peut se référer à d'éventuelles recommandations des Comités du médicament, il reste en général au praticien de justifier par lui-même, au cas par cas, la prescription hors AMM qu'il juge indispensable à l'état de son patient. C'est lui demander de faire une veille de la littérature et lui donner beaucoup de responsabilités.

I - LES PRESCRIPTIONS HORS AMM - DES ÉVOLUTIONS NÉCESSAIRES

1) Position du problème : une situation complexe et non satisfaisante

On entend par prescriptions hors AMM, les prescriptions non conformes à l'AMM qui peuvent concerner notamment l'indication, les caractéristiques des patients, la voie d'administration, les modalités d'administration, la posologie, la durée du traitement.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est un acte administratif qui permet en France à une entreprise qui possède le statut d'exploitant de mettre sur le marché une spécialité pharmaceutique. Pour obtenir cette AMM l'entreprise titulaire de l'AMM aura dû démontrer que le médicament possède la qualité pharmaceutique requise, qu'elle est efficace, conforme aux dernières directives publiées par les autorités de santé et enfin qu'elle présente les garanties de sécurité démontrées par les essais toxicologiques expérimentaux et cliniques selon les standards du moment.

Cette AMM est donc une garantie de qualité, d'efficacité et de sécurité pour le prescripteur au moment où l'AMM est octroyée.

Si les données de sécurité font régulièrement l'objet d'une mise à jour, ce n'est pas obligatoirement le cas des autres rubriques de l'AMM. Les demandes d'extension d'indication sont soumises au bon vouloir du titulaire d'AMM. Il est ainsi possible que deux spécialités possédant le même principe actif à la même dose n'aient pas les mêmes

indications. C'est le cas, par exemple, des spécialités à base d'amitryptiline (Laroxyl ® et Elavil ®).

Le processus d'évaluation des dossiers de demande d'AMM est un processus administratif généralement long. Il existe toutefois des procédures d'évaluation des dossiers de demande d'AMM, qui permettent d'accélérer la mise à disposition des médicaments :

- L'AMM conditionnelle, est accordée lorsque les données accumulées sur le nouveau médicament permettent d'envisager une balance bénéfices-risques favorable mais qu'il est nécessaire d'acquérir des données complémentaires pour le confirmer.
- L'AMM accélérée (fast track). La durée de la procédure d'évaluation est alors de 150 jours au lieu du délai normal de 210 jours, lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique.
- L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte qui précède l'AMM. La firme pharmaceutique doit justifier l'efficacité présumée du médicament dont l'évaluation est encore insuffisante à ce stade, et s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

Les procédures d'AMM conditionnelles et accélérées sont une solution intéressante, notamment pour faciliter l'accès aux innovations et pour traiter les maladies rares, mais elles sont peu nombreuses (30 AMM conditionnelles octroyées en 10 ans entre 2006 et 2016) et laissées à l'initiative exclusive de la firme pharmaceutique qui doit constituer le dossier de demande d'AMM. Le gain de temps de mise à disposition du médicament est en pratique modeste, de l'ordre d'un mois dans le cas de la procédure accélérée.

La procédure d'ATU de cohorte est plus fréquemment utilisée et son octroi dépend exclusivement de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (ANSM) mais cette procédure ne s'appliquant pas aux médicaments commercialisés, elle ne peut pas être utilisée actuellement pour les extensions d'indication. Il est toutefois envisagé que cela devienne possible dans un proche avenir.

Après quelques années d'utilisation d'un médicament, il peut arriver que des propriétés nouvelles soient découvertes qui peuvent représenter un progrès significatif. Dans certains cas, ces propriétés nouvelles peuvent intéresser le titulaire de l'AMM, dès lors qu'elles ouvrent un nouveau marché suffisamment rentable. Dans d'autres cas, les perspectives de

parts de marché peuvent ne pas être suffisantes pour qu'il engage les études et les ressources nécessaires pour déposer une demande d'AMM afin de revendiquer une nouvelle indication. Si le prescripteur veut faire bénéficier son patient de cette avancée thérapeutique, il n'aura pas d'autre choix que de prescrire en dehors de l'AMM.

Par ailleurs, les cliniciens sont amenés à prescrire les médicaments en dehors de leurs AMM dans les situations cliniques où les patients sont dans une impasse thérapeutique. C'est notamment le cas dans de nombreuses disciplines médicales comme par exemple la neurologie, la cancérologie ou les maladies rares. Par ailleurs, beaucoup de médicaments pourtant essentiels, n'ayant pas été testés chez l'enfant, la personne âgée et ne pouvant pas l'être chez la femme enceinte, n'ont donc pas l'AMM dans ces populations de patients.

Les AMM n'évoluent pas au même rythme que l'évolution des connaissances.

Pour sa part, le médecin a l'obligation de prodiguer les meilleurs soins à ses patients, conformes aux données acquises de la science. Il peut donc être conduit à prescrire un médicament en dehors de son AMM, dès lors qu'il le considère comme le traitement le plus approprié pour son patient selon les données acquises de la science, soit parce que l'AMM n'a pas été mise à jour, soit parce qu'il se trouve dans une impasse thérapeutique.

Le législateur, considérant que les procédures actuelles de l'AMM, y compris les procédures accélérées, ne répondent pas aux besoins de prescriptions de toutes les situations cliniques et qu'en conséquence certaines situations cliniques peuvent nécessiter une prescription hors AMM, a souhaité mieux encadrer ce type de prescriptions, suite notamment aux dérives constatées lors de l'affaire Médiator ®.(voir partie 3)

Après sept années d'expérience pratique, force est de constater que cette loi n'est que très partiellement appliquée et qu'elle n'a pas permis de résoudre valablement le problème du hors AMM en France, notamment pour les raisons suivantes :

- 1) L'ANSM n'a octroyé que très peu de RTU : au 30 juin 2018, on en comptait seulement une vingtaine. Par ailleurs, compte tenu des difficultés à recruter des experts indépendants pour évaluer ces RTU, l'ANSM ne semble pas disposée à augmenter sensiblement leur nombre. De plus, même lorsqu'une RTU existe pour un produit donné, les prescriptions

de ce produit sont très souvent effectuées en dehors de son cadre et du protocole de suivi, jugé par certains médecins trop consommateur de temps, comme on a pu le constater dans le cas du baclofène. On peut le regretter dans la mesure où les données de la RTU sont essentielles pour mieux appréhender le rapport bénéfice/risque.

- 2) Le prescripteur qui prescrit une spécialité en dehors de son AMM doit faire figurer sur l'ordonnance la mention « prescription hors AMM », ce qu'il ne fait qu'exceptionnellement, voire jamais. Le fait de porter cette mention implique en effet le non remboursement du médicament par l'assurance maladie. Or, s'il prescrit ce médicament, c'est qu'il le considère comme le meilleur traitement pour son patient ; il ne voit donc pas pourquoi il le priverait d'un remboursement qu'il juge justifié. L'absence de la mention « prescription hors AMM » est donc essentiellement motivée par le fait que le traitement ne serait pas remboursé.
- 3) Le devoir d'information du prescripteur vis-à-vis de son patient sur les risques, les contraintes et les bénéfices de ce médicament, sur le fait que sa prescription n'est pas conforme à son AMM et qu'il n'existe pas d'alternative appropriée n'est pas d'application facile, notamment en médecine générale. En pratique, pour répondre parfaitement à cette exigence, il faudrait demander un consentement éclairé écrit semblable à celui en vigueur en matière de recherche clinique.

Les principaux acteurs de santé et les patients semblent pourtant s'accommoder de la situation actuelle :

- Le médecin garde la possibilité de prescrire hors AMM, sans pour autant remplir les conditions de prescription prévues par la loi
- Le pharmacien d'officine dispense les médicaments hors AMM, ce qui ne lui pose pas de problème puisqu'il n'a pas toujours les moyens de le savoir, dès lors que la mention « prescription hors AMM » ne figure pas sur l'ordonnance. Le déploiement du dossier médical partagé (DMP) pourrait permettre au pharmacien de contribuer au contrôle du hors AMM en concertation avec le prescripteur.
- L'industriel vend les médicaments prescrits hors AMM au même prix et de plus augmente le volume de ses ventes sans avoir à investir dans une demande d'extension coûteuse de son AMM
- Le patient fait confiance à son médecin et à son pharmacien et souhaite qu'on lui prescrive le meilleur traitement, qu'il soit conforme ou non à l'AMM.

Toutefois, la situation actuelle est loin d'être satisfaisante pour les raisons suivantes :

- Les conditions d'application des textes actuels ne répondent pas aux objectifs poursuivis par le législateur et les autorités sanitaires. Sans préjuger de la nécessité de modifications législatives, il convient au minimum de revoir les conditions de leur application
- Le volume des prescriptions hors AMM et hors RTU reste très important. On estime à environ 20% le pourcentage moyen de prescriptions hors AMM. Ce pourcentage peut être plus élevé dans les cas de certaines pathologies ou situations cliniques. C'est ainsi qu'en pédiatrie, d'après une enquête réalisée à l'hôpital Robert Debré, 81% des médecins reconnaissent prescrire hors AMM et 77% informent les parents.
- S'il semble légitime de rembourser le hors AMM dès lors qu'il correspond au meilleur soin, il faut se donner les moyens de cesser de rembourser les traitements injustifiés dont la balance bénéfice/risque est dans certains cas défavorable. 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.
- Si, d'après la jurisprudence, l'obligation du prescripteur est celle de prescrire selon les données acquises de la science, il n'en a pas toujours les moyens. A l'hôpital, la commission médicale d'établissement en charge de la qualité du médicament a les moyens d'éditer des recommandations qui représentent une aide précieuse pour le prescripteur et le pharmacien. Mais en médecine de ville, le prescripteur ne dispose pas de tels moyens pour faire le tri entre le hors AMM justifié et le hors AMM non justifié. La prescription dans le cadre de l'AMM, qui est de ce point de vue plutôt une sécurité pour lui, pourrait le cas échéant représenter une perte de chance pour le patient qui ne bénéficierait pas du meilleur traitement .C'est en particulier le cas de la majorité des prescriptions chez la femme enceinte, puisque, s'il existe des mises en garde sur les risques, il n'existe pas d'études sur la balance bénéfice/risque des traitements qui n'ont donc pas d'indications. La patiente enceinte reçoit très souvent un traitement qui n'est pas optimal par crainte de prescrire le traitement efficace non conforme à l'AMM.

En résumé, si les prescriptions hors AMM doivent rester l'exception, elles sont toutefois indispensables dans certaines situations cliniques pour que le médecin puisse prescrire le meilleur traitement en fonction des données acquises de la science. La réglementation actuelle

pour les produits commercialisés limite le hors AMM justifié aux RTU qui sont en trop faible nombre pour répondre aux besoins de prescriptions hors AMM légitimes parce que justifiées. Il semble donc nécessaire de proposer d'adapter la réglementation en vigueur pour encadrer le hors AMM justifié, conforme aux données acquises de la science, lequel devrait donner lieu à remboursement par l'assurance maladie.

A contrario, il faut également se donner les moyens de faire cesser les prescriptions hors AMM non justifiées qui restent trop fréquentes et qui, en plus des risques potentiels qu'elles font courir au patient, représentent un coût important direct et indirect par les effets iatrogéniques qu'elles induisent.

II - ASPECTS MÉDICAUX ET CATÉGORISATION DE LA PRESCRIPTION HORS AMM

Le terme hors AMM recouvre des situations très diverses, fonction des circonstances pathologiques, des populations considérées, des connaissances scientifiques du moment. Cette utilisation est très souvent injustifiée même si les notifications des industriels à l'ANSM ne le font pas apparaître. L'exemple du Médiator® a montré les risques directement liés à ces déviations. Pourtant, à l'opposé, dans un certain nombre de cas des prescriptions hors AMM paraissent non seulement acceptables mais médicalement justifiées car apportant un plus au patient par rapport aux indications officiellement octroyées. La frontière entre ces deux extrêmes n'est pas toujours nette et surtout non fixe dans le temps en raison de l'évolution permanente des connaissances scientifiques et de l'usage médical. Cette situation, qui préoccupe de longue date les pouvoirs publics, a fait l'objet de réflexions successives, en particulier déjà lors des Assises du médicament (8). C'est également le cas dans l'Union Européenne (3)

1) Réalité de la prescription hors-AMM

En pratique la prescription hors AMM est fréquente même si les chiffres publiés sont variables et surtout non fiables puisque, par nature, difficiles à vérifier du fait de l'absence de mention sur l'ordonnance malgré les dispositions législatives en vigueur. Des chiffres de l'ordre de 15 à 20% sont admis tant en France qu'à l'étranger (9), même s'ils semblent beaucoup plus élevés dans certaines circonstances, en particulier en pédiatrie (10-11). D'autres chiffres ont été rapportés, tous élevés, y compris dans un rapport de l'Assemblée Nationale (12). Toutes les disciplines sont concernées (13-14), au premier titre la cancérologie

(15), mais aussi la rhumatologie (16), la psychiatrie (17), la pédiatrie (10), la gériatrie (18), la transplantation. Parmi les médicaments les plus prescrits hors AMM on trouve en particulier les antalgiques, les antithrombotiques, les antidépresseurs et les protecteurs gastriques. L'importance de cet usage a des raisons diverses. L'une des plus fréquentes pour les nouveaux produits est en relation avec le caractère de plus en plus restrictif du libellé de l'indication thérapeutique. Cette indication est directement liée au contenu du dossier soumis à l'appui de la demande, reflet de la stratégie de développement choisie par l'industriel ainsi que des résultats de l'évaluation par les autorités. Pour les médicaments anciens, il n'est pas habituel que soit réalisé et déposé un dossier d'extension d'AMM malgré l'évolution des connaissances scientifiques et des habitudes de prescription. Les brevets de ces produits étant souvent échus, les industriels ne sont pas incités à investir pour obtenir des pouvoirs publics ces modifications. Ainsi peut-on constater avec le temps, dans certains cas, une distorsion de plus en plus importante entre une indication d'AMM ancienne et, en pratique, un usage plus large. Il apparaît également que le cadre réglementaire actuel des RTU n'est pas adapté car trop complexe à utiliser. Même lorsqu'une RTU est octroyée, son taux d'adhésion peut être faible (inclus 7% de l'effectif traité) (19). L'utilisation hors AMM peut enfin être directement liée au caractère limité ou spécifique de la population concernée par cette pathologie. C'est le cas en particulier des maladies rares (20), des prescriptions pédiatriques surtout à l'hôpital (21) et de certaines indications en cancérologie (22-23) et transplantation.

2) Les prescriptions hors-AMM non justifiées

Par principe, les prescriptions hors AMM sont inacceptables en dehors de circonstances particulières qui seront détaillées ultérieurement. Elles ont le plus souvent comme origine des connaissances insuffisantes ou obsolètes, une méconnaissance des recommandations des pouvoirs publics, des habitudes erronées de prescription, la référence à des informations insuffisamment validées. Elles sont d'autant plus inadmissibles et à risques lorsqu'elles s'apparentent à un clair mésusage ne prenant pas en compte des restrictions d'indications, des contre-indications ou précautions d'emploi, des modifications de posologie décidées par les autorités en raison d'effets indésirables identifiés dans des circonstances données de prescription ou d'utilisation. Il est rapporté que cette utilisation hors AMM injustifiée peut être associée à une augmentation du risque d'effets indésirables. Une telle accentuation du risque n'est pas retrouvée lorsque la prescription hors AMM paraît justifiée (24). Ainsi le prescripteur devrait-il avoir conscience de ses responsabilités et s'assurer du fait que sa prescription est fondée sur des données objectives documentées. Tout devrait être mis en

œuvre pour détecter aussi tôt que possible ces prescriptions injustifiées et agir auprès des prescripteurs pour qu'elles cessent rapidement, y compris par des sanctions.

3) Des prescriptions hors AMM médicalement justifiées

Seront successivement envisagés des exemples de situations médicales souvent hospitalières où des prescriptions hors AMM peuvent être considérées comme apportant une réponse à des besoins médicaux non satisfaits.

a) Hors AMM dans la prise en charge de la douleur et en rhumatologie

Le traitement de la douleur est caractérisé par une large utilisation des médicaments en dehors de leurs indications. Une enquête réalisée auprès des prescripteurs note que 34% des prescriptions sont hors AMM, en grande partie du fait que peu de médicaments actifs sont indiqués dans les douleurs neuropathiques (25). Des exemples similaires sont rapportés concernant la prescription des antiépileptiques, de la capsaïcine, de la lidocaïne (Versatis®), du topiramate, de la kétamine (26). Pour une même molécule, l'amitryptiline, l'une des spécialités, Laroxyl® a l'indication douleurs neuropathiques de l'adulte alors qu'une autre, Elavil® ne l'a pas. De même le libellé des antidépresseurs n'est pas harmonisé, certains possédant l'indication en neurologie (clomipramine, imipramine, duloxétine), d'autres pas (venlafaxine, milnacipran). On peut noter également que certains opioïdes ont des indications larges dans les douleurs rebelles (sulfate de morphine, fentanyl patch, oxycodone, buprénorphine) et que d'autres pas, en dehors des douleurs en cancérologie (hydromorphone, fentanyl transdermique...). Quelques anomalies spécifiques sont à relever comme l'utilisation à 70% per os du néfopam injectable (27) et à 70% de la lidocaïne patch dans les neuropathies périphériques (28). Pour améliorer cette situation manquant de cohérence et faciliter la tâche des prescripteurs, il serait souhaitable que les autorités de santé prennent conscience de ce problème et tentent d'y remédier malgré les différences de données apportées par les dossiers.

b) Un cas d'école : le hors AMM en pédiatrie

En pédiatrie, dans nombre de pathologies hospitalières, aucune spécialité n'est officiellement indiquée. La situation est encore rendue plus difficile à gérer en raison des différences liées aux classes d'âge, au poids ou à la forme galénique souvent mal adaptée. Ainsi les pédiatres reconnaissent-ils qu'ils peuvent être à l'origine de prescriptions hors AMM allant jusqu'à 80% des cas (29). Le manque de formes pédiatriques est d'abord en relation avec l'absence de

données générées chez l'enfant en raison de la difficulté à réaliser des essais cliniques et des études pharmacocinétique dans ces classes d'âge. Les situations cliniques les plus variées (30-32) sont concernées certaines fréquentes et de gravité moyenne comme le reflux gastro-œsophagien (ex: pantoprazole en dessous de 2 ans), d'autres touchant à des pathologies beaucoup plus graves et rares, comme la leucémie lymphoïde chronique réfractaire et rituximab (Mabthera®) ou encore la prévention du rejet de greffes et mycophénolate (Cellcept®). Les difficultés sont liées, par ailleurs, aux contre-indications de plus en plus fréquentes de l'utilisation des médicaments chez l'enfant en dessous de certaines classes d'âge. Ces contre-indications sont décidées par précaution par les autorités, suite à la survenue de certains effets indésirables : ainsi la contre-indication de l'usage de la codéine comme antalgique en dessous de 12 ans et celle d'autres antalgiques comme néfopam, la plupart des antimigraineux ou le traitement des douleurs neuropathiques. Ces interdictions peuvent être difficiles à respecter en l'absence de médicaments disponible dans les douleurs graves, le traitement des troubles du comportement ou de l'épilepsie résistante. Les pédiatres se sont certes dotés d'outils spécifiques (logiciel de prescription PCS Patient Care System), du reste pas toujours suffisants (33), destinés à répertorier les usages considérés comme valides, en complément des bases de données existantes comme la base européenne Eudrapharm qui ne recueille que les AMM officiellement octroyées dans les différents pays européens (34). La situation est particulièrement difficile pour les médicaments anciens. Elle n'a pas été améliorée par la mise en application du règlement pédiatrique européen, les dépôts de PUMA (Paediatric Use Marketing Authorization) ayant été très rares (35). Par contre, la prescription en pédiatrie des nouveaux médicaments devrait progressivement bénéficier de l'obligation législative faite aux industriels depuis 2007 de développer des formes pédiatriques qui atteignent maintenant déjà 20% (36).

c) Utilisation hors AMM à l'hôpital

La gravité des pathologies rencontrées à l'hôpital illustre les cas où la prescription hors-AMM peut apparaître justifiée même si des déviations peuvent être constatées. Le cas spécifique du misoprostol utilisé également hors de l'hôpital est emblématique : retiré récemment du marché par son fabricant alors qu'il était utilisé depuis des années dans les protocoles d'IVG ou d'interruption thérapeutique de grossesse. Ce retrait survient après des années d'hypocrisie et d'absence de prise de responsabilités aussi bien de l'industriel concerné qui a subi sans réagir cette situation pendant des années, que des pouvoirs publics qui l'ont acceptée pour des raisons économiques et en sont réduits à chercher à importer une spécialité similaire. Les

opérateurs, aussi bien pharmaciens hospitaliers que Commissions du médicament (COMEDIMS...) ont conscience du problème général posé et sont en mesure de répertorier et de quantifier l'usage hors AMM qui peut dépasser 1/3 des médicaments figurant sur la liste en sus (348 hors AMM pour 945 dans le cadre de l'AMM à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille en 2017, audition P Ambrosi). Ainsi le rituximab se trouve-t-il en tête de la liste dans les différents registres répertoriant l'usage hors AMM de cette catégorie de médicaments, d'abord en oncologie, mais aussi en médecine interne, en neurologie, en rhumatologie et en néphrologie (37). Ces informations sont diffusées à l'extérieur par des publications régulières (COMEDIMS, OMEDIT) (38). °La situation est particulièrement complexe dans le domaine des cancers où le nombre de médicaments nouveaux est important, leurs AMM souvent itératives, indication par indication, au fur et à mesure de la mise à disposition des données générées par les essais, les stratégies thérapeutiques variées, et évoluant dans le temps sans relation directe avec l'actualisation du libellé de l'AMM.

d) Cas particulier des maladies rares

Par nature, la prise en charge thérapeutique des maladies rares peut être à l'origine d'une utilisation hors AMM de médicaments existants. C'est d'ailleurs cette situation qui a conduit à l'adoption du Règlement européen médicaments orphelins qui avait comme principal objet de conduire au dépôt d'un dossier d'AMM dans l'indication considérée (39). Cette réglementation a produit son effet avec plus de 1.950 médicaments ayant obtenu ce statut à fin 2017 et 182 d'entre eux une AMM européenne (40). Evidemment ce nombre encore limité ne peut couvrir tous les besoins thérapeutiques dans les maladies rares. Les résultats positifs obtenus grâce aux succès de la recherche thérapeutique qui ont conduit à un certain nombre d'avancées, ont encore accentué cette tendance. En pratique, la mise en place en France des Centres de référence et de compétence a permis de clarifier en partie la situation et d'identifier des interlocuteurs susceptibles de donner un avis sur les prescriptions acceptables dans l'attente de futures AMM.

e) Autre cas particulier: la femme enceinte

Le recours au médicament chez la femme enceinte pose un problème particulier. En effet, par nature, dans ces circonstances, une information scientifique précise manque puisqu'aucun essai clinique n'est éthiquement envisageable, sauf s'il s'agit d'une pathologie de la femme enceinte. La seule information disponible est en relation avec l'usage « accidentel » d'un médicament chez une femme enceinte. En pratique, en dehors de cas spécifiques, il n'y a pas

d'indication de médicaments chez la femme enceinte mais au mieux une information donnée au prescripteur dans le libellé de l'AMM sur le niveau de risque du médicament concerné. Cette information résulte aussi bien de la notification spontanée, des données recueillies directement dans les registres grossesse que de celles rassemblées dans des banques de données ouvertes le plus souvent au prescripteur et même au public comme celle du CRAT (41). Ces précautions, compréhensibles, peuvent cependant conduire à ce que la femme enceinte ne reçoive pas une thérapeutique optimale et même puisse recourir parfois à des alternatives thérapeutiques dangereuses. Il est vraisemblable que la judiciarisation de la médecine rendra les autorités de santé encore plus frileuses à lever les contre-indications et les précautions d'emploi malgré la nécessité de traitements adaptés (42). En pratique les dossiers d'AMM sont souvent insuffisamment renseignés sur des données de base comme le passage placentaire.

4) Pour un essai de catégorisation des usages hors AMM en clinique

L'évaluation de la réalité de la fréquence des prescriptions hors AMM et de leur caractère justifié ou non est particulièrement difficile. Il n'est en effet pas possible de s'appuyer sur l'analyse des ordonnances portant la mention « utilisation hors-AMM » car celle-ci n'est utilisée qu'exceptionnellement en raison de l'implication pour le patient d'un non-remboursement de principe. La deuxième difficulté majeure est la méconnaissance du diagnostic motivant la prescription rendant difficile l'exploitation des informations issues des banques de données. On peut espérer que la mise en place du DMP permettra, au moins en partie, d'améliorer la situation existante. Le recours à des méthodes indirectes issues par exemple de l'élaboration des Bonnes Pratiques d'évaluation publiées en particulier par la HAS (43) et avant elle par l'ANAES (44) s'avère être fondé et susceptible d'apporter des réponses. Le document de la HAS fait référence de manière intéressante aux principes d'évaluation développés au niveau international. Cette approche utilisée par la COMEDIMS de l'APHP a eu pour effet la création et la publication d'un Thésaurus COMEDIMS des indications thérapeutiques hors AMM documentées scientifiquement. Cette démarche se rapproche sur le fond et la forme des anciens PTT remplacés en 2015 par les RTU. Une telle démarche pourrait être la préfiguration d'une procédure de validation des hors AMM justifiées préconisée antérieurement (45). La gestion des discordances de libellé existant au sein d'une même classe thérapeutique, tout en étant particulièrement souhaitable, sera difficile à mettre en place car elle suppose une modification des AMM au niveau européen qui ne

pourra se faire que si une demande est déposée par les industriels avec un dossier à l'appui. Suivant la même logique, une nouvelle politique du remboursement des médicaments devrait être initiée pour améliorer la situation actuelle où paradoxalement les prescriptions non justifiables continuent à être largement prises en charge par l'AM car non identifiées comme telles, alors que celles qui sont justifiées et déclarées comme telles en particulier à l'hôpital peuvent faire de sa part l'objet de contrôles sévères. La procédure de validation évoquée plus haut pourrait faciliter une clarification des anomalies constatées y compris pour le remboursement.

En résumé, à l'issue de la réflexion du groupe de travail commun des Académies de Médecine et de Pharmacie, il apparaît que si la prescription hors AMM injustifiée doit être fermement condamnée, un certain nombre de ces prescriptions sont valides au regard des données scientifiques existantes, et utiles aux malades. Il conviendrait donc qu'une évaluation sérieuse et exhaustive du caractère justifié ou non de ces prescriptions soit mise en place conduisant à une clarification nécessaire de la situation et à ce qu'en soient tirées toutes les conséquences utiles pour les patients, y compris en matière de prise en charge par la protection sociale.

III - LA PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS EN DEHORS DE LEUR AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ. LE CADRE JURIDIQUE FRANÇAIS

La prescription hors AMM n'est pas une problématique spécifiquement française comme en témoigne un récent rapport publié par la Commission européenne¹. Toutefois, le cadrage juridique de cette pratique varie largement d'un pays à l'autre. En effet, les prérogatives concernant la santé publique, l'organisation du système de soins et son financement sont de la compétence de chacun des Etats-membres. C'est pourquoi nous ne traiterons que du cadre juridique applicable en France.

Le cadre de la prescription hors AMM est défini par le code de la santé publique (CSP) de façon relativement précise. Cependant, ces dispositions doivent être lues en parallèle avec d'autres articles du CSP qui régissent la prescription en général et les responsabilités qui en découlent pour le prescripteur. Enfin, il ne faut pas oublier que les règles sanitaires s'articulent avec des dispositions du code de la sécurité sociale (CSS) qui impactent la

¹ Study on off-label use of medicinal products in the European Union -February 2017

commercialisation de ces spécialités, la prise en charge des patients et le coût des médicaments concernés pour la collectivité.

1) Les dispositions concernant la prescription hors AMM dans le code de la santé publique

La première forme juridique d'encadrement des utilisations hors AMM de certains médicaments a été mise en place en 2005 dans le cadre des contrats de bon usage des médicaments conclus avec les établissements de santé. Elle était connue sous le nom de protocoles thérapeutiques temporaires (PTT). Cette procédure a pris fin suite à l'adoption de la loi du 29 décembre 2011² qui crée l'article L.5121-12-1 du CSP, fondement des dispositions actuelles d'encadrement de la prescription hors AMM. Cet article crée notamment les RTU qui se substituent aux PTT. Il a été modifié en 2012³ et 2014⁴ afin d'en étendre le champ. Dans sa rédaction actuelle, cet article affirme la possibilité pour un praticien de prescrire une spécialité en dehors des conditions de son autorisation de mise sur le marché, sous certaines conditions. La prescription hors AMM est envisagée à titre principal dans le cadre d'une RTU (47). En pratique, le faible nombre de RTU publiées par l'ANSM (une vingtaine à ce jour), limite grandement la portée de ce dispositif. En l'absence de RTU dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, la prescription hors AMM peut intervenir légalement si deux conditions sont réunies : a) il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une RTU, b) en outre, le prescripteur doit juger indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. A ces conditions de fond s'ajoute un certain nombre de conditions de formes. Le prescripteur doit en effet informer le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament. Il doit aussi mentionner sur l'ordonnance « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » ou, le cas échéant, « Prescription sous recommandation temporaire d'utilisation ». Il doit informer le patient des conditions de prise en charge de la spécialité pharmaceutique par l'assurance maladie et motiver sa prescription dans le dossier médical du

² LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (article 18)

³ [LOI n° 2012-1404 du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2013](#) (article 57)

⁴LOI n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014 (article 10)

patient. Dans les faits, il semble que ce formalisme soit peu respecté (notamment la mention « hors AMM »), même si les données manquent pour évaluer les écarts.

2) La prescription hors AMM au regard des dispositions générales régissant la prescription et la dispensation

Les dispositions spécifiques décrites ci-dessus doivent s'interpréter au regard des autres articles du code de la santé publique qui régissent la prescription.

a) La liberté de prescription du médecin: conditions et conséquences en matière de responsabilité

Le CSP affirme que le médecin est libre de prescrire ce qui lui semble le plus approprié pour son patient, dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science.⁵ Il doit tenir compte des avantages et inconvénients des différentes thérapeutiques ainsi que de leurs conséquences, en s'interdisant de proposer un remède illusoire ou insuffisamment éprouvé, et de faire courir au patient un risque injustifié⁶. Appliquées à la prescription hors AMM, ces dispositions appellent deux commentaires.

Contrairement à certaines idées reçues, l'AMM, autorisation de police administrative qui s'impose au demandeur (« l'industriel »), ne s'impose pas aux médecins. Le non-respect de l'AMM par le médecin ne constitue donc pas *ipso facto* une faute professionnelle. Toutefois l'AMM, qui représente à un moment donné l'état des connaissances sur le rapport bénéfice/risque d'une spécialité dans les indications validées par les autorités sanitaires, constitue donc un élément essentiel des « données acquises de la science » (DAS) auxquelles se réfèrent tant les dispositions spécifiques à la prescription hors AMM que les règles générales énoncées par le CSP. Définir ce que sont les DAS est particulièrement important en cas de mise en jeu de la responsabilité médicale. En matière de prescription hors AMM comme pour tout acte, la responsabilité du prescripteur peut être mise en jeu en cas de faute.⁷ La conformité des soins aux données de la science au moment de la prescription est un élément qui concourt à la détermination de la responsabilité civile et pénale des médecins⁸.

5 Article R.4127-8 du CSP

6 Articles 4127-39 et 4127-40 du CSP

7 Article L.1142-1 CSP

8 A noter que ce concept s'applique également aux autres professionnels de santé appelés à délivrer des soins, en ce qui concerne les devoirs envers le patient : chirurgiens-dentistes, infirmiers, sage-femme, pédicures-podologues, laboratoires d'analyse médicale,

A ce jour, la jurisprudence se réfère essentiellement aux experts pour déterminer les DAS au moment de l'acte médical en cause. En matière de prescription hors AMM, on ne peut exclure que les connaissances aient évolué significativement depuis l'autorisation de mise sur le marché et que celle-ci n'ait pas été mise à jour, soit pour des raisons de délais administratifs ou d'instruction, soit parce que le titulaire de l'AMM n'a pas souhaité élargir les conditions d'utilisation de son produit. La question se pose donc de savoir quels référentiels sont utilisés par experts et magistrats face à une action en responsabilité contre un médecin. Il n'en existe pas à ce jour de liste précise. On peut citer : les recommandations des autorités scientifiques ou sanitaires en France (HAS, ANSM, Institut National du cancer), les recommandations d'autorités scientifiques ou sanitaires internationales (OMS...), les recommandations de sociétés savantes, la littérature scientifique....mais on voit bien la difficulté à cerner le périmètre des sources, leur validité et leur portée. Le respect des règles et recommandations crée généralement une présomption de conformité aux données acquises de la science. A l'inverse, le non-respect des normes et recommandations va contribuer à l'établissement d'une faute. Cependant il reste toujours au juge un pouvoir d'appréciation en fonction du cas d'espèce. A noter par ailleurs que l'information des patients sur les conséquences et les risques encourus à l'occasion d'un traitement est un droit (article L.1111-2 CSP) et que leur non information peut être constitutif d'une faute engageant la responsabilité du praticien.

b) Impact de la prescription hors AMM sur les autres professionnels du médicament

La question se pose de la responsabilité du pharmacien en cas de dispensation d'une prescription hors AMM. Le pharmacien est tenu de vérifier la prescription qu'il doit exécuter (analyse pharmaceutique) et engage sa responsabilité dans la dispensation⁹. Il peut s'appuyer sur les logiciels d'aide à la dispensation certifiés pour détecter le hors AMM. En pratique, le pharmacien ne connaissant généralement pas l'indication liée à la prescription, cette vérification est inévitablement très lacunaire. Seules certaines incohérences en matière de posologie, de durée de traitement ou de certaines caractéristiques de la population traitée peuvent être identifiées. Dans cette hypothèse, le pharmacien a l'obligation de vérifier auprès du médecin qu'il maintient sa prescription, le pharmacien restant *in fine* responsable de la dispensation. Si la situation est identique en ville et à l'hôpital pour ce qui concerne la non-connaissance des indications de prescription, l'accès au dossier médical partagé du patient en

⁹ Article R.4235-48 CSP

cours de déploiement et le développement de la pharmacie clinique à l'hôpital pourraient conduire à une évolution de son rôle dans le cadre d'une équipe de soins¹⁰. L'exploitant de l'AMM est finalement le seul acteur auquel l'AMM s'impose totalement. C'est le cas, de longue date, en matière de promotion du médicament¹¹. Plus récemment a été créée l'obligation pour les industriels de veiller au bon usage du médicament (48) dont fait partie le respect de l'AMM, de prendre les mesures appropriées en cas de non-respect de ce bon usage par les professionnels de santé, et de faire remonter les informations correspondantes auprès de l'ANSM¹². Cette obligation sanitaire trouve également une traduction économique, puisque à l'occasion des conventions conclues avec le CEPS, les entreprises s'engagent à prendre des mesures pour prévenir la prescription hors AMM et peuvent encourir des sanctions en cas de non-respect de cette obligation¹³.

3) Prescription hors AMM et prise en charge par l'Assurance maladie

La liberté de prescription médicale doit être distinguée de la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments prescrits.

a) Règles de prise en charge liées au respect de l'AMM ou de la RTU

Les règles de prise en charge¹⁴ lient l'inscription sur la liste de spécialités remboursables et agréées à l'usage des collectivités aux indications de l'AMM. Les spécialités qui bénéficient d'une RTU peuvent être prises en charge par l'AM dans le cadre des conditions d'octroi de cette RTU¹⁵. Les médicaments prescrits hors AMM, hors RTU et plus largement hors indications thérapeutiques remboursables ne sont pas prises en charge. En conséquence, le praticien est tenu de signaler sur l'ordonnance, support de sa prescription hors AMM ou hors indications thérapeutiques remboursables, la mention « NR »¹⁶. L'inscription de la mention: " Prescription hors autorisation de mise sur le marché " ou « hors RTU » dispense de signaler

10 Articles L.1111-14 et s. CSP, décret n° 2016-914 du 4 juillet 2016 relatif au dossier médical partagé, article R.1111-26 et s.

11 Article L.5122-2 et suivants CSP

12 Article L.5121-14-3, créé par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

13 Article L.162-17-4 du CSS et accord-cadre LEEM/CEPS du 31/12/2015, article 26

14 Articles L.162-17 du CSS et L. 5123-2 du CSP

15 Article L162-17-2-1 CSS

16 Articles L.162-4 CSS et R.162-45 CSS

leur caractère non remboursable. C'est donc le patient qui, en principe, supporte financièrement le choix thérapeutique hors AMM ou hors indications remboursables du praticien, quel que soit le motif de cette prescription. Il n'est donc pas surprenant que cette mention soit peu présente sur les ordonnances. Les liens entre indications de l'AMM et prise en charge par l'AM ont été renforcés récemment par la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2018 dans un domaine très spécifique. Ces dispositions concernent les spécialités ayant bénéficié antérieurement d'une ATU, qui ont obtenu une AMM et dont la procédure de remboursement est en cours (procédure dite de relais d'ATU)¹⁷ : la prescription doit contenir l'indication pour laquelle le produit est prescrit. La prise en charge est conditionnée à la transmission à l'AM, lors de la facturation, de l'indication pour laquelle la spécialité a été prescrite. Le non-respect de cette obligation peut donner lieu à une procédure de recouvrement de l'indu auprès du professionnel de santé ou de l'établissement concerné. Les conditions d'application doivent être précisées par décret. De son côté, le prescripteur peut encourir des pénalités financières si le service du contrôle médical de l'Assurance maladie considère que sa prescription ne respecte pas les règles de prise en charge du produit ou de la prestation. Tel peut être le cas d'une prescription hors AMM. Le professionnel peut alors être amené à reverser à l'Assurance maladie le montant correspondant à ces charges indues¹⁸.

b) Prescription hors AMM et régulation économique à l'hôpital

A l'hôpital, la question du lien entre prescription hors AMM et prise en charge intervient essentiellement dans le cadre de la régulation économique des dépenses des médicaments pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation (« liste en sus »). Depuis 2017¹⁹, cette régulation passe par les contrats d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) qui se sont substitués aux contrats de bon usage des médicaments, produits et prestations. Le volet obligatoire de ce contrat précise, au titre des médicaments inscrits sur la liste en sus, que l'établissement doit garantir une utilisation des produits conforme aux indications de l'AMM (sous réserve des restrictions de prise en charge apportées le cas échéant par les arrêtés d'inscription) ou, éventuellement, de la RTU. « A défaut, et par

¹⁷ Article L.162-16-5-3 CSS, créé par la loi n°2016-1827 de financement de la Sécurité sociale du 23 décembre 2016 - art. 97

¹⁸ Article L.133-4 et R.315-1 du code de la Sécurité Sociale

¹⁹ [LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018](#),

exception en l'absence d'alternative pour le patient, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture » L'établissement doit assurer le suivi par spécialité et par prescripteur des prescriptions hors AMM et hors RTU en colligeant l'argumentation qui a conduit à prescrire.²⁰ A défaut de respecter ces dispositions, l'établissement encourt une pénalité financière liée au non remboursement partiel (jusqu'à 30%) par l'assurance maladie des médicaments concernés.

Ce texte fait donc apparaître que la prescription hors AMM peut être considérée par les autorités sanitaires comme justifiée dans certains cas. Il confirme également que cette prescription hors AMM, lorsqu'elle est justifiée, peut être prise en charge par l'AM. Au-delà de la régulation financière, cette disposition a l'intérêt de définir les référentiels (au-delà de l'AMM et de la RTU) qui peuvent justifier la prescription. Elle met à la charge de l'établissement, des prescripteurs et des pharmaciens notamment, la collecte des informations et leur validation, tout en laissant à l'évidence une marge d'appréciation aux régulateurs (ARS et AM) sur l'acceptabilité des justificatifs invoqués. Cette disposition peut aboutir à une situation paradoxale : rembourser à l'établissement au titre de la liste en sus une spécialité prescrite hors AMM, alors que d'autres indications de l'AMM seraient renvoyées à un financement intra-GHS, voire exclues de la prise en charge à l'hôpital.

c) **Prise en charge hors AMM dans le cadre des maladies rares**

L'AM a été amenée à mettre en place un circuit particulier de traitement des demandes de prise en charge de médicaments hors AMM pour le traitement de maladies rares, qui la conduit à se prononcer sur le bien-fondé de la prescription. Ce circuit complexe repose sur des lettres réseaux internes à la CNAM²¹. Après avis d'experts issu des centres de référence, et en cas d'avis positif du comité national des maladies rares mis en place au sein de la CNAM, la décision de financement est prise par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) concernée, par prélèvement sur les ressources du Fonds national d'action sanitaire et sociale (FNASS).

²⁰ Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins mentionné à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale

²¹ Lettre-réseau LR-DDGOS- 71/2017 du 26/09/2017, non disponible, citée par le Guide des références juridiques des produits de santé, version 2017, consulté sur ameli.fr le 17 septembre 2018

4) La référence aux utilisations hors AMM dans les recommandations et avis de la HAS

Un autre paradoxe de la relation « prescription hors AMM- prise en charge par l'AM » est la référence que fait la HAS à des utilisations hors AMM dans certaines recommandations de bonne pratique ou dans les avis de la Commission de la transparence (CT) (49). A l'occasion de l'évaluation du SMR et de l'ASMR de certaines spécialités, il n'est pas rare que la CT se réfère à l'utilisation hors AMM de médicaments de comparaison. (A titre d'exemples²² voir l'annexe 3.) Cette pratique interroge sur la cohérence de l'articulation entre la liberté de prescription du médecin, l'obligation faite aux industriels de veiller au respect de l'AMM (46) alors que les pouvoirs publics valident de fait certaines utilisations hors AMM, et la prise en charge des patients, qui hors le cas des RTU, devrait être limitée au périmètre de l'AMM.

En résumé, la portée de l'autorisation de mise sur le marché est variable selon la perspective selon laquelle on se place. Cadre incontournable pour l'industriel titulaire de l'AMM, référentiel pour le prescripteur soumis à l'obligation de le confronter à l'intérêt du patient et aux DAS au moment de la prescription, souvent « boîte noire » pour les pharmaciens et les organismes d'AM. Le cadre juridique de la prescription hors AMM doit évoluer partiellement dans les mois à venir, après l'adoption envisagée d'une disposition prévoyant d'autoriser la délivrance d'ATU pour des indications nouvelles de spécialités ayant déjà une AMM et un renforcement des dispositions conditionnant dans certains cas la prise en charge à la transmission à l'AM des indications de prescription.

IV- DES PISTES D'AMÉLIORATION POUR NOURRIR DES RECOMMANDATIONS

Même si nombre de professionnels d'une part, et si régulateurs et autorités de santé d'autre part semblent s'en accommoder, la situation complexe et bien peu satisfaisante du « statut » des prescriptions hors AMM en France décrite et commentée dans les chapitres précédents mérite d'être amendée et justifie que, pour la faire évoluer dans le bon sens, des pistes d'amélioration soient proposées. D'un côté, trop de situations cliniques sont sans solution thérapeutique validée par une AMM au regard de l'obligation faite au prescripteur de

²² Avis de la commission de la transparence du 27 juin 2018 (consulté sur le site de la HAS le 18 août 2018)

prodiguer les meilleurs soins (50); de l'autre, un nombre très important (51) mais non quantifié de prescriptions hors AMM, inutiles, dangereuses (24, 52-55), injustifiables et non identifiées comme telles par les autorités de santé et l'AM, jettent suspicion et réprobation par amalgame sur l'ensemble des prescriptions hors AMM. Et l'AM continue à prendre indûment en charge des prescriptions injustifiées qu'elle n'est pas à même de contrôler, tandis que l'on demande au patient de supporter la charge financière de médicaments dont il ne saurait se passer (56-58). Il importe donc de faire montre de discernement et, dans un effort de clarification, de bien distinguer les pratiques répréhensibles et les pratiques utiles, voire indispensables à l'intérêt des patients (59-60). C'est une demande forte aux pouvoirs publics, de la part des Académies nationales de médecine et de pharmacie, de faire cet effort nécessaire et de veiller à ce que leur seule réponse aux problèmes posés par les prescriptions hors AMM ne soit pas la passivité, voire l'interdiction et la sanction punitive. Notre système de santé devrait se garder, à l'avenir, de toute stigmatisation systématique des pratiques et de toute culpabilisation *a priori* des professionnels de santé dans le domaine. Nous sommes conscients qu'une telle évolution des comportements suppose que l'on se dote aussi des moyens de mieux identifier les prescriptions injustifiées (45, 58, 61-66), thème qui n'est pas l'objet central de ce rapport.

Face à des AMM qui n'évoluent pas nécessairement au rythme des connaissances, il y a lieu de sensibiliser les industriels du médicament et les régulateurs à l'utilité pressante de favoriser, lorsque les données de la science sont suffisamment robustes et probantes, les adaptations et les inflexions nécessaires des libellés d'AMM à une bonne adéquation de ces données aux pratiques thérapeutiques. Il y aurait lieu, aussi, de favoriser l'harmonisation de certains libellés d'AMM lorsqu'ils diffèrent, pour des produits pourtant identiques. Les pouvoirs publics devront par ailleurs veiller à tenir le plus grand compte du signalement, par les entreprises, des prescriptions ou utilisations non conformes de médicaments répondant à un besoin médical et pour lesquels un développement susceptible d'aboutir à une nouvelle AMM ou à une modification d'AMM est envisageable (67-72)).

Tout en reconnaissant que les professionnels de santé hospitaliers bénéficient déjà parfois d'informations utiles et opérationnelles grâce aux productions de leurs Comités du médicament (37) et des OMEDIT (38), il importe de sortir le prescripteur et le pharmacien dispensateur non hospitaliers de leur isolement scientifique pour les aider à prendre les décisions les plus judicieuses face aux cas particuliers des patients. Il ne suffit pas de les sensibiliser aux problèmes posés par la prescription et la dispensation hors AMM, y compris

dans leurs aspects médico-légaux et économiques (73). Encore faut-il leur fournir régulièrement un état de la science par la production de synthèses actualisées d'informations scientifiques sur les médicaments. Et, de ce point de vue, notre système de soins trouverait grand intérêt à s'inspirer des exemples anglais, allemand ou américain. En Angleterre et au Pays de Galles, le NICE (74) produit des synthèses de la littérature médicale disponible (Evidence summaries : unlicensed and off-label medicines) avec actualisation des niveaux de preuve dans tel ou tel domaine où la prescription hors AMM se discute ; de même les autorités allemandes en charge du remboursement (75). Aux USA, certains assureurs établissent une liste positive scientifiquement étayée des médicaments prescrits hors AMM dont ils acceptent la prise en charge.

Dès lors que la législation prévoit la possibilité de prescrire des médicaments hors AMM à la condition expresse que cette prescription s'inscrive dans le périmètre des connaissances médicales acquises et validées et qu'il existe dans le domaine des prescriptions Hors AMM justifiées un besoin de régulation, de sécurisation et d'harmonisation (9, 76), il semble pour le moins souhaitable de disposer d'une instance indiscutable chargée d'examiner et de traiter les problèmes posés au cas par cas. Ses avis seraient fondés, en l'absence d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM: a) sur le caractère indispensable de la prise en charge médicamenteuse b) sur un usage médical bien établi c) sur les données scientifiques disponibles émanant de la littérature, de l'industrie pharmaceutique et de la Pharmacovigilance d) sur des prises de position des Sociétés savantes, des Centres de référence concernés et des Associations de patients. Ils donneraient aux professionnels de santé, aux pouvoirs publics et aux juges les éléments d'appréciation sur la robustesse des données. Nouveau cadre faisant intervenir toutes les parties prenantes dans une transparence totale, son fonctionnement serait un exemple concret de démocratie sanitaire, particulièrement dans le cadre des maladies rares où l'acceptation par les patients d'une prise de risque calculée est le plus souvent insuffisamment prise en compte (77-78). Les prescriptions hors AMM identifiées comme pertinentes par cette instance feraient l'objet d'un recueil de données et d'une surveillance spécifique et seraient prises en charge par l'Assurance maladie.

Les Académies nationales de médecine et de pharmacie rappellent que si certaines prescriptions hors AMM sont parfois indispensables et inéluctables dans l'intérêt des patients, elles doivent cependant demeurer l'exception et ne constituer qu'un dernier recours et une opportunité à encadrer (5, 20, 76, 79-84). Le respect de l'AMM reste donc la règle de base (1). **C'est pourquoi les recommandations qui suivent, loin d'être un plaidoyer pour une**

libéralisation - voire une anarchie - de la prescription et de la dispensation médicamenteuse, ont été guidées par les trois idées-forces suivantes:

a) comment optimiser, en la rationalisant, la prise en charge médicamenteuse de certains patients en situation très préoccupante d'impasse thérapeutique

b) comment aider le professionnel de santé, souvent isolé et embarrassé dans ce type de situation, à prendre la décision la plus appropriée parce que la plus rationnelle, au vu de la réglementation et des données validées de la littérature

c) comment favoriser la prise en charge justifiée de ces situations par l'Assurance maladie (56) dans le cadre de la règle générale.

V - RECOMMANDATIONS

Il existe dans le domaine des prescriptions hors AMM justifiées un besoin de régulation, de sécurisation, d'harmonisation et de prise en charge par l'Assurance maladie

(Les considérants seront trouvés en annexe I.)

Les Académies nationales de médecine et de pharmacie recommandent :

- 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. 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 octrois au coup par coup au fil du temps par les autorités de santé ont abouti à des différences médicalement injustifiées et que soient initiées au niveau communautaire des démarches d'harmonisation par les autorités européennes
- 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
 - Emettrait des avis 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

- rattaché au Ministère chargé de la santé ou à la Haute Autorité de santé, 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.

RÉFÉRENCES

Ce rapport résulte avant tout d'un travail d'auditions et de réflexion. La bibliographie est donc présentée sous forme restreinte. Les auteurs ont fait le choix d'une double bibliographie, une générale et une séparée pour les articles de loi auxquels il est fait référence dans le chapitre 3. Ces références, en rapport avec la partie 3, se situent en bas de chaque page correspondante.

[1] Juillet Y, Tillement JP Recommandations conjointes des Académies nationales de médecine et de pharmacie sur le respect de l'information officielle du médicament. Bull Acad Natle Méd 2014; 198 (8):1565-1568

[2] Aronson JK, Ferner RE Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. Br J Clin Pharmacol 2017; 83(12):2615-2625

[3] Study on off-label use of medicinal products in the European Union. EU Report (en ligne). 2017 juin (consulté le 24/10/2018). Disponible sur :

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_08_final_study_report_on_off-label_use_.pdf

[4] Braillon A Off-label drug use and temporary recommendations for use: rearranging the deckchairs on the Titanic. Health Policy 2016; 120:890-891

[5] Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A France's new framework for regulating off-label drug use. New Engl J of Med 2012; 367:1279-1281

[6] Degrossat-Théas A, Bocquet F, Sinègre M, Peigné J, Paubel P The "Temporary Recommendations for Use": a dual purpose regulatory framework for off-label drug use in France. Health Policy 2015; 119(11):1399-405

[7] Auffret M, Rolland B, Caous AS et al On the ground application of the "Temporary Recommendation for Use" regulatory measure on off-label use of baclofen for alcohol dependence in France: a regional survey of community pharmacies. Fund Clin Pharmacol 2018; 32 (2):2346238

[8] Couty E, Lesueur T. Les Assises du médicament, rapport de synthèse. Paris: La documentation française; juin 2011. p.17

- [9] Gupta SK, Nayak RP Off-label use of medicine: perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother* 2014; 5(2):88-92
- [10] Palmaro A, Bissuel R, Renaud N et al. Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics*. 2015; 135(1):49-58
- [11] Shah SS, Hall M, Goodman DM. Off-label use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161(3):282-290
- [12] Robinet A. Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur le projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, Assemblée nationale, n°3725, 20 septembre 2011, 388p
- [13] Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office based physicians. *Arch Intern Med*. 2006; 166(9):1021-1026
- [14] Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(10):982-990
- [15] Falabregues A, Dau M, Pourroy B et al Pertinence of off-label prescriptions of innovating and expensive drugs in a University Hospital *Thérapie* 2015; 70(5):385-402
- [16] Trèves R. Les prescriptions hors AMM en rhumatologie. *La lettre du rhumatologue*. 2017; 433:22-39
- [17] Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in psychiatry outpatient department: A prospective study of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm*. 2015; 6(2)45-49
- [18] Jackson SH, Jansen PA, Mangoni AA. Off-label prescribing in older patients. *Drug Aging*. 2012;29(6):427-434
- [19] Duhamel G, Morelle A. Evaluation de la recommandation temporaire d'utilisation de Truvada dans la prophylaxie pré-exposition de l'infection du VIH : un enseignement pour la santé publique. Rapport IGAS, juin 2018, 166p. p.113
- [20] Doods M, Cassiman D, Simoens S. Off-label use of orphan medicinal products: a Belgian qualitative study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11(1):144-157

- [21] Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, Hartmann JF, BourDon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm.* 2015; 37(6):1222-1227
- [22] Saiyed MM, Ong PS, Chew L Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42(3):251-258
- [23] Cox JV Off-label. *J Oncol Pract* 2011; 7(2):69
- [24] Eguale T, Buckeridge DL, Verma A et al Association of off-label drug use and adverse drug events in adult population. *JAMA Intern Med* 2016; 176(1):55-63
- [25] Attal N, Cruccu G, Baron R, Hanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2010; 17(9):1113-1118
- [26] Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WW, Perez RS. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med.* 2010;11(11):1726-1742
- [27] HAS- Direction de l'Evaluation médicale. Néfopam : Avis du 09/11/2016 modifié le 09/02/2017, (en ligne, consulté le 24/10/08). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15490_ACUPAN_PIS_avis2_CT15490.pdf
- [28] HAS- Direction de l'Evaluation médicale. Lidocaïne 5% : Avis du 6 octobre 2010, (en ligne, consulté le 24/10/18). https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_991886/en/versatis
- [29] Joret-Descout P, Bataille J, Brion F, Bourdon O, Hartmann JF Prot-Labarthe S Attitudes and experiences of off-label prescribing among paediatricians in a French University teaching hospital. *Ann Pharm Fr* 2016; 74(3):222-31
- [30] Moulis F, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapie* 2018; 73(2):135-149
- [31] Riou S, Plaisant F, Maucourt Boulch D, Kassai B, Claris O, Nguyen K Unlicensed and off-label use : a prospective study in French NICU *Acta Paediatrica* 2015;104(5):228-231
- [32] Balan S, Hassali MA, Mak VS Awareness, knowledge and views of off-label prescribing in children: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(6):1269-80
- [33] Kawamoto K, Houlihan CA, Andre A, Lobach F. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ.* 2005; 330(7494):765-781

[34] <http://www.eudrapharm.eu>

[35] Brennan Z. 10 years in pediatric use marketing authorization called a ‘disappointment’ (en ligne, consulté le 24/10/18). <https://kinderpharm.com/10-years-eu-pediatric-regulation/>

[36] EMA 10-year report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the paediatric regulation (en ligne, consulté le 24/10/18).

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/paediatrics_10_years_ema_technical_report.pdf

[37] Lechat P. Actualités sur les « thésaurus » COMEDIMS des indications prescrites hors référentiels (hors AMM et hors RTU) des spécialités hors GHS. Bull COMEDIMS. 2017;11(37):3-

[38] OMEDIT Ile de France Synthèse des utilisations hors référentiels en 2016. Rituximab. Utilisations en cancérologie. (en ligne, consulté le 24/10/18). www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2017/12/rituximabcancero_analysehorsAMMvd.pdf

[39] Dooms M, Killick J Off-label use of medicines: the need for good practice guidelines. Int J Risk Saf Med 2017; 29 (1-2): 17-23

[40] EMA Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products. Year 2017 (en ligne, consulté le 24/10/18). https://www.ema.europa.eu/document/report/annual-report-use-special-contribution-orphan-medicinal-products-2017_en.pdf

[41] CRAT- Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte. (en ligne, consulté le 24/10/18). <https://lecrat.fr>

[42] Elefant-Amoura E, Mandelbrot L, Bouvenot G Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements de médicaments : une intention louable, des conséquences incertaines Bull Acad. Natle Méd. 2018 ; 202 (1-2) :11-13

[43] Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonnes pratiques. HAS avril 2013. (En ligne, consulté le 24/10/08). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuves_gradation.pdf

[44] Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. ANAES janvier 2013. (en ligne, consulté le 24/10/18).

<https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analit.pdf>

[45] Le Jeune C, Billon N, Dandon A et al Off-label prescriptions: how to identify them, frame them, announce them and monitor them in practice *Thérapie* 2013; 68(4): 225-39

[46] Laude A Dans la tourmente du Mediator : prescription hors AMM et responsabilités-Recueil Dalloz 2011 p.253

[47] Maillols-Perroy AC L'accès précoce aux médicaments : l'effet commun de mécanismes aux objectifs distincts *Panorama de droit pharmaceutique* n° 2 janvier 2015

[48] Maillols-Perroy AC Le bon usage du médicament *Revue générale de droit médical* n° 56 septembre 2015 p 213

[49] Haute Autorité de santé Commission de la transparence : Doctrine de la commission de la transparence Septembre 2018 www.has-sante.fr

[50] Gota V, Divatia JV Off-label use of drugs: an evil or a necessity. *Indian J Anaesth* 2015; 59(12):767-768

[51] Avorn J, Kesselheim A A hemorrhage of Off-label use. Editorial *Ann Intern Med* 2011; 154(8):566-7

[52] Braillon A, Lexchin J Off-label drug use: whose interests are served? *Am J Med Qual* 2016; 31(3):285

[53] Braillon A Off-label prescription: experience is a gloomy lantern that does not even illuminate its bearer *J of Clin Epidemiol* 2018 piiS0895-4356 (17) 31429.1

[54] No author listed Off-label prescription: patient safety first. Editorial *Lancet Oncol* 2011; 12(9):825

[55] McCarthy M Off-label drug use is associated with raised risk of adverse events, study finds. *BMJ* 2015; 351:h5861

[56] Salvo I, Iandoni G, Cabrini L, Pani L Use and reimbursement of off-label drugs in paediatric anaesthesia: the Italian experience *Paediatr Anaesth* 2014; 24(6):625-31

- [57] Messori A, Fadda V, Trippoli S A uniform procedure for reimbursing the off-label use of antineoplastic drugs according to the value-for-money approach. *J Chemother* 2011; 23(2):67-70
- [58] Seidenschnur KEK, Dressler c, Weller K, Nast A, Werner RN Off-label prescriptions and decision on reimbursement request in Germany-a retrospective analysis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(11):1103-1109
- [59] Vox F, Capron AM, Kraus MF, Alexander C, Kirshner KL Balancing burdens and benefits: ethical issues of off-label prescription pharmaceutical use. *PMR* 2013; 5(10):882-889
- [60] Ghinea N, Kerridge I, Little M, Lipworth W Challenges to the validity of using medicine labels to categorize clinical behavior: an empirical and normative critique of “off-label” prescribing. *J Eval Clin Pract* 2017; 23(3):574-581
- [61] Jung K, LePendou P, Chen WS et al Automated detection of off-label drug use. *PLoS One* 2014; 9(2):e89324.doi:10.1371
- [62] Bianco-Reina E, Munoz-Garcia A, Cardenas-Aranzana MJ, Ocana-Riola R, Del Prado-Liergo JR Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution. *Farm Hosp* 2017; 41(4):458-469
- [63] Mesgarpour B, Müller M, Herkner H Search strategies-identified reports on “off-label” drug use in MEDLINE. *J Clin Epidemiol* 2012; 65(8):827-834
- [64] Mesgarpour B, Müller M, Herkner H Search strategies to identify reports on “off-label” drug use in EMBASE. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12:190
- [65] Andrulyte M, Bjerrum OJ Identifying off-label prescription through data mining in Danish community pharmacy servers: an exploratory study on desmopressin, diclofenac, fucidin, mirtazapine and quetiapine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123(2):155-160
- [66] Lenk C, Duttge G Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10:537-46
- [67] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé Signalement par les Entreprises d’une prescription ou utilisation non conforme de médicament Guide à l’attention des entreprises qui exploitent des spécialités pharmaceutiques Décembre 2017 ansm.sante.fr

- [68] Marret H, Fauconnier A, Dubernard G et al Overview and guidelines of off-label use of methotrexate in ectopic pregnancy: report by CNGOF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 205:105-9
- [69] Austin BA, Gadhia AD New therapeutic uses for existing drugs. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1031:233-247
- [70] Musters A, Assaf A, Gerlag DM, Tak PP, Tas SW Discovery of innovative therapies for rare immune-mediated inflammatory diseases via off-label prescription of biologics: the case of IL-6 receptor blockade in Castleman's disease. *Front Immunol* 2015; 6:625
- [71] Zhao S, Nair JR and Moots RJ Biosimilars: from extrapolation into off-label use. *Curr Pharm Des* 2017; 23(44):6746-6751
- [72] Furst D, Fleishman R, Kalden J et al Documentation of off-label use of biologics in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 Suppl 2 ii 35-51
- [73] Basak R, McCaffey DJ 3rd Hospital pharmacists' perceived beliefs and responsibilities in indication-based off-label prescribing. *Int J Clin Pharm* 2018; 40(1): 36-40
- [74] National Institute for Health and Care Excellence. Evidence Summaries: Unlicensed and Off-label Medicines-Integrated Process Statement 2013 Process and Methods Guides N°14
- [75] www.g-ba.de/downloads/83-691-285/AM-RL-VI-Off-label-2012-01-12.pdf
- [76] Singh S, Bansal P, Dureja J Off-label use in regional anesthesia: a need for setting up policies. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33(4):448-449
- [77] Aagaard L, Kristensen K Off-label and unlicensed prescribing in Europe: implications for patient's informed consent and liability. *Int J Clin Pharm* 2018; 40(3):509-512
- [78] Curkovic M, Gorjanski D Knowledge and attitudes of patients in primary care on off-label treatment. *Int J Risk Saf Med* 2018; 29(3-4):181-192
- [79] Gillick MR Controlling off-label medication use *Ann Intern Med* 2009; 150(5):344-7
- [80] Ross S Robust systems are needed for off-label prescribing. *BMJ* 2017; 356:1362
- [81] Marret H Hors AMM - ou la science face à la loi. *Gynéco Obst Fertil* 2015; 43(6):417-418

[82] Bonati M Pandolfini C Off-label drug use in children should be rational. Arch Dis Child 2011; 96(9):870-871

[83] Berthod C, Kassai B, Boussageon R et al Justification of off-label antibiotics uses in hospitalized children. Therapie 2017; 72(6):649-658

[84] Vannieuwenhusen C et al Towards a better managed off-label use of drugs KCE Report 252, 2015 <http://kce.fgov.be/content/about-copyright-for-kce-reports>

ANNEXE 1 : Les considérants des Académies nationales de médecine et de pharmacie.

Considérant :

- 1) Qu'une AMM, octroyée un jour donné, est administrativement difficile à faire évoluer au même rythme que les données médicales et scientifiques produites en permanence
- 2) Que même si, par principe, toute prescription de médicaments doit se faire dans le cadre de l'AMM, il apparaît que beaucoup de situations cliniques sont encore dépourvues de moyens thérapeutiques médicamenteux labellisés par une AMM Que le système des RTU est complexe et ne permet pas de couvrir la problématique mentionnée ci-dessus
- 3) Qu'il est juridiquement attendu du prescripteur qu'il prescrive à son patient le traitement le plus approprié à son état et que de ce fait, en l'absence d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM, dès lors qu'un médicament possède un effet bénéfique scientifiquement établi dans une indication spécifique, le prescripteur est en droit - et a même le devoir- de le lui prescrire
- 4) Qu'il est contraire à une bonne prise en charge des patients de stigmatiser toutes les prescriptions hors AMM et qu'il y a lieu de distinguer les situations de prescriptions hors AMM injustifiées et inacceptables parce que sans nécessité et dangereuses, des situations où une prescription hors AMM est utile dans l'intérêt du patient
- 5) Que la grande majorité des prescriptions de médicaments hors AMM injustifiées ne sont pas identifiables comme telles par l'Assurance Maladie qui les prend indûment en charge

Considérant en outre:

- 6) Qu'une prescription hors AMM peut parfois constituer une prise en charge rationnelle et pertinente lorsque, sans alternative thérapeutique, elle est justifiée par des données scientifiques robustes et validées ou par un usage médical établi
- 7) Que certaines prescriptions hors AMM sont susceptibles de contribuer au développement du progrès thérapeutique à l'échelle collective en fournissant des éléments utiles et favorables à une demande ultérieure d'AMM ou d'extension d'AMM

Considérant enfin:

- 8) Que certains médicaments de même composition peuvent avoir des indications non superposables ou différentes, les octrois étant accordés au fil du temps et au coup par coup par les autorités de santé
- 9) Qu'il existe une contradiction entre l'obligation de prescrire le médicament approprié jugé indispensable au regard des données acquises de la science et le fait que si la prescription de ce médicament est mentionnée hors AMM, il ne sera pas pris en charge, incitant le prescripteur à ne pas inscrire la mention « hors AMM » sur l'ordonnance
- 10) Que le prescripteur est souvent isolé, face au cas particulier de son patient et aux données de la littérature, pour prendre la décision de prescrire hors AMM
- 11) Qu'une prescription hors AMM dite justifiée ne devrait toutefois être mise en œuvre que dans un cadre maîtrisé. Médicalement et scientifiquement étayée, connue des autorités de santé et acceptée par elles, une prescription hors AMM doit constituer le dernier recours ou la seule possibilité thérapeutique. Une prescription hors AMM doit rester l'exception

ANNEXE 2: The recommendations of the French National Academy of medicine and of the French National Academy of pharmacy:

- 1) Prescribing within scope of Market Authorization (MA) label should remain the rule. However the National health authorities should not systematically consider Off-label prescriptions as cases where the only answer would be either a ban or a barrier: they should adopt a discriminatory attitude according to the different situations
- 2) The National health authorities should give themselves the means to identify the unjustified Off-label prescriptions using, for example, the implementation of the Shared Medical Record or a data base. A first step could allow to focus on largely prescribed and/or quite expensive (from a certain threshold) at risks medicines
- 3) In the field of rare diseases the reimbursement circuit of Off-label use, currently supported by a solidarity fund, should be rationalized and simplified.
- 4) The pharmaceutical industry should be strongly encouraged by the health authorities to ask for a MA or an extension of the MA indication when strong data on recommended medicine already available or in case of well-established medical use accepted by the Learned Societies (sufficient evidence and/or sufficient experience of using the medicine)
- 5) Prescribers and pharmacists should regularly be sensitized and trained to problems the prescriptions and the dispensing of Off-label drugs present, including economical and forensic consequences. And this could be done in their training framework then their professional practice through concrete examples
- 6) Prescribers and pharmacists should regularly be given update and evidence summaries on medicines in addition to the information represented by the MA label. For this purpose, the Authorities of pharmacovigilance as well as the National Learned Societies and the Hospital Drug Committees should be requested
- 7) In this regard, a Standing Committee of Experts could be created in order to synthetize evidence regarding Off-label use and to disseminate its reports

That Committee would accept some Off-label uses, allowing a better adequacy between practices and updated data acquired from the science. Its points of view would be founded on the need for medical care in the concerned diseases and so particularly when there is no authorized alternative drug or when a non-authorized drug has proven on available scientific data its superiority confronting to authorized previous ones. These new data would include

those given by the manufacturers, the scientific literature, the Learned Societies, the Reference Centers for diseases in connection with the patients' wishes concerning the risk taking. It could be directly linked to the Ministry of Health or to the Haute Autorité de santé. This Committee, the Academy of Medicine and the Academy of Pharmacy would willingly contribute to, could be submitted to the Ministry of Health, the Haute Autorité de santé, the National Insurance, the Learned Societies, the Reference Centers for diseases and the Patients' Associations

8) The Off-label prescriptions considered as relevant by this Committee should be subject to data collection, specific control and reimbursed by Health Insurance.

ANNEXE 3 : Cf. Partie III

Cette annexe donne quelques exemples de médicaments utilisés hors AMM qui ont été pris comme comparateurs de référence par la Haute Autorité de santé.

« 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

A ce jour il n'existe pas de traitement disposant d'une AMM dans cette maladie. Néanmoins, des traitements spécifiques à effet cytoréducteur sont recommandés^{7,9} dans ce contexte et utilisés en pratique clinique, en hors AMM, notamment les spécialités suivantes :

Conclusion : Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents. »

On peut également citer l'exemple de l'hydroxycarbamide, lors de la demande de la prise en charge de la spécialité Siklos® dans la drépanocytose. La CT définit l'ASMR de la spécialité par comparaison à l'utilisation hors AMM d'une autre spécialité : « La Commission de la Transparence attire l'attention sur le fait qu'il existe une autre spécialité à base d'hydroxycarbamide commercialisée depuis 1969 sous le nom d'HYDREA, utilisée hors AMM depuis plus de 10 ans dans cette indication. Par conséquent, la Commission considère que Siklos® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'utilisation hors AMM de

l'hydroxycarbamide (Hydrea®)²³ ». A noter que les guides ALD sur la drépanocytose publiés par la HAS comportaient jusqu'en 2014 une recommandation d'utilisation hors AMM de la spécialité Hydrea®. Le cas de cette spécialité est emblématique car il a donné lieu à une longue saga judiciaire, en raison notamment de l'incidence de la comparaison sur le prix de la spécialité. Il n'est pas isolé, en particulier dans le cas des maladies rares.

1 Avis de la CT du 7 novembre 2007, confirmé par l'avis du 25 mai 2011 (sur le site de la HAS, consulté le 18 août 2018)

ANNEXE 4 : Liste des personnalités auditionnées

Le Groupe de travail s'est réuni à 15 reprises de juin 2017 à septembre 2018 et a procédé à 15 séances d'auditions. Il exprime sa gratitude aux personnalités auditionnées dont les noms suivent (ordre alphabétique):

Monsieur le Professeur Pierre Ambrosi, Président du Comité de sécurisation des produits de santé (COSEPS) de l'Assistance-publique Hôpitaux de Marseille, Président de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfiques et les risques des produits de santé de l'ANS

Monsieur Jacques Bernard, Association Alliance Maladies Rares

Monsieur le Docteur Thomas Borel, Directeur des Affaires scientifiques, Les Entreprises du médicament (LEEM)

Madame la Professeure Françoise Brion, pharmacienne, professeur émérite à l'université Paris V

Monsieur Germain Decroix, juriste, Rédacteur en chef de la revue Responsabilité, Mutuelle d'Assurance du Corps Sanitaire Français (MACSF)

Madame la Professeure Elisabeth Eléfant-Amoura, membre de l'ANM, Chef de service du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), Paris

Maître Blandine Fauran, Avocate associée au Cabinet de Gaulle-Fleurance

Monsieur le Docteur Pierre Gabach, médecin conseil responsable du département des prestations et des maladies chroniques, CNAM

Monsieur le Docteur Jean-François Gérard-Varet, Section santé publique et démographie médicale, CNOM

Monsieur le Professeur Loïc Guillevin, membre de l'ANM, Directeur du Centre de référence Maladies systémiques et auto-immunes rares, Paris

Madame le Docteur Paule Kujas, adjointe au directeur du département des produits de santé, CNAM

Monsieur le Professeur Philippe Lechat, ancien directeur de l'évaluation de l'ANSM, Président du Comité du médicament de l'Assistance-Publique Hôpitaux de Paris

Madame le Docteur Nathalie Le Meur, vice-présidente de la Commission des affaires scientifique du LEEM

Monsieur le Docteur Patrick Maison, Directeur de la surveillance, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et de produits de santé (ANSM)

Madame le Docteur Geneviève Motyka, directrice du Cabinet du Médecin conseil national, CNAM

Monsieur le Docteur François Simon, Président de la Section Exercice professionnel, Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM)

Monsieur le Professeur Christian Thuillez, pharmacologue, Président de la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS), membre du Collège de la HAS

Monsieur le Professeur Richard Trèves, membre correspondant de l'ANM, Rhumatologue, Limoges

Madame Carine Wolf-Thal, Présidente du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

ANNEXE 5 : Remerciements

Le groupe de travail remercie pour leur relecture contributive de tout ou partie du document les personnalités suivantes (ordre alphabétique):

Monsieur le Professeur Pierre Ambrosi, professeur de thérapeutique, Président du COSEPS de l'Assistance-publique Hôpitaux de Marseille, Président de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM

Monsieur le Professeur Daniel Bontoux, professeur émérite de rhumatologie, membre de l'ANM

Madame la Professeure Elisabeth Eléfant-Amoura, membre de l'ANM, Chef de service du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), Paris

Maître Blandine Fauran, Avocate associée au Cabinet de Gaulle-Fleurance

Monsieur le Professeur Loïc Guillevin, membre de l'ANM, professeur de thérapeutique, Directeur du Centre de référence Maladies systémiques et auto-immunes rares, Paris

Monsieur le Professeur Philippe Lechat, professeur de pharmacologie, ancien directeur de l'évaluation de l'ANSM, Président du Comité du médicament de l'Assistance-Publique Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc, professeur de pharmacologie, membre de l'ANM, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre de Pharmacovigilance Pharmaco épidémiologie et d'information sur le médicament, Toulouse

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Reynier, professeur émérite de pharmacie, ancien vice-président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché de l'AFSSAPS, ancien président de la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille

Monsieur le Professeur Christian Thuillez, professeur de pharmacologie, Président de la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS), membre du Collège de la HAS

Monsieur le Professeur Jean-Paul Tillement, professeur émérite de pharmacologie, membre de l'ANM

Monsieur Jacques de Tournemire, ancien Conseiller technique au cabinet d'un ancien Premier ministre, ancien Conseiller technique au cabinet d'un ministre de la santé

Monsieur le Professeur Richard Trèves, professeur de rhumatologie, membre correspondant de l'ANM, Limoges

Monsieur Joachim Weith, économiste de la santé, sociologue

Et Monsieur le Docteur Alain Braillon, pour la mise à disposition de ses publications

**Pour copie certifiée conforme
Le Secrétaire perpétuel**

Professeur Daniel COUTURIER