



Prescriptions hors-AMM : Etat des lieux et aspects réglementaires

Dr Louise GABORIAU
Pharmacien
CRPV Lille

8^{ème} journée régionale de pharmacovigilance et d'addictovigilance

9 Octobre 2018

Problématiques

Nouveau scandale sanitaire ?

Androcur : les tumeurs du cerveau
et le scandale des prescriptions
hors AMM

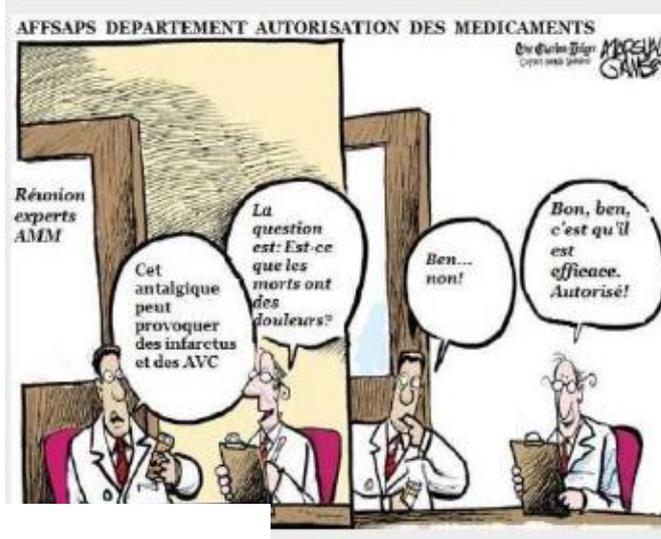
Abilify : les prescriptions hors
AMM sous surveillance

11/07/2013

Mediator hors AMM : quelle est la responsabilité des médecins ?

Baclofène : l'AMM dans l'alcoolodépendance à l'étude

- De quoi parle-t'on ?
- Que disent les textes ?
- En pratique, comment repérer le hors-AMM et que faire ?



Définitions et état des lieux

Définitions

- **Tout ce qui est en dehors du cadre du RCP d'un médicament**
- Concerne surtout : les **indications**, la **posologie**, et aussi les **populations particulières** (enfants, femmes enceintes, sujets âgés, faible ou fort poids, IR, IH)

Lejeune et al. 2012 (rencontres pharmacologiques de Giens)



Définitions

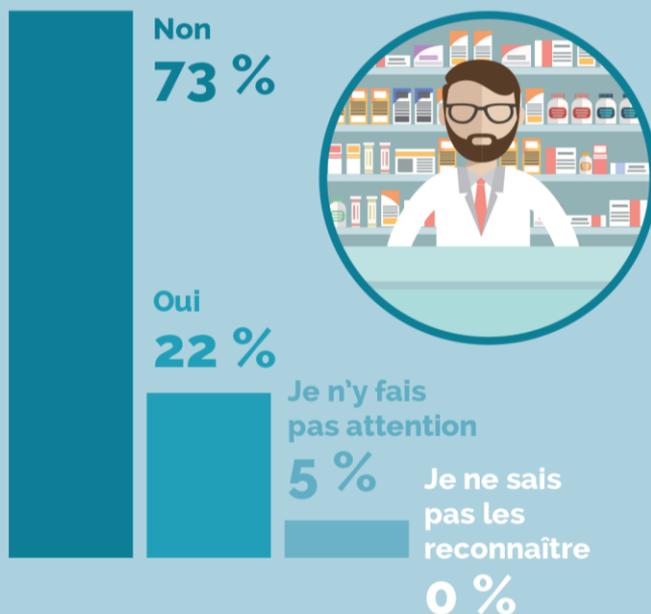
- Représente 15 à 20 % des prescriptions selon certains auteurs ;
- Rapport de l'assemblée Nationale en 2008 : « ... *dans 30 à 50 % des cas, les recommandations ne sont pas respectées (...) de nombreuses prescriptions sont effectuées en dehors des indications prévues par l'AMM, ou entraînent des dépassements des posologies usuelles maximales recommandées et des dépassements de durée de traitement* » ;
- Certains domaines plus concernés :
 - ✓ Pédiatrie
 - ✓ Gériatrie
 - ✓ Cardiologie
 - ✓ Cancérologie
 - ✓ ...

Etat des lieux en France

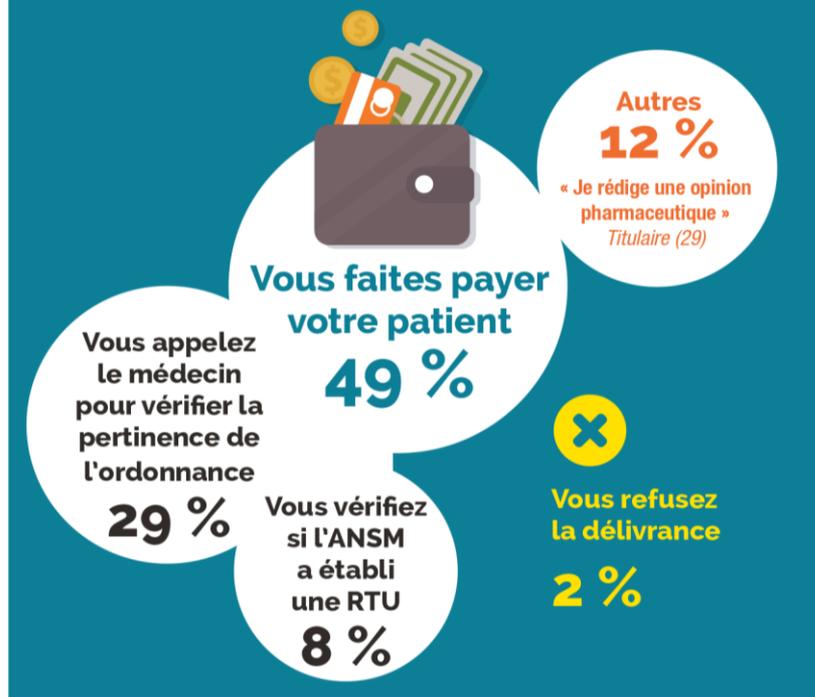
- En ville :
 - Chalumeau et al. (2000) : **29 %** de prescriptions hors-AMM en pédiatrie de ville ;
 - Geoffroy-Plasqui et al. (2012) : les 175 médecins généralistes de l'étude avaient prescrit au moins 1 fois hors-AMM ;
- A l'hôpital :
 - Picard et al. (2003) : **14 %** des prescriptions hors-AMM en dermatologie
- Pour certains classes pharmacologiques :
 - IPP : **15 à 82 %** selon les études

Etat des lieux en France

VOYEZ-VOUS PASSER BEAUCOUP DE PRESCRIPTIONS "HORS AMM" ?



COMMENT RÉAGISSEZ-VOUS FACE À UNE PRESCRIPTION "HORS AMM" ?



Etat des lieux en France

POUR VOUS, LES PRESCRIPTIONS "HORS AMM", C'EST...

66 %

Une liberté prise par les médecins

19 %

Un moyen de contourner la législation

11 %

Des ordonnances de complaisance envers le patient

4 %

Des erreurs le plus souvent



UN ENCADREMENT FORT DES ORDONNANCES

"HORS AMM" EST-IL NÉCESSAIRE ?

Non
22 %

Ne se prononce pas
27 %

Oui
52 %



Etat des lieux en France

COMMENT FACILITER LE TRAITEMENT DES PRESCRIPTIONS "HORS AMM" ?



En accélérant
la surveillance
des abus
29 %

En demandant
au médecin de
préciser sur
l'ordonnance la
pathologie ou
affection traitée
49 %

13 %
Autres

« Une instance arbitrale composée de
médecins et de pharmaciens »
Titulaire (56)

« En nous donnant un accès au
dossier médical des patients »
Titulaire (63)

26 %
En laissant le
mot de la fin au
pharmacien,
expert en
médicament

DANS VOTRE OFFICINE...



L'équipe est invitée à contacter
le médecin prescripteur au
moindre doute

58 %

Une vigilance
particulière est
accordée aux
prescriptions
"Hors AMM"

33 %

Les médicaments bénéficiant d'une
RTU sont affichés en back-office

4 %

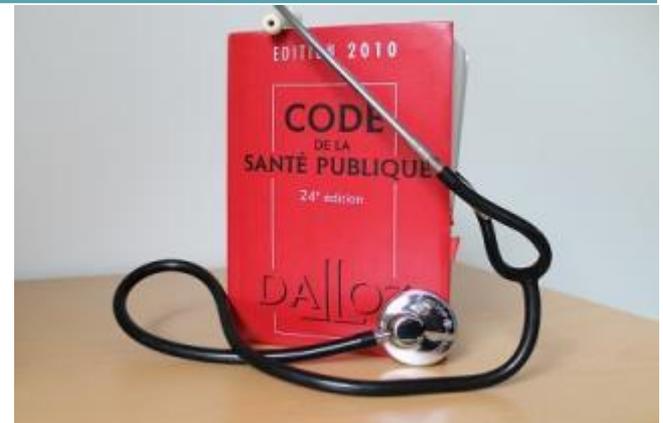
Autres

18 %

« La décision est collégiale »
Titulaire (44)

« L'équipe est formée régulièrement
et connaît ces molécules ayant
une AMM restreinte » *Titulaire (83)*

Les responsabilités



Responsabilité médicale

- 1) Le médecin bénéficie d'une **liberté de prescription**

Art. 8 du CDM et art. R4127-8 du CSP

- 2) Il **ne peut faire courir un risque injustifié** à ses patients

Art. 40 du CDM et art. R4124-40 du CSP

- 3) Le médecin doit pouvoir **justifier son choix** et avoir procédé à une **évaluation du bénéfice/risque du traitement**

Art. L1110-5 du CSP

Responsabilité médicale

Principes



Vérifier l'absence d'une autre molécule avec AMM et aussi pertinente



S'appuyer sur des données scientifiques (recommandations, études avec haut niveau de preuves, etc.), afin de justifier la validité de la prescription et l'absence de risque disproportionné pour le patient.

Responsabilité financière

- *« Les médecins **sont tenus de signaler sur l'ordonnance, support de la prescription, le caractère non remboursable des produits, prestations et actes qu'ils prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement (...)** »*

Art. L162-4 du CSS

Responsabilité pharmaceutique

- 1) « *Le pharmacien **doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance : l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale (...)** »*

Art. R4235-48 du CSP

et Bonnes pratiques de dispensation (Déc. 2016)

- 2) Le pharmacien **peut refuser de délivrer** un médicament. Il doit en **informer le prescripteur** et le **mentionner sur l'ordonnance**.

Art. R4235-61 du CSP

Avant/Après MEDIATOR®

Avant la loi du 29/12/2011 :

- Pas d'encadrement juridique rigoureux du hors-AMM
- Engagement de la responsabilité du prescripteur
- Art. L162-4 CSS : mention « NR »



Avec la loi du 29/12/2011 :

- Renforcement du repérage du hors-AMM
- Cadre juridique mieux défini
- Précisé dans art. L5121-12-1 du CSP

Avant/Après MEDIATOR®

« Une spécialité peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU, sous réserve :

- Que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une RTU établie par l'ANSM ;

ou

- Que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour s'améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. »

Art. L5121-12-1 du CSP

Responsabilité pharmaceutique

- Cahier de l'ordre national des pharmaciens n°11 (juin 2017)
 - « *La mission du pharmacien ne se limite pas à respecter la volonté du prescripteur. Au contraire, il doit exercer son **esprit critique** à l'égard des prescriptions qui lui sont présentées (...)* »
 - La **responsabilité du pharmacien pourra être engagée** si son action ou son abstention a **porté préjudice au patient** et qu'il avait les moyens de déterminer où se trouvait l'intérêt de santé de celui-ci.
 - **Le pharmacien ne peut s'exonérer de sa responsabilité en contactant le prescripteur**, préalablement à la dispensation, simplement afin de l'informer des risques éventuels.

Responsabilité pharmaceutique

- CNOP : *Le Conseil d'Etat a déjà confirmé une sanction ordinaire infligée à un pharmacien qui avait accordé « une trop grande confiance » à l'auteur d'une prescription litigieuse.*
- CDOM Val de Marne : *« Les PUI sont régulièrement amenées à délivrer des médicaments prescrits hors AMM. La responsabilité administrative de l'hôpital peut être engagée. Ce dernier peut exercer une action récursoire contre le prescripteur. »*

Et le patient ?



- Le prescripteur doit **informer le patient** en cas de non-conformité à l'AMM :
 - ✓ La **non-conformité** de la prescription à l'AMM du produit ;
 - ✓ **L'absence d'alternative** médicamenteuse appropriée ;
 - ✓ Les **risques** encourus et **bénéfices** susceptibles d'être apportés par le médicament ;
 - ✓ Les **conditions de prise en charge** par l'Assurance Maladie.
- Le médecin doit **motiver sa prescription médicale dans le dossier médical** du patient

Art. L5121-12-1 du CSP

Et le patient ?

- Risque de **perte d'adhésion** du patient
 - un doute, chez le malade, sur le bien-fondé de la thérapeutique, l'expression « hors autorisation » étant perçue de façon négative ;
 - une interruption prématurée, en raison du non-remboursement.

Encadrement

Au niveau national : RTU

- Objectif : Sécuriser l'utilisation hors-AMM des médicaments
- Décision de l'ANSM
- Ne peut être demandée par le laboratoire
- Conditions :
 - Que le médicament bénéficie déjà d'une AMM dans une autre indication
 - qu'il existe un **besoin thérapeutique** et
 - que le **rapport bénéfice/risque soit présumé favorable**, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.
- Durée maximale de 3 ans, renouvelable.
- Suivi des patients par le laboratoire
- Permet l'accès au **remboursement**

RTU = Recommandation temporaire d'utilisation

Au niveau national : RTU

- Liste des spécialités faisant l'objet d'une RTU disponible sur le site de l'ANSM :
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/(offset)/1)
- Exemples :
 - **Baclofène** hautes doses dans l'alcoolodépendance ;
 - **AVASTIN**® dans la DMLA ;
 - **REMICADE**® dans la maladie de Takayasu ;
 - **CIRCADIN**® dans les troubles du rythme veille/sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique chez l'enfant de plus de 6 ans ;
 - ...

Au niveau national : AcSé

- Accès Sécurisé hors AMM à des thérapies ciblées innovante (depuis 2013)
- Cas des thérapies ciblées déjà indiquées dans un autre organe pour une tumeur présentant une **altération génétique ciblée par le médicament**
- Essais cliniques de phase 2 ouverts à des patients (adultes et enfants) atteints d'un cancer et en **situation d'échec thérapeutique**
- Ex : crizotinib, vémurafénib, nivolumab, pembrolizumab

Au niveau national : AcSé

- Exemple : vémurafénib
- AMM dans le traitement du mélanome avec mutation V600 du gène *BRAF*.
- Essai qui vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement sur, à terme, environ 500 patients atteints d'autres types de cancers porteurs de la mutation **V600 du gène *BRAF***, retrouvées dans **plus de 10 types de cancers différents** (cancer du poumon non à petites cellules, cancer de l'ovaire, cholangiocarcinome...)

Au niveau régional : CAMTEA

- **Dispositif de consultation d'avis multidisciplinaire** dans les thérapeutiques d'exception en **addictologie** (depuis 2010) de la région
- Protocoles de soins et de surveillance définis de manière **collégiale et pluridisciplinaire**
- Médecins addictologues, pharmacologues et pharmacovigilance
- Suivi régulier (médical et pharmacovigilance)
- Prescription encadrées :
 - Baclofène hautes doses dans l'alcoolodépendance (*avant la RTU*)
 - Méthylphénidate dans le TDAH de l'adulte

Au niveau local : validation pluridisciplinaire

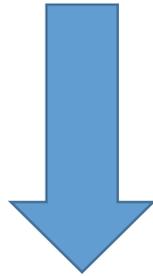
- Validation :
 - par les Centres de référence
 - en RCP
 - en COMEDIMS
- Protocoles institutionnels validés

En pratique

Comment repérer une prescription hors-AMM ?

- Etude de *Auffret* et al. (2018) : interrogation des pharmaciens d'officine des départements Nord et Pas de Calais en 2015 sur la prescription de baclofène hors-AMM :
 - Plus de 60 % des prescriptions de baclofène dans l'alcoolodépendance ne comportaient pas la mention « RTU »
 - Critères utilisés pour repérer une prescription hors-AMM : **ATCD du patient, dose élevée, identité du prescripteur**
- Etude rétrospective au CRPV de Lille : DDR en lien avec usage hors-AMM entre 2010 et 2015
 - 58 DDR
 - > 70 % des pharmaciens d'officine
 - Majorité pour une **indication** hors-AMM (84,5 %) puis de la dose (8,6 %) et enfin de la voie d'administration (6,9 %)

Quand vous êtes confrontés à une prescription hors-AMM :



- Recherche biblio :
 - Recommandations / Accords professionnels / Conférences de consensus
 - AMM disponible dans un autre pays ? Ancienne indication radiée (méconnaissance ?)
 -
- **Seul un danger pour le patient peut motiver le refus de délivrance**
- Suivi de la tolérance et déclaration de pharmacovigilance si besoin