HAL
open science

Organisation du suivi des prescriptions hors AMM en cancérologie : illustration par une analyse des prescriptions de six biothérapies en région Haute-Normandie et comparaison France/Europe

Céline Borel

To cite this version:

Céline Borel. Organisation du suivi des prescriptions hors AMM en cancérologie : illustration par une analyse des prescriptions de six biothérapies en région Haute-Normandie et comparaison France/Europe. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01085405

HAL Id: dumas-01085405

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01085405

Submitted on 21 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN

Année 2014 N°

MEMOIRE DU DIPLOME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Céline BOREL

Née le 4 mai 1987 à Paris (14ème)

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2014

Organisation du suivi des prescriptions hors AMM en cancérologie : illustration par une analyse des prescriptions de six biothérapies en région Haute-Normandie et comparaison France/Europe.

Président de jury : **Monsieur le Professeur Rémi VARIN**
Professeur des Universités - Praticien hospitalier, UFR de Médecine et Pharmacie de Rouen – CHU de Rouen

Membres du jury : **Madame le Docteur Elise REMY**
Praticien hospitalier, Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique de Haute-Normandie

Monsieur le Docteur Nicolas ALBIN
Médecin oncologue médical, Clinique Mathilde (Rouen)

Monsieur le Docteur Mikaël DAOUPHARS
Praticien hospitalier, Centre Henri Becquerel (Rouen)

Monsieur le Docteur François LEMARE
Maitre de conférences des Universités - Praticien hospitalier, UFR de Pharmacie Paris V – Institut Gustave Roussy (Villejuif)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014

U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS : Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT - M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - P. DESHAYES - C. FESSARD - J.P. FILLASTRE - P. FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P. LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - Mme A.M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H. PIGUET - M. SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R. SOYER - B. TARDIF - J. TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON - C. WINCKLER - L.M. WOLF

I – MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chrirurgie Plastique
M. Bruno **BACHY**	HCN	Chirurgie pédiatrique

M. Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques **BENICHOU**	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy **BONMARCHAND**	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
M. Jean-François **CAILLARD *(Surnombre)***	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe **CHASSAGNE**	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain **CRIBIER *(Surnombre)***	HCN	Cardiologie
M. Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
M. Pierre **CZERNICHOW**	HCN	Épidémiologie. économie de la santé
M. Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stefan **DARMONI**	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN**	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean **DOUCET**	HB	Thérapeutique/Médecine - Interne - Gériatrie.
M. Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
M. Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato - Gastro - Entérologie
M. Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie

M. Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
M. Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean-François **GEHANNO**	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel **GODIN**	HB	Néphrologie
M. Philippe **GRISE**	HCN	Urologie
M. Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
M. Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
M. Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc **KUHN**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
M. Éric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
M. Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Éric **MALLET** *(Surnombre)*	HCN	Pédiatrie
M. Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle **MARIE**	HB	Médecine Interne

M. Jean-Paul **MARIE**	HCN	ORL
M. Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Épidémiologie
M. Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato - Gastro - Entérologie
M. Francis **MICHOT**	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno **MIHOUT** *(Surnombre)*	HCN	Neurologie
M. Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
M. Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc **PERON**	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
M Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
M. François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe **RICHARD** *(Mise en dispo)*	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato - Gastro
Mme Céline **SAVOYE – COLLET**	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique

Mlle Florence **THIBAUT**	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
M. Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
M. Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. François **TRON** *(Surnombre)*	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Éric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
M. Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
M. Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
M. Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mme Catherine **HAAS-HUBSCHER**	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale

M. Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
M. Joël **LADNER**	HCN	Épidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie **MARECHAL-GUYANT**	HCN	Neurologie
M. Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
M. Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
M. Francis **ROUSSEL**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mme Cristina **BADULESCU**	UFR	Communication

I – PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
M. Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
M. Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
M. Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre **GOULLE**	Toxicologie

M. Michel **GUERBET**	Toxicologie
M. Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Élisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
M. Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
M. Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
M. Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Élizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mlle Cécile **CORBIERE**	Biochimie
M. Éric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mlle Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Roselyne **DUCLOS**	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
M. François **ESTOUR**	Chimie Organique
M. Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique

Mlle Marie-Laure **GROULT**	Botanique
M. Hervé **HUE**	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
M. Mohamed **SKIBA**	Pharmacie Galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie Galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
M. Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine **PANCHOU**	Pharmacie Officinale

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elisabeth **DE PAOLIS**	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim **MEKAOUI**	Chimie Analytique
Mlle Virginie **OXARAN**	Microbiologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique

Mr Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

M. Pierre **FAINSILBER**	UFR	Médecine générale
M. Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
M. Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE À MI TEMPS

M. Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANT

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN**	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT**	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle **TOURNIER**	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei **FETISSOV**	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su **RUAN**	Génie informatique

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : **Mme Véronique** DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

L’Université de Rouen et l’UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n’entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Au Docteur Elise Rémy,

Pour m'avoir fait découvrir avec enthousiasme et pédagogie les rouages de l'OMéDIT,

Pour la confiance que tu m'as accordée en acceptant de diriger ce travail,

Pour tes précieux conseils, ta gentillesse et ton soutien sans faille depuis que nous avons travaillé ensemble,

Je te remercie profondément et te souhaite le meilleur dans ta nouvelle aventure professionnelle.

Au Professeur Rémi Varin,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury,

Pour votre soutien et vos conseils durant mes années d'internat,

Pour m'avoir permis de réaliser mon projet professionnel,

Je vous exprime toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

Au Docteur Mikaël Daouphars,

Pour votre participation active à ce travail et votre aide précieuse,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,

Pour vos conseils avisés, et pour toutes les idées et remarques toujours constructives que vous partagez avec vos internes,

Je vous exprime mon profond respect et toute ma reconnaissance.

Au Docteur François Lemare,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Je vous exprime toute ma gratitude et mes remerciements.

Au Docteur Nicolas Albin,

Pour votre disponibilité et votre enthousiasme,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Je vous remercie vivement et vous exprime toute ma reconnaissance.

À tous ceux qui ont participé au recueil des données qui fait l'objet de ce travail.

A tous les pharmaciens à travers l'Europe qui ont répondu au questionnaire et ainsi participé à ce travail.

A toute l'équipe de la pharmacie de Becquerel,

Florence pour votre accueil et votre confiance,

Jean pour ta gentillesse, ta disponibilité et bien évidemment ton humour,

A toute cette belle équipe de préparatrices avec qui j'ai eu un grand plaisir à travailler.

A la petite équipe de l'OMéDIT Haute-Normandie, notamment Marie, pour ta joie de vivre et ta gentillesse.

A toutes les équipes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler :

D'abord, celle du CHU d'Amiens et en particulier Pauline,

Tout le service d'évaluation du médicament de la HAS,

L'équipe des essais cliniques du CHU de Rouen : Marc, Nathalie et l'excellent trio (Karole, Linda, Virginie)

Et enfin toute l'équipe de la pharmacie du CHU de Rouen : pharmaciens, internes, préparateurs, cadres, secrétaires et tous ceux que j'oublie.

À tous les pharmaciens et médecins qui ont contribué à ma formation.

À mes co-internes successifs devenus amis, et particulièrement Clélia et Pépite, Delphine, Laulau et Xav qui ont contribué à ce que les semestres semblent si courts.

Ce n'est que le début de belles amitiés !

À tous les autres internes de Rouen et d'Amiens, pour les moments partagés pendant ces belles années d'internat, avec une pensée particulière pour Anne-Cha, Dufi, les Marion, Elise, Estelle.

A mes amis de fac, en particulier à Morgane, Laetitia et Sophie pour ces belles années sur les bancs de la fac à Châtenay et pour tous les bons moments passés ensemble.

A mes amis de toujours, Jenny, Thomas, Roxane, Charlotte, pour votre amitié depuis toutes ces années.

À toute ma famille,

Ma famille rouennaise, en particulier mes grands-parents, pour votre accueil, votre gentillesse et votre affection,

Mamie Collioure, pour la tendresse avec laquelle toi et papy m'avez toujours entourée.

À mes frères,

Pour m'avoir toujours encouragée même quand vous ne compreniez pas tout ce que je faisais,

Pour tous les bons moments passés ensemble,

Et pour ce lien fraternel fort qui nous lie tous les trois.

À mes parents,

Pour les valeurs que vous m'avez transmises,

Pour m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions,

Pour être toujours présents,

Et pour avoir toujours cru en moi.

A Simon,

Pour ton soutien, ta patience,

Pour être toujours près de moi, même à l'autre bout du monde,

Et, parce que la vie me semble si simple à tes cotés.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX **4**

LISTE DES FIGURES **5**

LISTE DES ABREVIATIONS **7**

INTRODUCTION **10**

1. CONTEXTE **12**

1.1. Prescription hors AMM 12

1.1.1. Définition 12

1.1.2. Cadre réglementaire 14

1.1.2.1. Principe de liberté de prescription 14

1.1.2.2. Aspects législatifs 14

1.1.2.3. Prescription hors AMM : les responsabilités 15

1.1.3. Risques liés à la prescription hors AMM 18

1.1.4. Prescription hors AMM en pratique clinique 19

1.1.5. Particularités en cancérologie 20

1.1.6. Prescriptions hors AMM dans la littérature 21

1.2. Suivi des prescriptions hors AMM : Modalités françaises 25

1.2.1. Politique de santé, financement des hôpitaux 25

1.2.1.1. Tarification à l'activité : la T2A 25

1.2.1.2. Liste en sus de la T2A 27

1.2.2. OMéDIT 30

1.2.2.1. Présentation et missions 30

1.2.2.2. Contrat de Bon Usage 32

1.2.2.2.1. Présentation 32

1.2.2.2.2. Spécificité des produits inscrits sur la liste en sus 35

1.2.3. Prescriptions hors AMM en France : un suivi renforcé de la liste en sus 37

1.2.3.1. Accès au remboursement 37

1.2.3.2. Rôle du pharmacien 40

1.2.3.3. Organisation régionale 42

1.2.3.4. Organisation nationale 42

1.3. Prescription hors AMM : perspectives européennes 47
1.3.1. Données de la littérature 47
1.3.2. Modalités de financement des anticancéreux et accès au remboursement 48

2. MATERIELS ET METHODE 52

2.1. Suivi du hors AMM en France 52
2.1.1. Objectifs du recueil de données national 52
2.1.2. Elaboration du fichier de recueil de données 53
2.1.2.1. Organisation des OMéDIT 53
2.1.2.2. Produits concernés 54
2.1.2.3. Fichier de recueil utilisé 56
2.1.2.4. Patients inclus 61
2.1.2.5. Calendrier 61
2.1.3. Méthode d'analyse 62
2.1.4. Diffusion 63
2.1.4.1. En région Haute-Normandie 63
2.1.4.2. Au plan national 64
2.1.5. Evaluation du dispositif 64
2.2. Suivi du hors AMM en Europe 65
2.2.1. Objectifs de l'enquête européenne 65
2.2.2. Elaboration du questionnaire 65
2.2.2.1. Modalités pratiques 65
2.2.2.2. Thèmes abordés 66
2.2.3. Diffusion 68

3. RESULTATS ET DISCUSSION 69

3.1. Suivi du hors AMM en France 69
3.1.1. Résultats en région Haute-Normandie 69
3.1.1.1. Etablissements participant 69
3.1.1.2. Bilan quantitatif des prescriptions 70
3.1.1.3. Bilan par molécule 76
3.1.1.3.1. Pemetrexed, Alimta® 76
3.1.1.3.2. Bevacizumab, Avastin® 81

3.1.1.3.3. Cetuximab, Erbitux® 87
3.1.1.3.4. Trastuzumab, Herceptin® 89
3.1.1.3.5. Rituximab, Mabthera® 91
3.1.1.3.6. Panitumumab, Vectibix® 97
3.1.1.4. Bilan par organe 97
3.1.1.5. Ligne de traitement 99
3.1.1.1. Données bibliographiques 100
3.1.2. Résultats sur le plan national 101
3.1.2.1. Organisation de l'analyse des données 101
3.1.2.2. Bilan quantitatif 102
3.2. Suivi du hors AMM en Europe 106
3.2.1. Union Européenne : résultats du questionnaire 106
3.2.1.1. Union Européenne : les participants 106
3.2.1.2. Existence d'une agence ou société nationale spécifique en cancérologie 108
3.2.1.3. Informatisation des prescriptions 108
3.2.1.4. Analyse pharmaceutique et pharmacie clinique 109
3.2.1.5. Prescription hors AMM en cancérologie 114
3.2.1.6. Hors AMM et remboursement 117
3.2.1.6.1. Hors AMM en cancérologie : des situations reconnues ? 118
3.2.1.6.2. Accès au remboursement et prescriptions hors AMM 119
3.2.1.6.3. Organisation du suivi des prescriptions hors AMM en cancérologie 122
3.2.1.7. Perspectives : Evolution de rôle du pharmacien en cancérologie 124
3.2.2. Autres pays participant (hors Union Européenne) 125

4. DISCUSSION GENERALE 128

CONCLUSION 142

ANNEXES 144

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 142

RESUME ....

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Liste des 7 PTT existants en cancérologie d'après les RBU en vigueur au 1er août 2014.... 55

Tableau II : Liste des 22 localisations de cancer retenues dans le fichier national de recueil de données et RBU correspondants..... 58

Tableau III : Synthèse du recueil de données pour la région Haute-Normandie - Volet « Synthèse par molécule » 73

Tableau IV : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le pemetrexed (Alimta®) 77

Tableau V : Détail des 3 situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie associant les deux biothérapies : pemetrexed (Alimta®) et bevacizumab (Avastin®) 80

Tableau VI : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le bévacizumab (Avastin®) 83

Tableau VII : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le cetuximab (Erbitux®) 88

Tableau VIII : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le trastuzumab (Herceptin®) 89

Tableau IX : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le rituximab (Mabthera®) (Hors Lymphomes Non Hodgkiniens)..... 91

Tableau X : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le rituximab (Mabthera®) : Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH)..... 92

Tableau XI : Nombre de références bibliographiques intégrées dans le fichier de recueil de données avant et après mise en place de l'étude en Haute-Normandie. 100

Tableau XII : Détail, par type d'étude, des 23 références ajoutées par les établissements durant les trois mois de recueil 101

Tableau XIII : Répartition de l'analyse des données entre les 9 OMéDIT en fonction de la localisation cancéreuse. 102

Tableau XIV : Estimation, par les pharmaciens participant, des taux de hors AMM en cancérologie dans leurs établissements et pays..... 115

Tableau XV : Utilisation hors AMM des anticancéreux : organisation du remboursement en fonction du type de justification de la prescription. 121

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Modalités d'allocation de ressources dans le système de tarification à l'activité (T2A) 26

Figure 2 : Evolution des dépenses (en millions d'euros) des médicaments de la liste en sus le plan national (secteurs privé et public) 28

Figure 3 : Dix premiers médicaments en valeur de la liste en sus en 2013 sur le plan national (secteurs privé et public confondus) 29

Figure 4 : Ensemble des 66 établissements de santé en région Haute-Normandie : répartition en fonction de leur type 35

Figure 5 : Répartition des prescriptions (tous statuts confondus*) en fonction de la molécule (n=617) 71

Figure 6 : Répartition des consommations des 6 biothérapies en Haute-Normandie en 2013 (Données SNATIH) 71

Figure 7 : Répartition des prescriptions recueillies (n=617) en fonction de leur respect ou non de l'AMM et/ou d'un PTT. 72

Figure 8 : Répartition des prescriptions hors AMM et hors PTT (n=617) et des différentes situations cliniques recueillies (n=54) en fonction du nombre d'établissements prescripteurs 74

Figure 9 : Répartition des situations cliniques hors AMM et hors PTT (n=54) en fonction du nombre de patients ayant fait l'objet d'une prescription dans ces situations 74

Figure 10 : Répartition, par organe, des situations cliniques hors AMM et hors PTT de bévacizumab (n=16) en fonction de leur statut (inclus dans les RBU ou non) 82

Figure 11 : Répartition, par pathologie, des situations cliniques hors AMM et hors PTT (n=31) recueillies pour le rituximab 94

Figure 12 : Répartition des prescriptions de rituximab hors AMM et hors PTT par type de LNH (n=23) 96

Figure 13 : Répartition, par localisation et organe, des situations cliniques hors AMM et hors PTT recueillies (n=54) 97

Figure 14 : Répartition, par localisation et par molécule des prescriptions hors AMM et hors PTT recueillies (n=137) 98

Figure 15 : Répartition, par ligne de traitement, du nombre de prescriptions hors AMM et hors PTT (n=137) 99

Figure 16 : Répartition, par molécules, des prescriptions (tous types confondus*) sur le plan national (n=21 907) 104

Figure 17 : Répartition des consommations des 6 biothérapies en Haute-Normandie en 2013 (Données SNATIH) 104

Figure 18 : Nombre de participants au questionnaire en fonction du pays et du type d'établissement (n=43) 107

Figure 19 : Répartition des participants en fonction de la taille de l'établissement (nombre de lits) (n=43) 107

Figure 20 : Implication du pharmacien aux côtés du médecin dans la décision thérapeutique en cancérologie (n=43) 110

Figure 21 : Modalités de participation du pharmacien au sein de l'équipe médicale lors des choix thérapeutiques (n=14) 110

Figure 22 : Développement de l'analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies en fonction de l'informatisation ou non des prescriptions (n=43) 112

Figure 23 : Réalisation de l'analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies par un membre de l'équipe pharmaceutique (n=43) 113

Figure 24 : Impact du point de vue du pharmacien sur la décision médicale face à une prescription hors AMM (n=43 114

Figure 25 : Types de référentiels utilisés par les pharmaciens dans la validation des prescriptions hors AMM en cancérologie. 116

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARH : Agence Régionale d'Hospitalisation

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CBU: Contrat de Bon Usage

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CSP : Code de la Santé Publique

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

EBM : Evidence Based Medicine

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EMA : European Medicines Agency

ESMO : European Society for Medical Oncology

ESOP : European Society of Oncology Pharmacy

ESPIC : Etablissement de Santé Public d'Intérêt Collectif

FDA : Food and Drug Administration

GDR : Gestion des risques

GHM : Groupe Homogène de Malade

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HAD : Hospitalisation à Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital, patients, santé, territoires

INCa : Institut National du Cancer

LBDGC : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

MIGAC : Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

OMéDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PTT : Protocole Thérapeutique Temporaire

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RBU : Référentiel de Bon Usage

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RTU : Recommandation Temporaire d'utilisation

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Aacquise

SSR : Soins de suite et de réadaptation

T2A : Tarification à l'activité

UCD : Unité Commune de Dispensation

UE : Union Européenne

INTRODUCTION

Le plan cancer 2009-2013 (1) a permis de consolider des avancées majeures en matière de diagnostic et de prise en charge du cancer en France. La médecine personnalisée s'est développée, l'utilisation de thérapies ciblées s'est répandue quel que soit le lieu de prise en charge du patient.

Dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A), le financement des médicaments administrés au cours d'un séjour hospitalier est assuré selon plusieurs modalités. De manière générale, le financement est assuré par les tarifs des prestations d'hospitalisation (GHS - groupes homogènes de séjours), destinés à couvrir de façon forfaitaire le coût des moyens nécessaires à l'hospitalisation du patient. Toutefois, un dispositif dérogatoire, décrit à l'article L.162-22-7 (2) du Code de la Sécurité Sociale, est prévu pour permettre le financement des produits innovants et onéreux. Celui-ci permet à la fois d'assurer la diffusion du progrès technique et de prendre en compte des profils de pathologie atypiques au regard de la classification en groupe homogène de malade (GHM). Il s'agit de spécialités financées en sus des GHS, inscrites sur une liste dite « en sus des prestations d'hospitalisation », appelée communément liste « en sus » ou liste « hors T2A ».

En 2013, tous secteurs confondus (public et privé), la dépense liée aux médicaments de la liste en sus s'est élevée à un peu plus 2,7 milliards d'euros (3,4). Cette dépense est en constante augmentation depuis dix ans, du fait principalement de l'émergence de nouvelles biothérapies. Les dépenses de la liste en sus sont dominées par les médicaments anticancéreux aux premiers rangs desquels figurent le bevacizumab, le cetuximab, le panitumumab, le pemetrexed, le rituximab ou encore le trastuzumab. Sur le plan national, en 2013, ces six molécules ont représenté à elles seules 43 % de la dépense totale de la liste en sus soit 1,2 milliards d'euros[1].

La prescription hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est définie comme la prescription de médicaments en dehors d'une indication validée d'un point de vue réglementaire dans leur autorisation de mise sur le marché. Elle pose de nombreuses questions tant sur le plan clinique (rapport bénéfice/risque non établi) que sur le plan

[1] Données ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation)

économique (coûts engendrés pesant sur les budgets alloués à la santé). Néanmoins, les circonstances pouvant amener un médecin à établir une prescription hors AMM sont multiples, tout particulièrement dans le domaine de l'oncologie médicale.

Les conditions d'utilisation des médicaments de la liste en sus en pratique clinique restent mal établies sur le plan national. Dans le cadre d'une réflexion globale sur le bon usage du médicament (concept du meilleur usage pour chaque patient) ainsi que sur la maîtrise médicalisée des dépenses de santé, le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé a demandé la réalisation d'une remontée nationale de données sur l'utilisation hors AMM de spécialités inscrites sur la liste en sus. Ainsi, les Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMéDIT) ont mis en place une première remontée de données sur les pratiques de prescription en cancérologie de six biothérapies de la liste en sus (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, pemetrexed, rituximab et trastuzumab).

Dans un premier temps, et pour comprendre l'origine de ce travail de recueil de données sur les pratiques de prescriptions hors AMM, nous définirons précisément la prescription hors AMM, son cadre réglementaire, ses risques, son recours en pratique clinique et ses particularités dans le domaine de la cancérologie.

Puis, nous présenterons le système français de financement des hôpitaux dans son ensemble avant de présenter les particularités liées aux médicaments de la liste en sus et aux prescriptions hors AMM. Nous nous intéresserons également aux autres types d'organisations des soins et de financement des médicaments onéreux sur la scène européenne.

Enfin, pour illustrer l'organisation française, nous présenterons les résultats du recueil de données sur les prescriptions hors AMM de six biothérapies de la liste en sus utilisées en cancérologie pour la région Haute-Normandie et comparerons l'organisation du suivi de ces prescriptions à celle mises en place dans les autres pays européens.

1. CONTEXTE

1.1. Prescription hors AMM

1.1.1. Définition

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) vise à garantir les malades contre l'utilisation de médicaments qui ne répondraient pas à des critères suffisants d'efficacité, de sécurité d'emploi et/ou de qualité de fabrication. L'AMM d'une spécialité pharmaceutique est une autorisation administrative obligatoire, dont l'obtention est une condition nécessaire à toute commercialisation. L'AMM valide un niveau de preuve scientifique élevé et garantit une balance bénéfice/risque favorable pour le patient.

Au sein de l'Union Européenne (UE), plusieurs modes d'obtention coexistent : AMM nationales et AMM européennes (centralisée, par reconnaissance mutuelle ou décentralisée).

En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui délivre les autorisations de mise sur le marché nationales après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché. Lorsque l'AMM est accordée, elle n'est alors valable que pour le marché français. Il s'agit de la procédure engagée de manière préférentielle lorsque la demande d'AMM concerne un médicament générique ou un médicament déjà évalué pour lequel le laboratoire propose une extension de gamme (nouvelle formulation galénique, nouveau dosage) ou une nouvelle combinaison (association fixe de principes actifs).

Pour les produits issus des biotechnologies, les médicaments orphelins et les nouvelles molécules dans les domaines de la cancérologie (5), du diabète, des maladies neuro-dégénératives ou du SIDA, la soumission d'un dossier de demande d'AMM européenne est obligatoire (6,7). C'est alors le comité scientifique des spécialités pharmaceutiques (CHMP) de l'European Medicines Agency (EMA) qui analyse le dossier et qui soumet son avis à la Commission Européenne qui prend la décision finale d'autorisation pour le marché commun.

Quelle que soit la procédure choisie, le dossier de demande d'AMM évalué par les experts de chacune de ces instances comporte les résultats des études biologiques,

pharmacologiques, toxicologiques ainsi que des études cliniques. Cette évaluation repose sur des critères de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité d'utilisation du médicament.

Lorsqu'un médicament est prescrit en dehors d'une indication définie dans le cadre de l'AMM, il s'agit d'une prescription hors AMM. Cette situation est à distinguer de l'utilisation d'un produit non agréé, c'est-à-dire d'un produit ne bénéficiant d'aucune autorisation officielle. L'utilisation d'un médicament non agréé n'est légalement possible que dans le cadre d'essais cliniques ou d'ATU.

Au cours du cycle du médicament, une ou plusieurs modifications peuvent être apportées au contenu du dossier d'AMM, que ce soit au niveau de l'indication, de la formulation galénique, ou à tout autre niveau de son Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Pour toute modification de RCP, l'industriel est tenu d'informer l'autorité de tutelle compétente. Celle-ci s'assure alors que les nouvelles données fournies assurent une sécurité d'emploi préservée et une efficacité prouvée pour le patient.

Des modifications voire des suspensions d'AMM peuvent être décidées par l'ANSM et/ou l'EMA, notamment si les informations complémentaires (sur l'efficacité et/ou la sécurité d'utilisation de la spécialité) demandées auprès du laboratoire pharmaceutique s'avèrent insuffisantes.

L'évaluation clinique post-AMM (pharmacovigilance) est primordiale dans la mesure où les données acquises durant la phase pré-AMM restent, par nature, limitées et sélectionnées. En effet, les études cliniques concernent des indications précises, des patients spécifiques (critères d'inclusion et d'exclusion stricts). Elles sont menées sur une période de temps limité, et peuvent présenter différents types de biais (biais de sélection, de réalisation, de mesure, et d'attrition) (8); cela rend leur transposabilité et leur représentativité parfois contestable dans la pratique clinique courante.

1.1.2. Cadre réglementaire

1.1.2.1. Principe de liberté de prescription

Depuis 1947, le principe de liberté de prescription est clairement affirmé dans le code de déontologie médicale (9,10). Quel que soit son mode d'exercice, tout médecin dispose d'une liberté de prescription qui procède de son indépendance professionnelle (article R.4127-8 du Code de la Santé Publique). Selon l'article 8 du code de déontologie médicale, « *dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance*». Ce même article précise que le médecin *« doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ».*

1.1.2.2. Aspects législatifs

En 2011, suite à l'affaire Médiator® (benfluorex, Laboratoire Servier), et dans un souci de respect du principe de précaution, la législation française a fait évoluer la notion de prescription hors AMM. Ainsi, la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 *relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé* (11) a donné pour la première fois un cadre légal aux prescriptions hors AMM. Cette loi vise à renforcer le contrôle du bon usage des médicaments après leur mise sur le marché et encadre ainsi les prescriptions hors AMM en incluant des principes antérieurement établis par la jurisprudence. En effet, jusqu'à la promulgation de cette loi, en cas de contentieux, le bien-fondé des prescriptions hors AMM était laissé à l'appréciation des tribunaux. Le Conseil d'Etat et la Cour de cassation considéraient qu'une prescription hors AMM n'était pas, par nature, inadaptée et fautive si :

- il n'existait pas de solution thérapeutique disposant d'une AMM ;
- le traitement était reconnu comme efficace et non dangereux par la communauté et la littérature scientifique ;

- le médecin était en mesure de justifier son indication au regard de l'état du patient, de sa demande et des connaissances scientifiques du moment ; et
- le patient était informé du fait que la prescription était hors AMM, et de ses conséquences.

L'article L.5121-12-1 du Code de la Santé Publique (12) a codifié cette appréciation en précisant qu'une « *spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché* » dans les conditions suivantes :

- il ne doit pas exister pour le patient d'alternative médicamenteuse appropriée bénéficiant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ;
- une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) doit avoir été au moins établie par l'ANSM ; ou
- 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 du patient».*

De plus, depuis 2007, dans un but d'accompagnement des établissements de santé dans un processus d'amélioration de la qualité des soins, un dispositif permet d'encadrer les prescriptions hors AMM. Ce dispositif, appelé Référentiels de Bon Usage (RBU), vise à encadrer le bon usage des prescriptions de molécules onéreuses, notamment dans le domaine de la cancérologie.

1.1.2.3. Prescription hors AMM : les responsabilités

La prescription hors AMM peut être source de responsabilité civile, pénale et disciplinaire. L'établissement d'une prescription hors AMM par un médecin doit se faire uniquement dans l'intérêt du patient. En effet, comme l'établit l'article 40 du Code de déontologie médicale, *« le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique, comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir un risque injustifié au patient ».*

La responsabilité civile pour faute du médecin prescripteur peut être recherchée par un patient, si l'utilisation hors AMM a causé un préjudice au patient. Cependant, si la

prescription hors AMM est en adéquation avec les données actuelles de la science ou si celle-ci constitue la meilleure alternative thérapeutique possible et si le médecin a informé son patient des risques encourus, celui-ci ne peut être poursuivi.

Lorsque le praticien établit une prescription hors AMM, mais aussi lorsqu'il omet de proposer une alternative thérapeutique, il peut engager sa responsabilité pénale, s'il met en danger la vie de son patient par imprudence, négligence ou manquement à une obligation de sécurité imposée par la loi.

A contrario, se pose la question de la responsabilité du médecin qui n'aurait pas prescrit un médicament hors AMM, alors même que cela aurait pu améliorer l'état de santé du patient ou le guérir.

Le pharmacien, au cœur du circuit du médicament, porte également des responsabilités face à ce type de prescriptions. Selon l'article R.5015-48 du Code de la Santé Publique, le pharmacien assure dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament associant à sa délivrance :

- l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale ;
- la préparation éventuelle des doses à administrer ; et
- la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament.

D'un point de vue disciplinaire, le pharmacien a le devoir de refuser une ordonnance lorsqu'il la juge dangereuse. En effet, l'article R.5015-60 du Code de la Santé Publique précise que *« lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance ».*

En cas de contentieux et de poursuite judiciaire, le pharmacien risque les mêmes poursuites et sanctions que le médecin auprès du conseil de l'ordre (avertissement, interdiction d'exercice temporaire avec sursis ou non, fermeture de l'officine). Le pharmacien engage également sa responsabilité civile et pénale puisqu'en cas d'homicide, de blessures

involontaires ou d'incapacité, celui-ci peut être convoqué devant le tribunal correctionnel et risque des peines allant de l'amende à des peines de prison.

Par ailleurs la loi du 29 décembre 2011 *relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé* (11), définit le rôle des entreprises pharmaceutiques dans l'utilisation hors AMM des médicaments. En effet, l'article 21 de cette loi engage les entreprises de produits de santé, à *« mettre en œuvre des moyens tendant à limiter l'usage constaté des médicaments en dehors des indications de leur autorisation de mise sur le marché lorsque cet usage ne correspond pas à des recommandations des autorités sanitaires compétentes »* par des actions d'informations spécifiques en direction des prescripteurs.

En cas de manquement de l'entreprise à cet engagement, le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) peut prononcer des pénalités financières. Les entreprises pharmaceutiques sont également partiellement responsables des prescriptions hors AMM, d'une part car l'extension d'AMM dépend de la demande volontaire de celles-ci (politique de développement), et d'autre part parce que les informations fournies par ces dernières peuvent modifier les habitudes de prescription et suggérer l'utilisation hors AMM des médicaments. Différentes raisons peuvent expliquer les motivations d'un laboratoire à ne pas demander une extension d'AMM :

- le laboratoire ne souhaite exploiter qu'une partie du marché et ne pas altérer son créneau de commercialisation ;
- certaines indications correspondent à un marché très restreint et l'établissement d'un dossier d'AMM nécessiterait un investissement financier excessif (cas des maladies rares par exemple) ;
- les contraintes des essais cliniques sont importantes ; et
- l'utilisation hors AMM est autorisée, parfois répandue et ou remboursée malgré l'absence d'AMM (13).

Pour résumer, même si le respect de l'AMM est un gage en terme de qualité, de sécurité et d'efficacité, aucune disposition réglementaire ni aucun principe n'interdit au médecin de prescrire hors AMM. La prescription médicamenteuse doit cependant toujours être réalisée dans l'intérêt du patient après évaluation du rapport bénéfice/risque et être en adéquation avec les données actuelles de la science. Ces justifications doivent par ailleurs être portées au dossier médical du patient après avoir obtenu son accord éclairé pour le recours au traitement concerné (14).

1.1.3. Risques liés à la prescription hors AMM

La prescription hors AMM recouvre aussi bien des aspects scientifiques, techniques que médicaux et soulève, conjointement, des problématiques éthiques, déontologiques, juridiques et économiques.

La principale problématique soulevée par une prescription hors AMM est la sécurité pour le patient et une efficacité non démontrée par des études cliniques de haut niveau de preuve (15). Le rapport bénéfice/risque n'est souvent que partiellement connu, ou supposé, dans ces situations.

La prescription hors AMM peut par ailleurs apparaitre comme un frein au développement de certaines thérapeutiques puisque ce type de prescription peut limiter les inclusions des patients dans les essais cliniques (16). En outre, ce type de prescription peut limiter la volonté des industriels à conduire des essais cliniques dans l'indication concernée si leur spécialité est déjà commercialisée dans une autre pathologie ou indication.

Enfin, d'un point de vue économique, l'utilisation hors AMM des médicaments, notamment des anticancéreux, représente un enjeu important de santé publique. En France, en 2012, les anticancéreux ont représenté à eux seuls environ 53,5 % des dépenses en médicaments hors-GHS (secteurs privé et public confondus), avec une dépense totale pour cette année évaluée à 1,4 milliards d'euros. Les thérapies ciblées représentent à elles seules environ 40% du montant de la liste en sus (17).

1.1.4. Prescription hors AMM en pratique clinique

En pratique, un médicament peut être prescrit hors AMM dans trois situations.

Tout d'abord, il peut s'agir d'une utilisation précoce d'un médicament dont l'efficacité et la sécurité d'emploi ont été démontrées par une étude de haut niveau de preuve (randomisée, contrôlée) récemment publiée mais n'ayant pas encore été évaluée et approuvée par le processus d'homologation des médicaments. Cette situation est d'autant plus fréquente que les procédures d'évaluation (procédure d'octroi de l'AMM puis de fixation du prix et du taux de remboursement) et ainsi de commercialisation peuvent durer plusieurs mois, ce qui peut limiter l'accès des patients à des thérapeutiques efficaces dans un délai raisonnable. En France, ce phénomène est limité par les programmes d'accès précoce appelés Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) (18). Ce dispositif permet la mise à disposition avant leur commercialisation, pour une durée limitée et avec un suivi particulier de thérapies destinées à traiter des maladies graves ou rares dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

A l'inverse, dans d'autres cas, les résultats de l'essai clinique évaluant le médicament ne permettent pas de conclure de façon formelle à son efficacité ou à sa tolérance. Cela peut être le cas par exemple pour les pathologies rares pour lesquelles le nombre de patients inclus est souvent faible (exemple : problématique de la prise en charge du Yondelis® - trabectedine - dans le traitement des sarcomes des tissus mous évolués). Par ailleurs, l'absence d'incitation financière pour les laboratoires pharamceutiques à mener des essais dans les maladies rares complique davantage ces situations.

Enfin, la troisième raison expliquant le recours aux prescriptions hors AMM est le faible intérêt que peut avoir une entreprise pharmaceutique à conduire des essais pour étendre son AMM si le médicament est déjà approuvé dans d'autres indications et déjà utilisé hors AMM dans l'indication concernée (mésusage).

Dans le cadre de sa pratique quotidienne, le médecin pose un diagnostic en fonction des signes cliniques présentés par le patient et doit proposer une stratégie thérapeutique personnalisée, dans le but de ralentir ou guérir sa pathologie dans des conditions optimales de sécurité. L'exercice de la médecine doit se baser sur les preuves les plus solides possibles (niveaux de preuves suffisants) ; c'est ce que l'on appelle « l'Evidence Based Medicine »

(EBM). Depuis 1992 (19), l'EBM cherche à transposer les résultats validés de divers essais cliniques à la pratique quotidienne des soins : les soins doivent être conformes aux données actuelles de la science. La réalisation d'essais cliniques de haut niveau de preuve (15) prend alors toute son importance, afin de limiter l'utilisation inappropriée des médicaments. La connaissance médicale de la situation clinique spécifique de chaque patient est un élément majeur de la qualité de la prescription, qui elle-même dépend de l'existence d'une information scientifiquement valide et correctement diffusée. D'autres facteurs comme la relation médecin-patient, le coût du traitement ou encore les contrôles exercés par les autorités réglementaires influencent la prescription médicamenteuse.

Les données scientifiques restent pour le clinicien le moteur de la prescription médicale rationnelle, hors AMM ou non.

1.1.5. Particularités en cancérologie

En cancérologie, des motifs plus spécifiques peuvent expliquer le recours fréquent aux prescriptions hors AMM. Tout d'abord, la gravité des pathologies cancéreuses incite les prescripteurs à la prescription précoce des nouvelles thérapeutiques, notamment lors d'absence d'alternative thérapeutique (impasse thérapeutique).

Par ailleurs, les libellés des AMM des médicaments anticancéreux sont souvent très précis et définis par la localisation du cancer, le stade de la maladie, la ligne de traitement et parfois même les molécules à associer à la prescription ou le statut mutationnel de la population de patient concernée (20). Cela est notamment la conséquence de critères d'inclusion et de non-inclusion stricts mis en place dans les essais cliniques. Une prescription est alors considérée hors AMM si la ligne de traitement, les molécules associées ou le statut mutationnel du patient ne sont pas ceux prévus dans l'intitulé de l'indication de l'AMM.

Par exemple, l'utilisation du pemetrexed en association au carboplatine est une situation hors AMM puisque le pemetrexed n'est indiqué qu'en association au cisplatine (Annexe 4). Cet exemple montre également que deux anticancéreux de la même classe thérapeutique (agents alkylants dérivés du platine) et ayant le même mécanisme d'action (inhibition de la synthèse de l'ADN) peuvent avoir des indications différentes. Par ailleurs, leurs profils de tolérance sont assez différents : le carboplatine est classiquement mieux toléré, avec une

toxicité rénale, auditive, neurologique et digestive moindres que celle du cisplatine. Ces molécules sont pourtant souvent utilisées en pratique clinique l'une à la place de l'autre en cas de contre-indication, bien qu'il n'existe aucun essai clinique prouvant le bien-fondé de ces prescriptions. Ce constat est d'autant plus vrai lorsque les brevets d'utilisation des molécules sont tombés dans le domaine public, ce qui est le cas dans cet exemple.

Dans le domaine de l'oncologie médicale, il existe également des tumeurs rares, pour lesquelles peu d'essais cliniques sont ouverts et peu de médicaments disposent d'une AMM. Dans ces pathologies, telles que les sarcomes par exemple, seules quelques molécules sont officiellement indiquées alors que des études semblent désigner des alternatives thérapeutiques possibles selon le type histologique du cancer. Le très faible nombre de patients, population cible de ces thérapeutiques, rend difficile l'obtention de résultats permettant de conclure de façon formelle à l'efficacité du traitement et à sa tolérance acceptable.

De plus, depuis 2007, les RBU favorisent l'encadrement des prescriptions hors et la promotion du bon usage des molécules inscrites sur la liste en sus AMM en cancérologie. De façon pratique et plus générale, il est nécessaire que l'opportunité d'une prescription hors AMM ait été évaluée, au cas par cas, dans le cadre de pratiques pluridisciplinaires (réunion de concertation pluridisciplinaires, RCP) et que le prescripteur argumente, dans le dossier du patient, sa prescription en faisant référence aux travaux des sociétés savantes et à la littérature internationale.

1.1.6. Prescriptions hors AMM dans la littérature

Les problématiques autour de la prescription hors AMM sont étudiées depuis les années quatre-vingt-dix (21) à travers le monde (22–26). Les données de prévalence de l'utilisation hors AMM sont estimées à environ 20 % en médecine générale (27) et environ 30 %, voire plus selon les études, en oncologie (21,28). Plusieurs études portant sur l'utilisation hors AMM des chimiothérapies anticancéreuses ont été publiées. Celles-ci concernent un médicament spécifique (29–31), un groupe de produits particulier, une pathologie spécifique (32) ou encore un établissement donné (33). A ce jour, aucun bilan, portant à la fois sur la prévalence (quantitatif) et la nature des prescriptions hors AMM (qualitatif) n'a été fait sur

un périmètre plus large (régional et/ou national). Par ailleurs, une seule revue de la littérature sur la prescription hors AMM est publiée à ce jour (13).

Afin de dresser un état des lieux de la littérature sur les prescriptions hors AMM en cancérologie, nous présenterons ci-dessous les principaux travaux français publiés sur cette thématique.

Une étude menée par l'équipe de I. Debrix de l'hôpital Tenon (Paris) en 2004 (34) a analysé de façon rétrospective 124 prescriptions hors AMM. Les principaux paramètres analysés ont été :

- les données actualisées de la science ; et
- l'existence d'alternatives thérapeutiques ayant une AMM.

Cette analyse a été réalisée par un comité d'experts extérieurs et indépendants.

Dans ce travail, les prescriptions hors AMM ont été réparties en 5 classes :

- Groupe I : prescriptions justifiées scientifiquement sans alternative possible et satisfaisante dans le cadre de l'AMM
- Groupe II : prescriptions justifiées scientifiquement avec une alternative possible et satisfaisante dans le cadre de l'AMM
- Groupe III : prescriptions non justifiées scientifiquement avec une alternative possible satisfaisante dans le cadre de l'AMM
- Groupe IV : prescriptions non justifiées scientifiquement sans alternative possible satisfaisante dans le cadre de l'AMM
- Groupe V : prescriptions n'ayant pas fait l'objet d'un consensus entre experts

Au total, 62 % des prescriptions hors AMM étaient scientifiquement justifiées alors que 26 % ont été classées comme « non justifiées scientifiquement ». Les prescriptions pour lesquelles les experts ont considéré qu'une alternative ayant l'AMM était disponible ont représenté 7 % de l'ensemble des prescriptions hors AMM. Pour les prescriptions classées par les experts dans le groupe IV (18,5 % des prescriptions), le recours à des soins palliatifs a été suggéré par les experts. Néanmoins, ceux-ci ont unanimement reconnu pour ce groupe de prescriptions qu'elles étaient « cliniquement justifiées ».

Quinze prescriptions ont été considérées comme inclassables. Cette absence de consensus a porté essentiellement sur la justification scientifique des prescriptions, certaines étant considérées comme acceptables par certains experts et non acceptables par d'autres.

Les experts ont conclu que les prescriptions hors AMM étaient en grande majorité justifiées cliniquement et/ou scientifiquement et que le bon usage pouvait ainsi être considéré comme respecté.

En 2004, une seconde étude, portant sur onze molécules de chimiothérapies et réalisée sur deux centres référents en cancérologie, a été publiée (35). Ce travail avait pour objectif de confronter les pratiques de prescriptions dans les tumeurs solides aux indications officielles et aux données actualisées de la science. Le taux de conformité strict à l'AMM a été de 67 % avec, dans 73,8 % des cas, une indication reposant sur une étude randomisée de phase III. L'objectif secondaire de ce travail portait sur l'évaluation de l'enjeu économique potentiel; les consommations en médicaments issues de prescriptions se basant sur des études de faible niveau de preuve ont été estimées à environ 5 % du coût total étudié.

Quatre ans après, une étude similaire a été réalisée sur ces deux mêmes centres en confrontant cette fois les pratiques de prescriptions aux Référentiels de Bon Usage (RBU). Après intégration des Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT) aux pratiques, il a été observé un bénéfice en termes de légitimité des prescriptions de certains médicaments anticancéreux d'un point de vue réglementaire. Ces travaux montrent un usage maîtrisé des médicaments onéreux dans le traitement des tumeurs solides au regard des référentiels en vigueur et suggèrent que l'élaboration de RBU via les PTT a permis de justifier une proportion non négligeable de leurs utilisations.

Enfin, en 2005, une étude réalisée aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg (33) a été publiée. Ce travail avait pour but d'évaluer la proportion d'ordonnances hors AMM chez des patients adultes traités par chimiothérapies anticancéreuses au sein de ces hôpitaux. Parmi les 6 168 prescriptions analysées dans ce travail (1 206 patients inclus), seules 415 (6,7 %) comportaient un agent anticancéreux utilisé dans une indication hors AMM.

De manière générale, ces études montrent que la majorité des prescriptions hors AMM sont justifiées cliniquement et/ou par des données de la littérature scientifique.

Nous pouvons ainsi constater des résultats variables sur la prévalence de l'utilisation hors AMM en cancérologie dans les études publiées. Le taux de prescription hors référentiels (hors AMM et hors PTT/RTU) constitue le critère d'évaluation principal du bon usage des médicaments inscrits sur la liste en sus en France. Ce taux s'avère parfois très élevé, comme l'indique l'exemple des prescriptions de Mabthera®(rituximab) et d'Avastin® (bévacizumab) à l'AP-HP en 2011, décrit dans le rapport de l'IGAS d'avril 2012 sur l'évaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des GHS dans les établissements de santé (36):

- La prescription de Mabthera® - rituximab - (10,8 % du total de la dépense de la liste en sus) dans des situations hors référentiels (hors AMM et hors PTT/RTU) a concerné 24,7 % des patients traités par ce produit soit 21,6% de la dépense pour ce produit. Plus de la moitié l'ont été en cancérologie, 26 % d'entre ces derniers pour une maladie de Waldenström. La Direction de la politique médicale de l'établissement semble entériner le fait en indiquant: *« Le rituximab est devenu un standard en hématologie et est largement utilisé par les hématologues notamment en cas de pathologie agressive et d'impasse thérapeutique* ».
- La prescription d'Avastin® - bévacizumab – a représenté 10,1 % du montant de la dépense de médicaments facturables en sus des GHS durant le premier trimestre 2011 à l'AP-HP. La prescription hors référentiel de ce produit a concerné, sur cette période, plus d'un patient sur trois (34 %, soit 30,1 % de la dépense pour ce produit).

Pour autant, le pourcentage de prescriptions jugées non acceptables par les établissements de santé est très limité à la fois en nombre de patients et en pourcentage des dépenses.

Aucune étude n'a, à ce jour, été menée pour évaluer la prescription hors AMM des molécules inscrites sur la liste en sus sur le plan national. A ce jour, sur le plan national, il apparait difficile d'établir une liste des situations hors AMM récurrentes et justifiées qui pourrait obtenir à terme une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU, ex-PTT) pour encadrer leur utilisation.

1.2. Suivi des prescriptions hors AMM : Modalités françaises

1.2.1. Politique de santé, financement des hôpitaux

1.2.1.1. Tarification à l'activité : la T2A

Jusqu'en 1984, les établissements publics et privés à but non lucratif étaient financés par des prix de journée. Ce modèle fortement inflationniste ne correspondait à aucun critère pertinent dans la prise en charge des patients, les structures étant incitées à les garder plus longtemps que nécessaire. A partir de 1984, les prix de journée ont été remplacés par une dotation globale (37), qui reconduisait quasi mécaniquement les budgets année après année, sans tenir compte de l'évolution de l'activité. Certes, ce système permettait de maîtriser l'enveloppe de dépenses, mais il présentait des inconvénients majeurs : immobilisme et absence d'adaptation des activités hospitalières aux besoins de santé sur le territoire (38). Dès cette époque a cependant été mis en place le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), outil de mesure de l'activité médicale et économique des établissements.

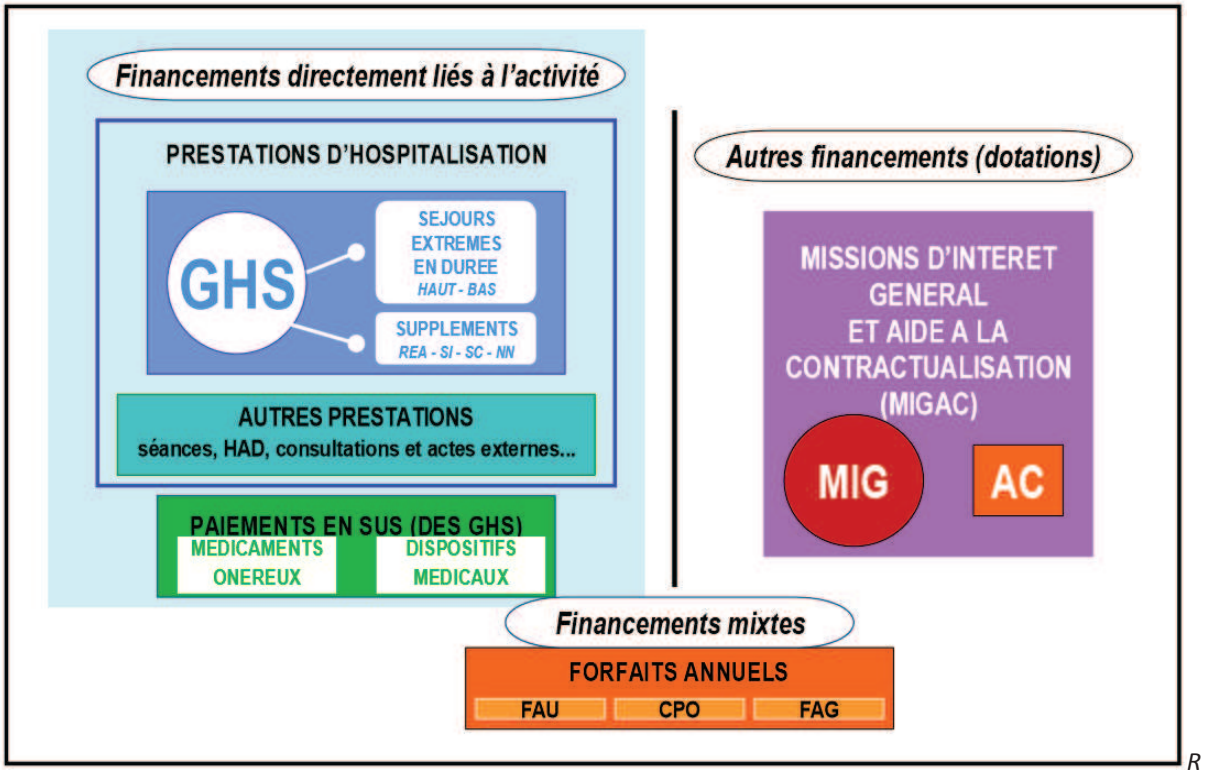
Sur la base du PMSI et pour pallier les défauts des systèmes antérieurs, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004 (LFSS, loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003, articles 22 à 34) (39) a introduit la tarification à l'activité (T2A). La France a ainsi rejoint une majorité de pays occidentaux qui, tout en appliquant des modèles variables, ont adopté le principe de tarifs, correspondant chacun à un paiement forfaitaire par type de séjour donné. Trois effets principaux étaient attendus de la réforme : transparence, équité d'accès aux soins et efficience des structures. La tarification à l'activité (T2A) a été déployée progressivement à partir de 2004 dans les établissements publics et privés à but non lucratif et dès 2005 dans les établissements privés à but lucratif.

Avec la T2A, les ressources sont calculées à partir d'une estimation d'activités et de recettes : le niveau d'activités génère des recettes qui autorisent l'engagement de dépenses transformées en moyens, qui permettent la réalisation d'un certain niveau d'activités, qui génère les recettes etc.

Depuis la mise en œuvre effective de la T2A, les modalités d'allocation de ressources s'articulent en 5 grandes catégories (Figure 1) : le paiement au séjour (GHS et certaines

autres prestations de soins), le paiement en sus des GHS de produits de santé (certains médicaments et dispositifs médicaux), l'attribution de forfaits annuels (pour les services d'urgences par exemple), les missions d'intérêt général (MIG) et d'aide à la contractualisation (AC).

En 2012, les financements à base de tarifs (GHS et suppléments pour certains services) ont représenté 75 % de l'activité de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO), c'est-à-dire 41,5 milliards d'euros sur les 55,3 milliards d'euros alloués à la santé (40). Les prestations ne faisant pas l'objet d'un tarif (médicaments onéreux, dispositifs médicaux implantables, activités des services d'urgences, de coordination des greffes et des prélèvements d'organes), ont représenté 10 % du budget de la T2A soit un total de 5,3 milliards en 2012. Enfin, les dépenses liées aux missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC) se sont élevées à 8,5 milliards en 2012, soit 15 % du champ de la T2A.



REA : réanimation ; SI : soins intensifs ; SC : surveillance continue ; NN : néonatologie ; FAU : forfait annuel « urgences » ; CPO : coordination des prélèvements d'organes ; FAG : forfait annuel greffes

Figure 1 : Modalités d'allocation de ressources dans le système de tarification à l'activité (T2A)

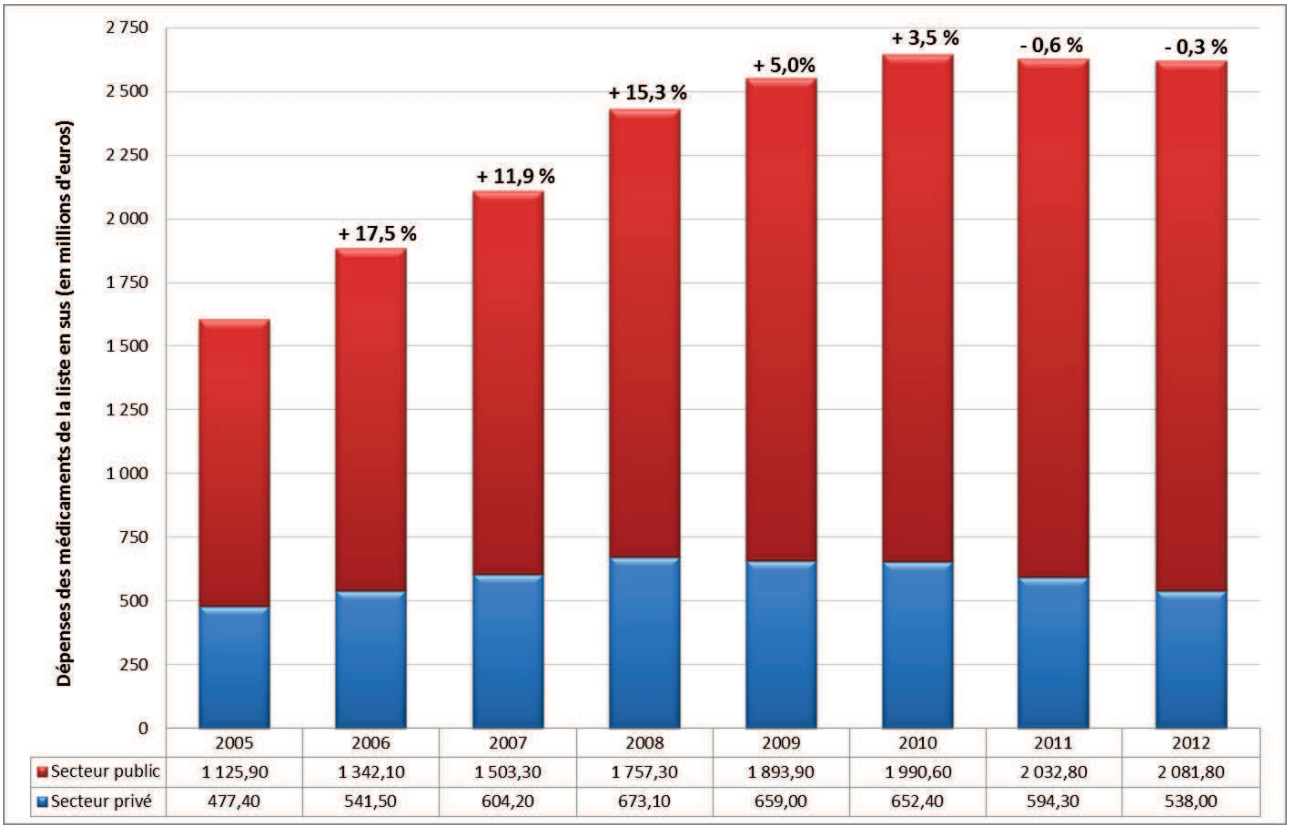
1.2.1.2. Liste en sus de la T2A

Le principe de « tarif tout compris » lié à la construction du GHS implique que, dans la grande majorité des cas, les médicaments et dispositifs médicaux prescrits au cours d'une hospitalisation sont intégrés dans ces tarifs, de la même manière que l'ensemble des autres charges liées à la prise en charge du patient. Cependant, afin de garantir à l'ensemble des patients un égal accès aux soins et de faciliter la diffusion de l'innovation, un certain nombre de produits de santé particulièrement onéreux (médicaments et dispositifs médicaux) font l'objet d'une prise en charge, à part, en sus des tarifs des prestations d'hospitalisation. La liste des médicaments facturables en sus des GHS (Annexe 1) est diffusée et mise à jour régulièrement par arrêté du Ministère en charge de la Santé, sur la base d'une recommandation du Conseil de l'hospitalisation, dans l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale (2). Toute inscription sur (ou radiation de) la liste en sus d'une spécialité pharmaceutique donne lieu à la publication au Journal Officiel d'un arrêté pris après recommandation du conseil d'hospitalisation et consultation des fédérations représentatives des établissements de santé publics et privés. Les tarifs de responsabilité (avis de prix) de ces spécialités pharmaceutiques sont fixés par le comité économique des Produits de Santé (CEPS).

Les conditions de financement des budgets hospitaliers en général et particulièrement celles de certains traitements onéreux dont les chimiothérapies anticancéreuses étaient considérées, avant la mise en œuvre de la T2A, comme inadéquates au plan de l'optimisation des dépenses publiques et inégalitaires entre les établissements de santé. En effet, cette situation ne permettait pas d'assurer le financement de médicaments ou autres produits de santé très coûteux et d'en garantir l'accès à tous les patients, quels que soient le lieu et le statut de l'établissement les prenant en charge (dotation globale fixe). Lors de la mise en place de la réforme du financement des établissements de santé pour les activités MCO, il est en effet apparu nécessaire de financer, de manière séparée et selon des modalités propres, certains de ces médicaments et dispositifs médicaux coûteux dans la mesure où leur prise en charge financière ne pouvait pas être correctement prise en compte par la T2A.

Le dispositif spécifique de « liste en sus » mis en place par la LFSS pour 2004 a permis que les produits inscrits sur cette liste soient pris en charge à 100 % par les régimes obligatoires d'assurance maladie, sous réserve de leur bon usage (36).

L'augmentation des coûts de financement de ce dispositif a été extrêmement importante pendant les premières années de mise en route (Figure 2) et a conduit à la mise en œuvre de mesures de régulation à partir de 2009 dont l'effet a été notable (loi Hôpital Patient Santé Territoire, HPST, du 21 juillet 2009 (41)). Pour autant, la difficulté de concilier les enjeux sanitaires et financiers persiste dans la mesure où la croissance de ce poste de financement reste supérieure à celle de l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) pour les établissements ayant une activité MCO.

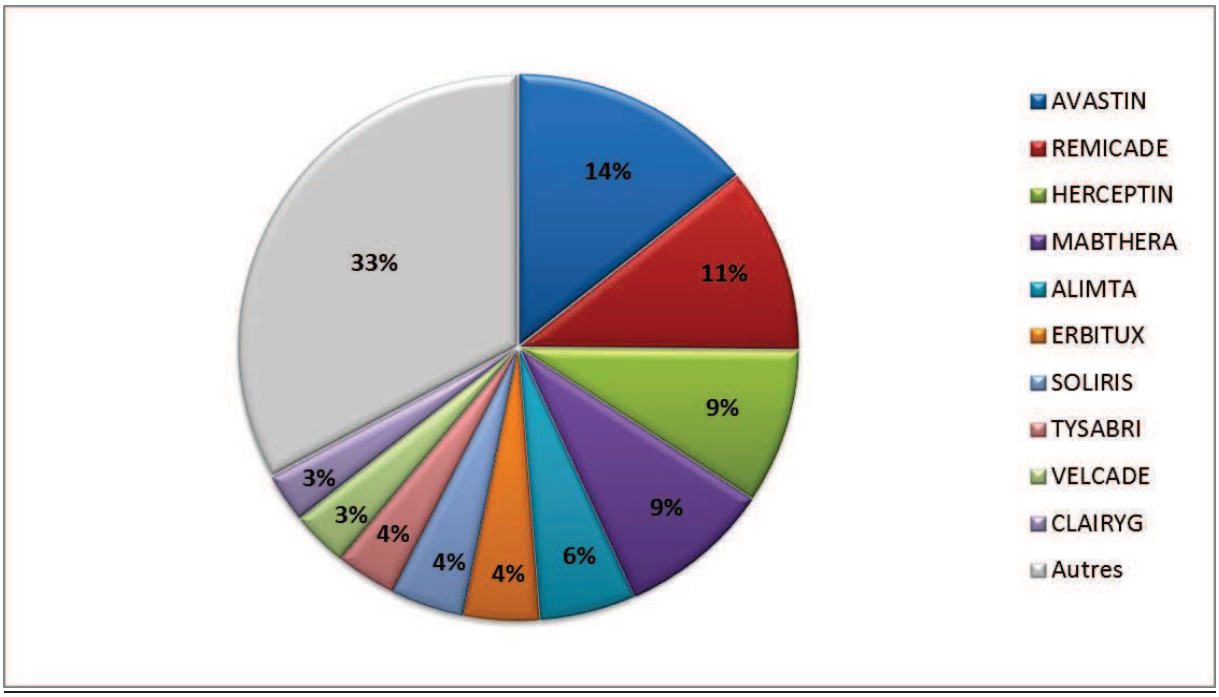


	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Secteur public	1 125,90	1 342,10	1 503,30	1 757,30	1 893,90	1 990,60	2 032,80	2 081,80
Secteur privé	477,40	541,50	604,20	673,10	659,00	652,40	594,30	538,00

Figure 2 : Evolution des dépenses (en millions d'euros) des médicaments de la liste en sus le plan national (secteurs privé et public)[2]

[2] Données ATIH issues du rapport de la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale (juin 2013)

Les médicaments onéreux principalement concernés sont : les médicaments anticancéreux (Figure 3), les facteurs de coagulation, les médicaments orphelins, certains antifongiques «coûteux» et d'autres médicaments dérivés du plasma. Il est à noter que les listes hors T2A sont communes pour les deux secteurs d'hospitalisation public et privé alors qu'il existait auparavant une différence de traitement entre les deux secteurs. L'accès aux thérapies innovantes pour tous les patients, sur l'ensemble du territoire, reste ainsi une priorité de la politique de santé française malgré un contexte budgétaire contraint.



Médicament	Dépenses 2013 (€)	
AVASTIN	384 916 185	14,2%
REMICADE	297 365 633	11,0%
HERCEPTIN	248 832 106	9,2%
MABTHERA	242 430 571	8,9%
ALIMTA	150 094 187	5,5%
ERBITUX	119 232 080	4,4%
SOLIRIS	115 526 021	4,3%
TYSABRI	95 681 378	3,5%
VELCADE	88 987 234	3,3%
CLAIRYG	77 209 461	2,8%
Autres	892 881 729	32,9%
Total liste en sus 2013 (médicaments)	2 713 156 585	67,1%

Figure 3 : Dix premiers médicaments en valeur de la liste en sus en 2013 sur le plan national (secteurs privé et public confondus)

Les dépenses de la liste en sus en médicaments (hors dispositifs médicaux), d'un peu plus de 2,7 Md€ en 2013, sont dominées par les biothérapies anticancéreuses, aux premiers rangs desquels figurent le bévacizumab (AVASTIN®), le rituximab (MABTHERA®), le trastuzumab (HERCEPTIN®), le pemetrexed (ALIMTA®), le cetuximab (ERBITUX®) ou encore le panitumumab (VECTIBIX®). Il est intéressant d'observer que deux tiers des dépenses de la liste en sus (hors dispositifs médicaux) sont dues à la seule utilisation de 10 molécules (Figure 3).

1.2.2. OMéDIT

1.2.2.1. Présentation et missions

Les Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMéDIT) sont des structures régionales d'appui, d'évaluation et d'expertise scientifique, placées auprès des Agences Régionales de Santé (ARS), dont les missions initiales sont décrites dans la circulaire du 19 janvier 2006 (42). Ces missions s'articulent autour de deux axes principaux :

- Promotion du bon usage, expertise et appui aux professionnels, aux établissements de santé d'une part et aux ARS d'autre part ; et
- Observation, suivi et analyse des pratiques de prescriptions.

Les missions des OMéDIT se sont largement étendues depuis la mise en place des ARS (remplaçant les Agence Régionales d'Hospitalisation, ARH) en avril 2010 suite à la loi HPST (41) avec, dans leur champ d'action, l'ensemble des établissements du secteur sanitaire signataires ou non d'un contrat de bon usage (CBU), les établissements du secteur médico-social et les professionnels de santé libéraux. Enfin, les missions des OMéDIT sont aujourd'hui étendues à l'ensemble des produits de santé (remboursés en sus des GHS ou non) utilisés à l'hôpital et en ville. Elles sont aussi largement orientées sur la qualité et la sécurité de la prise en charge du patient tout au long de son parcours de soins. Les travaux des OMéDIT doivent permettre d'animer une politique coordonnée de bon usage des

produits de santé et de bonnes pratiques en matière de qualité, de sécurité et d'efficience dans l'ensemble de ces secteurs de soins.

D'une manière plus exhaustive, les missions des OMéDIT peuvent être divisées en 3 sections principales :

- Observation :

L'OMéDIT réunit les données exhaustives relatives à la prescription dans les établissements de santé de sa région des médicaments et des dispositifs médicaux de la liste hors GHS.

- Suivi et analyse des pratiques de prescription des spécialités inscrites sur la liste en sus :

L'OMéDIT analyse les résultats au niveau régional, et le cas échéant par établissement, produit par produit, en prenant en compte les autres données disponibles au niveau national ou régional. Ces données doivent ensuite être confrontées aux référentiels nationaux de bon usage de l'Institut National du Cancer (INCa), de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'ANSM. Enfin, l'OMéDIT donne un éclairage scientifique sur les pratiques de prescription observées au niveau régional, et sur la justification éventuelle des évolutions observées.

- Expertise et appui, organisation d'échanges réguliers :

L'observatoire a pour mission de signaler sans délai à l'ARS dont il relève tout établissement de santé qui ne respecte pas de manière manifeste, pour un ou plusieurs produits de la liste visée à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale, les règles de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux. Celui-ci doit également répondre dans les meilleurs délais à toute demande d'expertise formulée par l'ARS sur le respect des engagements souscrits au sein du contrat de bon usage (CBU). L'OMéDIT, dans un souci d'amélioration continue et de promotion du bon usage des produits de santé, doit effectuer des retours d'informations auprès des établissements relevant de sa zone géographique sur les actions mises en place en région, notamment sur les données liées au CBU.

La promotion du bon usage reste une des missions principales de ces structures. Ainsi, elles assurent une diffusion, par des actions d'informations diverses, de l'ensemble des données des OMéDIT et des informations validées nationalement (AMM et leurs évolutions, avis de la

commission de transparence, rapport public d'évaluation, protocole thérapeutique temporaire, recommandations temporaires d'utilisation, modification de la liste en sus etc).

Les OMéDIT, acteurs de terrain, ont également pour mission de répondre, à partir des données disponibles, le cas échéant, complétées d'enquêtes simples, à des questions précises sur des problématiques de santé publique et/ou d'impact budgétaire, émanant des ARS de la région ou encore des services ministériels ou autres organismes compétents.

L'OMéDIT de Haute-Normandie a été créé en septembre 2006 auprès de l'ARH avant d'être placé en avril 2010 auprès de l'ARS de Haute-Normandie. La région Haute-Normandie compte 40 établissements ayant une activité MCO (dont un centre de dialyse et 8 structures d'hospitalisation à domicile, HAD) soumis au CBU. Le champ d'action de l'OMéDIT s'est élargi au fil des ans et comprend aujourd'hui des établissements n'ayant pas d'activité MCO tels que les établissements psychiatriques, ou encore les structures de Soins de Suite et de Réadaptations (SSR).

1.2.2.2. Contrat de Bon Usage

1.2.2.2.1. Présentation

Les missions réglementaires, à mettre en place par les OMéDIT, relatives au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale (2) ont été définies par les décrets n° 2005-1023 du 24 août 2005 (43), puis n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 (44) et récemment mises à jour par le décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 (45).

Le contrat de bon usage (CBU) des médicaments, des produits et prestations a pour objectifs d'améliorer et de sécuriser, au sein d'un établissement de santé, le circuit du médicament, produits et prestations mentionnés à l'article L.162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale (2) et de garantir leur bon usage. Le CBU est conclu pour une durée de 5 ans (durée de 3 à 5 ans avant la parution du décret n°2013-870 du 27 septembre 2013), entre l'ARS, l'Assurance maladie et l'établissement de santé, après avis de la Commission Médicale d'Etablissement

(CME) et de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS).

Le CBU s'inscrit dans la réforme de la T2A et concerne l'ensemble des établissements effectuant des activités MCO. Celui-ci s'articule autour d'objectifs qualitatifs et quantitatifs assortis d'indicateurs de suivi (46,47) nationaux (communs à tous) et régionaux (variables d'une région à l'autre).

Il poursuit deux objectifs principaux :

- engager les établissements de santé dans une démarche qui favorise le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux dans la perspective d'une amélioration continue, tant de la qualité que de la sécurité des soins ; et
- garantir le bien fondé des prescriptions des spécialités pharmaceutiques et des dispositifs médicaux implantables facturables en sus des prestations d'hospitalisation.

Par ce contrat, l'établissement de santé s'engage avec les autorités de tutelle à mettre en œuvre un programme d'actions qui comprend notamment :

- le bon usage des produits de santé ;
- la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient ;
- l'informatisation du processus de prise en charge médicamenteuse du patient ;
- le développement des pratiques pluridisciplinaires ou en réseau ;
- des engagements spécifiques pour le bon usage des produits de la liste en sus ; et
- le respect, pour les produits mentionnés à l'article L.162-22-7, de la conformité de leur utilisation, de leur bon usage.

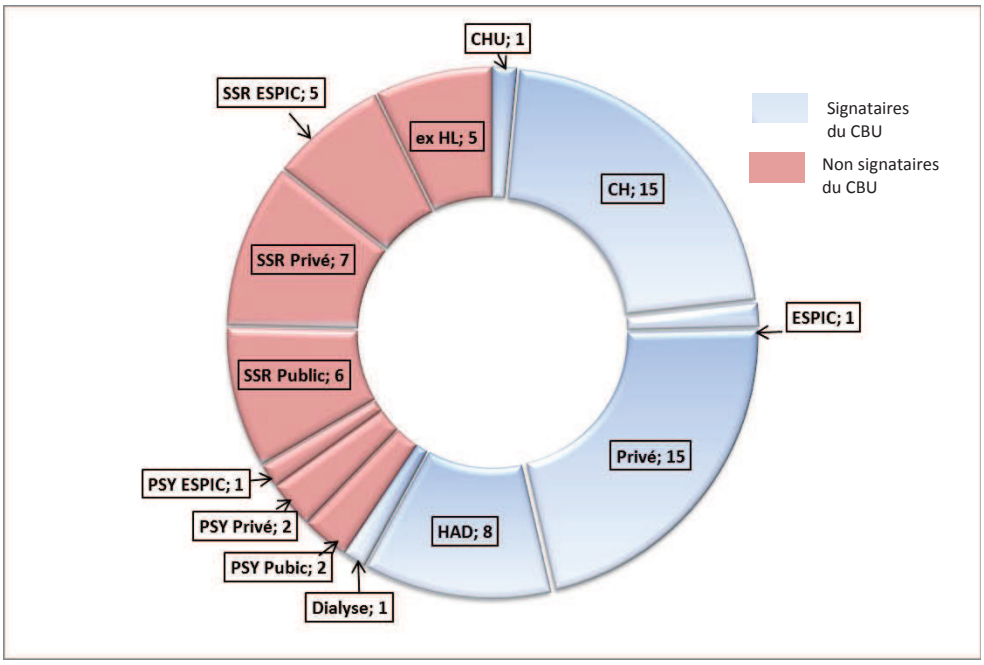
Le CBU comporte un calendrier d'exécution (48). Il mentionne les objectifs cibles et intermédiaires, en termes quantitatifs et qualitatifs, définis entre l'ARS et l'établissement, ainsi que les indicateurs de suivi et de résultats nécessaires à son évaluation périodique annuelle.

Chaque année, les établissements rendent un rapport d'étape (48) puis, au terme du contrat, un rapport final. L'ARS, en lien avec l'OMéDIT, organise et analyse ces rapports au regard du contrat initial établi. En contrepartie du respect des engagements souscrits par l'établissement dans le cadre de ce contrat, le remboursement intégral des médicaments et des dispositifs médicaux implantables remboursables en sus des prestations d'hospitalisation est garanti à l'établissement. Le respect des engagements souscrits par l'établissement est apprécié au regard des rapports annuels et du rapport final, et le cas échéant, des contrôles sur pièces et sur place sont effectués. En cas de non-respect de ces engagements par l'établissement, le taux de remboursement pour l'année suivante peut être réduit et fixé entre 70 % et 100 %.

Les OMéDIT exercent de façon indépendante, et pour le compte des ARS, le suivi et l'analyse des informations se rapportant aux médicaments et aux dispositifs médicaux transmises par les établissements de santé.

Pour résumer, le CBU vise d'une part à inciter les établissements de santé à s'engager dans une démarche d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, et d'autre part à garantir la pertinence des prescriptions des produits concernés.

Pour la région Haute-Normandie, deux CBU ont été signés (2006-2009, 2010-2013) entre les établissements, l'ARS et l'Assurance Maladie. Le dernier contrat pour la période 2014-2018 (refondé par le décret du 27 septembre 2013) a été contractualisé de manière tripartite avec l'ensemble des 40 établissements de la région ayant des activités MCO (Figure 4). Par ailleurs, particularité régionale, ce contrat de bon usage 2014-2018 a également été proposé aux établissements hors activités MCO de la région (SSR, établissements psychiatriques) n'ayant jamais contractualisé de CBU auparavant (Figure 4).



HL : Hôpitaux Locaux, CH : Centre Hospitalier, CHU : Centre Hospitalier Universitaire, PSY : établissement psychiatrique

Figure 4 : Ensemble des 66 établissements de santé en région Haute-Normandie : répartition en fonction de leur type

1.2.2.2.2. Spécificité des produits inscrits sur la liste en sus

Le décret CBU du 24 août 2005 (43) a signé le point de départ de la mise en place de la maîtrise médicalisée. En effet, l'introduction des CBU a marqué le début de la prise en charge des problématiques de bon usage du médicament, d'efficience de la prise en charge et de maîtrise des dépenses en spécialités pharmaceutiques.

L'un des engagements principaux des établissements dans le CBU est le respect, pour les produits inscrits sur la liste en sus (mentionnés à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale (2)), de la conformité de leur utilisation à l'une des conditions suivantes tel que décrit dans le décret CBU du 27 septembre 2013 (46)(44):

- *« pour les spécialités pharmaceutiques, aux indications de l'autorisation de mise sur le marché, sous réserve des restrictions de prise en charge apportées, le cas échéant, par l'arrêté d'inscription sur la liste prévue à l'article L. 162-22-7, à une recommandation temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de l'article L. 5121-*

12-1 établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou aux dispositions du 2° du I de l'article L. 5121-12-1 ;

- *pour les produits et prestations, aux conditions de prise en charge prévues par la liste mentionnée à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale ou à un protocole thérapeutique temporaire établi par la Haute Autorité de Santé.*

Lorsqu'un professionnel de santé prescrit une spécialité pharmaceutique dans les conditions prévues au paragraphe 2° du I de l'article L. 5121-12-1 ou « lorsqu'il prescrit un produit ou une prestation en dehors du cadre défini à l'alinéa précédent, il porte au dossier médical du patient 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. »

Ainsi, l'une des missions principales des OMéDIT, dans le cadre du CBU, est de réunir les données exhaustives relatives à la prescription des médicaments et des dispositifs médicaux de la liste hors GHS dans les établissements de santé de sa région. Lorsque l'utilisation des médicaments inscrits sur la liste en sus est justifiée au regard de leur AMM, de protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), de recommandations temporaires d'utilisation (RTU), ou à défaut et par exception, au regard de travaux des sociétés savantes ou de la littérature internationale, le remboursement de ces spécialités sera intégral.

Depuis la mise en place du dispositif de régulation de la liste en sus par la LFSS pour 2009 (49) , lorsque l'établissement ne respecte pas les stipulations du contrat, ce remboursement peut être réduit dans la limite de 30 % de la part prise en charge par l'Assurance Maladie, la différence entre montant remboursable et remboursé étant supportée par l'établissement concerné et ne pouvant être facturée aux patients.

Les OMéDIT sont en charge de l'animation de cette politique de bon usage en région. Le bon usage du médicament répond à deux objectifs complémentaires. D'une part, il doit assurer une prise en charge thérapeutique optimale du patient, en termes d'efficacité et de sécurité, et, d'autre part, prendre en compte une utilisation efficiente des moyens alloués à la santé ; on parle alors de « maitrise médicalisée » de l'utilisation des produits de la liste en sus.

Par ailleurs, la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) indique chaque année la réduction du montant des remboursements des médicaments utilisés par les établissements de soins en cas d'augmentation non justifiée de leurs dépenses annuelles.

De plus, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 (loi n° 2012-1203 du 23 décembre 2013 (50)) a modifié les deux dispositifs qui encadraient jusqu'alors les produits de la liste en sus (CBU et dispositif de régulation de la liste en sus) afin de proposer aux ARS un outil de gestion contractuelle unique plus simple et plus souple à utiliser. Les ARS vont continuer à assurer, comme les années précédentes, le contrôle des pratiques de prescription des produits de la liste en sus au sein des établissements de santé afin de les engager dans une maîtrise médicalisée des dépenses. Ce contrôle se fera désormais sur la base d'indicateurs qualitatifs et quantitatifs proposés au niveau national, inclus dans le calendrier du CBU.

Une cohérence d'ensemble émane de ces différentes évolutions réglementaires. En effet, la réforme T2A, la création des OMéDIT, la loi HPST, la mise en place du CBU et son évolution en 2013, ont établi un socle commun vers l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, d'accès des soins à tous, une meilleure utilisation des ressources et une amélioration de l'efficience de la prise en charge des patients.

1.2.3. Prescriptions hors AMM en France : un suivi renforcé de la liste en sus

1.2.3.1. Accès au remboursement

La majorité des médicaments utilisés en cancérologie, notamment les thérapies ciblées, est inscrite sur la liste des produits pris en charge par l'Assurance Maladie en sus des prestations d'hospitalisation (Annexe 1).

Depuis 2007, l'ANSM, la HAS et l'INCa ont élaboré, dans le domaine de la cancérologie, des Référentiels de Bon Usage (RBU), cadres de prescriptions spécifiques à ces molécules onéreuses (51–61).

Pour chaque molécules de la liste en sus utilisée en cancérologie, les RBU distinguent quatre situations :

- Situations validées par l'AMM des spécialités pharmaceutiques ;

- Situations thérapeutiques temporaires définies par l'ANSM, la HAS ou l'INCa (donnant lieu à des Protocoles Temporaires Thérapeutiques, PTT) ;
- Situations non acceptables du fait d'un rapport bénéfice-risque défavorable sur la base des données disponibles ; et
- Situations avec insuffisance de données (situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance des données de la littérature scientifique – à la date d'élaboration du référentiel -ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament).

Les RBU sont donc des recommandations nationales, validant l'utilisation de médicaments inscrits sur la liste en sus de la T2A, non seulement dans les situations conformes à l'AMM mais également dans des situations thérapeutiques temporaires. Les PTT correspondent, par définition, à des situations hors AMM, mais dont l'utilisation est acceptable au regard de la littérature scientifique. Ces PTT correspondent à des situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque de la prescription du produit a été évalué comme étant favorable, sur la base des données disponibles, en prenant en compte le fait qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant l'AMM dans cette situation (critère clinique) et qu'il n'existe pas de médicament, pris en charge dans le GHS, pouvant être prescrit hors AMM dans cette situation (critère économique).

Les PTT représentent les premières situations cliniques hors AMM validées sur le plan national, puisque l'absence de mise à disposition du traitement dans ces situations peut représenter une perte de chance pour les patients. Ces protocoles, établis pour une durée maximale de 4 ans, se basent sur les données actualisées de la science : cela correspond à une démarche EBM (Evidence Based Medicine).

Les situations non acceptables représentent les situations pour lesquelles toute prescription peut correspondre à une perte de chance pour le patient. L'utilisation d'un médicament dans ce cadre ne peut se justifier (au regard du CBU), le bon usage n'étant pas respecté.

Enfin, les RBU listent également des situations pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament.

La dernière mise à jour de ces RBU date de 2012 mais les données bibliographiques incluses dans ces référentiels n'ont, en revanche, pas été actualisées depuis 2010 (51–61). Les RBU

semblent être amenés à évoluer en profondeur depuis l'apparition d'un nouveau dispositif (62), les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) (63). Il est en effet précisé à l'article 9 du décret CBU du 27 septembre 2013 : *«Les protocoles thérapeutiques temporaires établis pour les spécialités pharmaceutiques en vigueur à la date de publication du présent décret prennent fin au plus tard le 31 décembre 2015. »*

La loi du 29 décembre 2011 *relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé* (11) a introduit la possibilité d'encadrer des utilisations en dehors du cadre de l'AMM par des RTU pour des médicaments bénéficiant déjà d'une AMM en France. Le décret n°2012-742 du 9 mai 2012 (64) *relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques* en précise les conditions d'élaboration par l'ANSM. Les RTU sont à distinguer des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), car les spécialités pharmaceutiques concernées par les RTU bénéficient déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans une autre indication thérapeutique et sont donc d'ores et déjà commercialisées en France. Les prescriptions dans le cadre des RTU pourront donner lieu à remboursement, après avis de la HAS. A ce jour, seuls deux RTU sont mises en place :

- Lioresal® - baclofène depuis le 17/03/2014, dans deux indications : « Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles » et « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que définie par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».
- Roactemra® - tocilizumab- depuis le 07/04/2014, dans le traitement de la maladie de Castleman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8[3].

Aucune spécialité de cancérologie ne fait l'objet de RTU à ce jour.

Une prescription hors RBU est une prescription d'un médicament pris en charge en sus des GHS en dehors du cadre défini par l'AMM ou par un PTT. On parlera de prescriptions hors

[3] HHV-8 : Human Herpes Virus -8

référentiels pour toute prescription hors AMM, hors RBU (c'est-à-dire hors PTT) et hors RTU. Les RBU ont été considérés comme un premier pas vers l'intégration des prescriptions hors AMM dans la pratique de la médecine. Par la création de ces RBU, le système français a été l'un des premiers à reconnaître comme adaptée la prescription de médicaments onéreux et innovants en dehors du cadre de l'AMM (65).

En France, le remboursement de l'utilisation des médicaments inscrits sur la liste hors T2A (défini à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale) est encadré par le CBU et est ainsi conditionné par le bon usage, c'est-à-dire l'utilisation appropriée et justifiée du médicament au regard de l'AMM, d'un PTT ou d'une RTU existante ou à défaut de justifications bibliographiques et/ou cliniques. Ce financement spécifique permet notamment de faciliter l'accès des patients aux innovations thérapeutiques quel que soit leur lieu de prise en charge.

Au regard du CBU et par extension pour l'accès au remboursement, toute situation hors référentiels doit être justifiée sur la base de données cliniques et bibliographiques précises.

Réglementairement, en cas de prescriptions non-conformes aux référentiels et recommandations de la HAS, de l'INCa ou de l'ANSM, constatées par l'ARS, au sein d'un établissement de santé notamment sur la base de l'analyse nationale de l'évolution des prescriptions des produits inscrits sur la liste en sus, l'ARS peut conclure un avenant annuel au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, prenant la forme d'une récupération d'indus.

1.2.3.2. Rôle du pharmacien

Le pharmacien, au sein de son établissement, est le garant du bon usage et de la maîtrise médicalisée de l'utilisation des médicaments inscrits sur la liste en sus. La prescription de ces médicaments doit être nominative et l'indication précise concernée doit être renseignée. Le pharmacien analyse l'ordonnance au regard des AMM, des référentiels nationaux (RBU de l'INCa), ou de référentiels régionaux ou locaux. Les indications hors référentiels sont souvent discutées localement dans le cadre de la COMEDIMS (ou équivalent).

Le pharmacien doit être en mesure de distinguer une prescription hors AMM justifiée d'un mésusage ou d'une erreur, pour débuter une analyse pharmaceutique de qualité. Cela implique une étroite collaboration avec le prescripteur, ainsi qu'un accès rapide à une

documentation fiable et exhaustive des données du patient et des référentiels et recommandations en vigueur. Pour optimiser ses interventions et ainsi son action de promotion du bon usage du médicament, une information médicale de qualité est indispensable (66,67) à sa pratique.

Dans le domaine de la cancérologie (pharmacie oncologique), le pharmacien est de plus en plus impliqué dans la démarche globale de prise en charge du patient. Ses activités croissantes au sein du service de soins (participation aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) (68), implication dans les décisions médicales (69), présence au sein du service de soins) ainsi qu'au sein de la pharmacie à usage intérieur (responsabilité dans la préparation centralisée des chimiothérapies, analyse pharmaceutique des prescriptions, gestion des essais cliniques, des ATU ou encore des RTU) font du pharmacien un acteur central dans la prise en charge du patient en oncologie médicale et hématologie (70–72).

Face à une prescription hors référentiel, le pharmacien se trouve dans une position délicate (73). En effet, celui-ci doit évaluer la pertinence de la prescription au regard des données fournies au dossier du patient justifiant la prescription (données cliniques, données bibliographiques). Il se retrouve alors au cœur de problématiques complexes à la fois médicales et pharmaco-économiques. Avant toute dispensation, celui-ci doit se poser la question du bien-fondé de la prescription au regard des données cliniques du patient et de l'argumentation apportée par le prescripteur (niveau de preuve des références bibliographiques fournies). Le pharmacien ne peut valider une prescription hors référentiels que si le niveau de preuve de l'argumentation fournie est suffisant (travaux de sociétés savantes, publications dans une revue internationale à comité de lecture), ce qui représente un élément délicat à apprécier.

Le pharmacien se trouve au cœur du dispositif de suivi des prescriptions hors T2A et de la validation, au sein de son établissement, des situations hors référentiel acceptées. En effet, d'un point de vue réglementaire, dans le cadre du dispositif spécifique de la liste en sus, l'établissement, à l'échelon local, est incité à mettre en place une procédure d'auto-évaluation fondée sur un dispositif de suivi et d'audit interne des pratiques de prescriptions devant porter notamment sur les produits facturables en sus des GHS.

1.2.3.3. Organisation régionale

Depuis la mise en place du dispositif spécifique de la liste en sus de la T2A, par la LFSS pour 2004 (39), une évaluation collégiale du bon usage des médicaments hors T2A doit être mise en œuvre au niveau régional (ou interrégional). Comme détaillé précédemment, les OMéDIT sont ainsi responsables de l'animation d'une politique coordonnée sur cette thématique de bon usage, d'évaluation des pratiques de prescriptions et de leur évolution.

En Haute-Normandie, le suivi des prescriptions hors référentiels des médicaments de la liste en sus est réalisé chaque année. La remontée des données des établissements se fait via la transmission à l'OMéDIT de fiches de justifications spécifiques (Annexe 2) ou par voie infomatique (fichier excel de recueil de données). Selon les établissements, ces données sont transmises au fur et à mesure ou au moment du rendu du rapport annuel dans le cadre du CBU. Cette remontée d'information concerne l'utilisation des médicaments facturés en sus des GHS pour toute initiation de traitement dans une indication hors AMM ou hors-PTT/RTU. Le bilan régional de ces utilisations et l'évolution des dépenses associées, sont présentés chaque année lors de la réunion régionale de l'OMéDIT.

Les OMéDIT se doivent par ailleurs d'assurer une remontée vers l'INCa, l'ANSM et la HAS d'informations concernant l'innovation (pratiques et stratégies thérapeutiques) et de formuler des propositions coordonnées sur l'évolution des référentiels nationaux.

D'un point de vue normatif, il est rappelé aux OMéDIT et ARS dans la circulaire n° DSS 2014/108 du 9 avril 2014 (3) que l'implication des régions dans la maîtrise médicalisée de la liste en sus est indispensable face à l'importance des dépenses liées à cette liste (4,4 milliards d'euros en 2013, dont 2,8 milliards pour les médicaments et 1,6 milliards pour les DMI) et leur croissance importante en 2013 (+ 12 %).

1.2.3.4. Organisation nationale

Une prescription hors référentiels (hors AMM et hors PTT/RTU) peut correspondre soit à une prescription jugée localement pertinente compte tenu de la situation du malade et des données de la littérature, soit à une prescription jugée non acceptable par les agences nationales. L'analyse de la pertinence des prescriptions au regard de la littérature nécessite

une expertise poussée, notamment pour évaluer la pertinence des niveaux de preuves et critères de jugement mis en avant. Les établissements et les OMéDIT n'ont pas toujours les moyens de disposer de cette expertise au sein de leurs services propres. La reproductibilité inter-établissements ou inter-régions sur le niveau de cette expertise et la méthodologie mise en place n'est à ce jour pas maîtrisée. Un taux similaire de prescriptions hors référentiels entre deux établissements peut parfois signifier deux situations très différentes. Des variations importantes peuvent être observées entre régions, entre établissements et même entre médecins prescripteurs dans un même établissement. Cela rend l'interprétation des résultats d'évaluation et de comparaisons inter-établissement difficiles.

Sur le plan national, le niveau de preuve exigible en ce qui concerne les références de la littérature scientifique admissibles et les critères de jugement clinique à prendre en compte pour étayer toute prescription hors référentiels ne sont pas explicites. Dès lors, le niveau de ressource et de compétence requis dans les ARS et les OMéDIT pour évaluer le bien-fondé de la prescription et les arguments apportés par le prescripteur dans le dossier du patient pour justifier ces prescriptions doit être élevé.

Fort de ce constat, l'appui national apparait nécessaire, notamment en termes d'appui méthodologique car l'interprétation d'un taux élevé de prescription hors référentiel est délicate. Bien que la régulation de la dépense de la liste en sus fasse partie des dix priorités nationales de gestion des risques fixées aux ARS, la mobilisation de ces dernières est inégale selon les régions (en 2013 , 7 régions sur 25 n'avaient pas conduit les actions de suivi demandées (3)).

La circulaire DHOS 2088/240 du 18 juillet 2008 (*relative au dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription des produits facturables en sus des prestations d'hospitalisation*, (74)) prévoyait la mise en place d'un dispositif national d'observation et d'évaluation assurant notamment le suivi qualitatif des données de prescription d'un nombre restreint de produits facturables en sus et poursuivant plusieurs objectifs parmi lesquels :

- Evaluer l'impact de la mise en œuvre des RBU sur les pratiques de prescription ;

- Connaître les conditions réelles d'utilisation des médicaments et dispositifs médicaux ;
- Informer et échanger avec les professionnels de santé sur le bon usage en permettant aux professionnels de confronter leurs propres pratiques à celles de leurs pairs ;
- Détecter le cas échéant des situations thérapeutiques émergentes ; et
- Disposer d'une source d'information pour l'évolution des référentiels de bon usage.

Les principaux critères qui devaient être pris en compte pour retenir les produits ciblés au niveau national étaient les suivants : produits nouveaux avec un impact de santé publique et/ou un impact économique important, forte croissance en volumes et en coût, traçabilité par les établissements de santé, niches potentielles d'économies, existence de référentiels nationaux, écarts importants par rapport aux référentiels, nouvelle inscription sur la liste, et modification récente du rapport bénéfice/risque.

Plus récemment et dans la lignée des actions de contrôles mises en place depuis 2010, la mise en place d'actions sur le plan national s'est précisée. Ainsi, la circulaire DSS 2013/36 du 31 janvier 2013 *(relative à la mise en œuvre de dispositions relatives à la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus* (75)) précise au paragraphe III-2-*3*:

« A compter de 2013, il est proposé de renforcer le soutien de l'échelon national sur la base d'un échange organisé avec les ARS, tout en favorisant le partage des informations entre régions. À cet effet, afin d'améliorer la connaissance, tant au plan national que régional, d'une part, des cas de mésusage de médicaments et/ou de DMI et, d'autre part, des éléments médicaux justifiant les prescriptions hors référentiels tels qu'objectivés lors des contrôles (travaux des sociétés savantes, publications de revues internationales à comité de lecture), il est proposé, s'agissant des médicaments, d'organiser, via le réseau national des OMéDIT qui centralisera les éléments recueillis régionalement (en lien avec le référent GDR de chaque ARS), une remontée de ces données auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), avec communication conjointe à la DSS, à la DGS et la DGOS et au secrétariat général. »

La circulaire précise qu'un appui national sera mis en place : « *En 2013, la DGS, la DSS et la DGOS se rapprocheront de l'ANSM pour discuter de la possibilité de prévoir et d'organiser à compter de 2014 son intervention en soutien aux ARS pour apprécier le bien-fondé des justifications des prescriptions hors référentiels des médicaments de la liste hors T2A identifiées lors des contrôles des établissements de santé. »*

Suite à cette circulaire, une première synthèse des situations hors référentiels avait été organisée par les OMéDIT de huit régions (Haute-Normandie, Ile-de-France, Aquitaine, Bretagne-Pays de Loire, Nord-Pas-de-Calais, Basse-Normandie, Franche-Comté et Centre). Ce bilan effectué en avril 2013, s'était avéré peu concluant du fait de l'absence de méthodologie commune entre les régions dans le recueil des données.

Plus récemment, la circulaire DSS 2014/108 du 9 avril 2014, (*relative à la mise en œuvre, en 2014, des nouvelles dispositions rapprochant la maitrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus et le contrat de bon usage,* (3)) formalise le travail réalisé par les OMéDIT sur l'élaboration d'un fichier de recueil de données national sur l'utilisation hors référentiels des médicaments de la liste en sus en indiquant au paragraphe *« III-3 Remontée au niveau national, à titre d'expérimental, des prescriptions hors référentiels de médicaments anticancéreux par les ARS via le réseau des OMéDIT » :*

« Conformément au point III-2-3 de l'instruction n°36 du 31 janvier 2013, un circuit de remontée des cas de prescription non conforme aux référentiels de bon usage a été mis en place afin d'éclairer les régions sur la gestion de ces cas lors des contrôles annuels et d'améliorer la connaissance au plan national de ces situations en vue de proposer le cas échéant de nouveaux référentiels.

Ce circuit s'appuie sur un fichier commun de recueil de données élaboré par le réseau des OMEDIT. Il s'agit d'une expérimentation, lancée le 1er décembre 2013 jusqu'au 28 février 2014. Ce recueil de 3 mois porte sur 8 molécules anticancéreuses dont 6 relevant de la liste des produits traceurs de l'année 2013 et 2 pour le suivi des indications dans leurs protocoles thérapeutiques temporaires (PTT). Le réseau national des OMEDITS est chargé de centraliser d'ici la fin du 1er trimestre 2014 les éléments recueillis régionalement (en lien avec le référent GDR de chaque ARS) pour assurer une remontée nationale directement à l'INCA. »

Il est précisé dans cette circulaire que les PTT établis pour les spécialités pharmaceutiques, en vigueur à la date de publication du décret n°2013-841 (soit 29 spécialités en 2013), prennent fin au plus tard le 31 décembre 2015 afin, notamment, de laisser le délai nécessaire à l'ANSM pour transformer ces PTT, le cas échéant, en RTU.

L'objectif de notre travail sera en premier lieu de préciser l'organisation pratique de ce recueil national de données et enfin d'analyser les résultats pour la région Haute-Normandie avant de les confronter aux premières données nationales.

Afin de mettre en perspective les problématiques rencontrées dans le modèle français d'accès aux soins et de prise en charge des médicaments onéreux et innovants via le système de la liste en sus, nous nous sommes interrogés sur la manière dont sont gérées les questions suivantes chez nos voisins européens :

- Quelles sont les modalités de suivi des prescriptions hors AMM des anticancéreux ?
- Comment s'organise la prise en charge de l'utilisation hors référentiels des anticancéreux ?

1.3. Prescription hors AMM : perspectives européennes

1.3.1. Données de la littérature

Les anticancéreux ont pour la plupart une AMM européenne. Cela implique une commercialisation dans l'espace européen sous les mêmes conditions d'accès (nature de l'AMM identique d'un pays à l'autre). Ainsi, les prescriptions hors AMM en cancérologie et leurs suivis apparaissent être des problématiques communes à tous les états de l'Union européenne.

Afin de dresser un état des lieux de la littérature sur les prescriptions hors AMM en cancérologie sur la scène européenne, nous présenterons ci-dessous quelques études ayant été réalisées sur un plan national dans différents pays européens.

En 2006, une étude italienne (76) sur la prévalence des prescriptions hors AMM de chimiothérapies anticancéreuses dans 15 centres de lutte contre le cancer a conclu que sur 644 patients inclus et 1053 médicaments prescrits, environ 19 % des prescriptions étaient hors AMM. Les résultats de cette étude indiquent que le non-respect des conditions de prescription d'un médicament (ligne de traitement dans 20 % des cas et stade de la maladie 20 % des cas également) et le contexte d'une maladie rare (13,6 % des cas) sont les causes de prescriptions hors AMM majoritairement retrouvées. Par ailleurs, les auteurs de cet article indiquent que près de 46 % des cas concernaient des prescriptions de médicaments dans une localisation non prévue par l'AMM, prescriptions pour lesquelles de nombreuses références scientifiques justifiaient de telles utilisations.

Plus récemment, une étude (77) a étudié la prévalence de l'utilisation hors AMM des anticancéreux dans les centres de lutte contre le cancer en Suisse. Au total, sur une période de trois mois, 985 patients recevant 1 737 anticancéreux ont été inclus. Il apparait que 32,4 % des patients inclus ont reçu au moins un médicament dans une indication hors AMM, correspondant à 27,2 % des anticancéreux administrés. Tout comme l'étude italienne, cette étude suisse s'est intéressée aux causes de prescriptions hors AMM. Dans 15,7 % des cas, les prescriptions concernaient des localisations non prévues par l'AMM et dans 10 % des cas, celles-ci concernaient des modalités de traitement non respectées (voie d'administration, protocole associé, dose initiale). Dans cette étude, la conformité des prescriptions hors AMM au regard des recommandations européennes en vigueur (ESMO, European Society for

Medical Oncology) a été respectée. Seules 6,7 % des prescriptions hors AMM n'étaient pas conformes aux recommandations de l'ESMO. Ce taux était plus élevé pour le cas particulier du bevacizumab (29,6 %) du fait de ses utilisations dans le cancer de l'ovaire avancé, après la seconde ligne de traitement, et le cancer du sein avancé après la première ligne de traitement.

Les données de cette étude mettent en exergue l'utilisation importante des anticancéreux dans des situations certes hors AMM (un tiers des patients) mais pour la plupart conformes aux recommandations européennes de l'ESMO. Cela suggère que l'utilisation hors AMM des nouveaux anticancéreux serait d'avantage un problème réglementaire que purement d'efficacité clinique.

A ce titre, l'ESMO souligne, dans un éditorial de 2007 (78), la fréquence importante, de 50 % ou plus (21,28,79), de l'utilisation des anticancéreux dans des situations hors AMM, révélant un paradoxe : les sociétés savantes émettent souvent des recommandations pour la pratique clinique relevant d'usage hors AMM des anticancéreux alors qu'en théorie, le schéma devrait être inverse : les agences de régulation devraient accorder des AMM plus larges aux anticancéreux et les sociétés savantes émettant des recommandations de pratique clinique devraient sélectionner les choix thérapeutiques les plus pertinents. Ainsi, à l'heure actuelle en Europe, un double circuit se met alors en place : d'une part le circuit officiel d'enregistrement et d'approbation des médicaments via l'AMM et d'autre part le circuit des recommandations de pratiques cliniques et la littérature scientifique qui, sur la base de l'EBM, valide parfois des utilisations hors AMM.

1.3.2. Modalités de financement des anticancéreux et accès au remboursement

Bien que les demandes d'AMM pour les anticancéreux soient désormais obligatoirement des demandes d'AMM européennes, les modalités de financement de ces médicaments souvent onéreux restent à l'appréciation de chaque Etat membre. La croissance très forte des dépenses consacrées aux traitements les plus coûteux, notamment aux traitements anticancéreux, est une préoccupation dans tous les pays européens (80).

Concernant la fixation des prix des thérapies innovantes en France, une disposition prévoit un alignement des prix, dits « prix européens », avec l'Angleterre, l'Allemagne, l'Espagne et l'Italie pour les médicaments auxquels la commission de la transparence de la HAS a attribué un niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau I, II ou III, voire IV (81).

Les éléments retenus dans différents pays pour juger l'innovation et la manière dont celle-ci est prise en compte dans les décisions de prise en charge varient (82). Les critères pris en compte sont, au final, souvent similaires : efficacité (*efficacy*), effets indésirables/tolérance (*safety*), utilité (*effectiveness*), confort d'administration, données de morbi-mortalité, de qualité de vie et population cible.

Le cas anglais peut être souligné puisqu'à ce jour au sein de l'UE, c'est le seul pays à conduire une évaluation basée sur la « *clinical effectiveness* » et la « *cost-effectiveness* » dans la prise de décision d'accès au remboursement ou non des médicaments innovants. L'évaluation britannique menée par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) repose désormais sur des critères médico-économiques, les bénéfices apportés par le médicament étant mis en balance avec leur coût pour le système de santé.

Compte tenu de l'importance des dépenses occasionnées par le dispositif de la liste en sus et de la nécessité d'en garantir l'équité d'accès, les pouvoirs publics français ont cherché à rationaliser le recours à ces produits. Cette rationalisation appelée en France, « maîtrise médicalisée », répond aux préoccupations exprimées par de nombreux professionnels dans différents pays (83). Un dispositif spécifique de financement pour ces médicaments a d'ailleurs été mis en place dans plusieurs pays européens, notamment en Allemagne (84) , en Angleterre (Cancer Drugs Fund, (85)) , au Danemark ou aux Pays-Bas.

Par ailleurs, pour les médicaments particulièrement coûteux, des accords de partage de risque (« risk sharing ») entre pouvoirs publics payeurs et entreprises pharmaceutiques sont parfois développés (80,86,87). Ce type d'accord est destiné à limiter l'impact du financement d'un médicament sur le budget du financeur soit du fait de l'incertitude relative à la valeur réelle du médicament, soit pour tenir compte des contraintes budgétaires du financeur. Ce type de financement n'est pas organisé en France mais existe en Angleterre, en Italie, ou encore aux Etats-Unis, au Canada et en Australie si l'on considère l'ensemble de la scène

internationale. Différents types de dispositions existent pour financer l'innovation dans les nombreux pays dont le financement hospitalier est fondé sur l'activité. La plupart ont mis en place un système de paiement en sus, tel que celui de la France (Allemagne, Angeterre, Pays-Bas ou encore Danemark) quand d'autres ont fait le choix d'intégrer l'ensemble des coûts dans le GHS en ajustant leurs tarifs. La littérature actuelle ne permet pas de conclure à une supériorité d'un choix par rapport à un autre (88).

Un rapport suédois de 2009 (89) souligne les importantes variations de consommations en anticancéreux au sein des Etats membres de l'Union européenne et place l'Autriche, la Suisse et la France en tête des pays de l'UE en termes d'accès aux traitements anticancéreux.

La France demeure l'un des pays où la dépense de médicaments anticancéreux est la plus importante en Europe et où les médicaments les plus récents sont le plus couramment utilisés (36,90).

Après avoir exposé ces différents points de contexte, il apparait que la prescription hors AMM en cancérologie constitue un enjeu à la fois pour les patients, les prescripteurs, les établissements de soins mais également plus globalement pour les pouvoirs publics et le système de santé dans son ensemble.

Les données émanant de la littérature présentée dans ce travail montrent que les origines, facteurs explicatifs et problèmes soulevés par la prescription hors AMM sont nombreux et variés. Elles mettent en évidence la complexité des situations et les rôles que peuvent jouer chacun des acteurs (pharmaciens, médecins, entreprises pharmaceutiques et autorités sanitaires) dans la promotion du bon usage du médicament et ainsi plus généralement dans l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Quelle est la prévalence de ces pratiques en oncologie médicale et hématologie ?

Dans quels cas ces pratiques de prescriptions sont-elles mises en œuvre ? Comment sont-elles justifiées ?

Quel est le rôle du pharmacien dans l'analyse et la validation de ces prescriptions ?

L'objectif de notre travail sera en premier lieu de préciser l'organisation du recueil de données sur la prescription hors référentiels, sur le plan régional puis national, de six biothérapies utilisées en cancérologie en milieu hospitalier et d'analyser ces prescriptions médicamenteuses afin d'en évaluer la fréquence et les causes.

En second lieu, nous détaillerons la méthode utilisée pour l'élaboration et la diffusion d'un questionnaire à l'échelle européenne à destination de pharmaciens exerçant dans le domaine de la cancérologie. Nous comparerons ainsi les pratiques d'analyse pharmaceutique entre les pays ainsi que les modalités de validation, d'analyse et de suivi des prescriptions hors AMM et les problématiques autour de l'accès au remboursement.

2. MATERIELS ET METHODE

2.1. Suivi du hors AMM en France

2.1.1. Objectifs du recueil de données national

Les conditions d'utilisation des médicaments de la liste en sus en pratique clinique restent peu connues sur le plan national. Dans le cadre d'une réflexion globale sur le bon usage du médicament ainsi que sur la maîtrise médicalisée des dépenses de santé, le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé a demandé la réalisation d'un travail coordonné de remontée de données nationales sur l'utilisation hors AMM des spécialités inscrites sur la liste en sus. Ainsi, le réseau des OMéDIT[4] (Annexe 3) a mis en place, à titre expérimental, une première remontée de données sur les pratiques de prescriptions en cancérologie de six produits dits « traceurs » (75) à l'impact économique fort.

Les six biothérapies concernées sont les suivantes : bevacizumab (Avastin®), cetuximab (Erbitux®), panitumumab (Vectibix®), pemetrexed (Alimta®), rituximab (Mabthera®) et trastuzumab (Herceptin®). En 2013, ces produits ont représenté 43 % des dépenses de la liste en sus pour seulement 27,8 % en volume de médicaments (nombre d'unités utilisées)[5].

Sur le plan national, le premier objectif de ce travail prospectif est d'évaluer la faisabilité d'une remontée homogène de données, suivant une méthodologie unique, sur les pratiques de prescriptions de la liste en sus et plus spécifiquement sur la nature et la prévalence prescriptions hors référentiels (hors AMM et hors PTT/RTU) de ces médicaments . Pour cela, un dispositif expérimental concernant ces six biothérapies, a été mis en place sur le plan national et organisé en région par les OMéDIT.

L'objectif plus général est d'évaluer le bon usage de ces six biothérapies en cancérologie et de réaliser ainsi une veille sanitaire et un état des lieux des situations cliniques dans lesquelles ces anticancéreux sont prescrits hors référentiels (bilan quantitatif et qualitatif).

---

[4] RESOMEDIT : Réseau des OMéDIT de France rassemblant 24 régions + 1 inter-région (Annexe 3)
[5] Données SNATIH (Système NATional d'Information sur l'Hospitalisation)

Sur le plan régional, l'objectif de ce travail est d'établir un état des lieux de l'utilisation hors AMM de ces six molécules utilisées en cancérologie, de comparer ces utilisations aux recommandations en vigueur et d'analyser les causes de ces prescriptions.

Ce travail répond aux attentes exprimées par les autorités de tutelle dans la circulaire n° DSS 2014/108 du 9 avril 2014 (*relative à la mise en œuvre, en 2014, des nouvelles dispositions rapprochant la maitrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus et le contrat de bon usage,* (3)). Les objectifs de l'organisation d'un *« circuit de remontée des cas de prescriptions non conformes aux référentiels de bon usage »* exprimés dans ce texte sont les suivants :

- *« éclairer les régions sur la gestion de ces cas lors des contrôles annuels »; et*
- *« améliorer la connaissance au plan national de ces situations en vue de proposer le cas échéant de nouveaux référentiels. »*

De plus, ce travail servira d'expérimentation pour un éventuel élargissement de ce type de recueil à l'ensemble des molécules de la liste en sus, comme stipulé dans le décret n° 2013-870 du 27 septembre relatif au CBU (46).

La mutualisation des expériences régionales sur l'évaluation du bon usage des produits de la liste en sus a permis au réseau des OMéDIT d'aboutir à un fichier commun de recueil de données.

2.1.2. Elaboration du fichier de recueil de données

2.1.2.1. Organisation des OMéDIT

Les activités et pratiques des différents OMéDIT se regroupent via la création d'un réseau des OMéDIT appelé RESOMEDIT créé le 16 juin 2014. Au sein de ce réseau s'est créé un groupe de travail spécifique sur la maîtrise médicalisée de la liste en sus (groupe « Hors AMM »). Sa première mission fut la mise en place et l'organisation du projet national et harmonisé de remontée de données sur l'utilisation hors référentiels (hors AMM et hors PTT/RTU) de six biothérapies en cancérologie. Ces données nationales seront ensuite

transmises aux instances nationales compétentes (Direction Générale de l'Offre de Soins, Direction de la Sécurité Sociale, Direction Générale de la Santé, INCa, ANSM, HAS).

Ce groupe de travail regroupe 9 régions (Haute-Normandie, Aquitaine, Bretagne, Pays de Loire, Rhône-Alpes, Ile-de-France, PACA/Corse, Nord-Pas-de-Calais et Centre) dont deux régions pilotes (Haute-Normandie et Aquitaine).

Dans le cadre de ce travail, chaque OMéDIT avait pour mission de réaliser la synthèse des données remontées de l'ensemble des établissements de sa région. Ensuite, le groupe de travail du RESOMEDIT, en collaboration avec l'INCa, devait conduire l'analyse de l'ensemble des données régionales afin d'en tirer un bilan national.

2.1.2.2. Produits concernés

Les établissements de santé ont été sollicités sur les six biothérapies anticancéreuses suivantes :

- Bevacizumab (Avastin®, *Roche*) ;
- Pemetrexed (Alimta®, *Lilly*) ;
- Trastuzumab (Herceptin®, *Roche*) ;
- Rituximab (Mabthera®, *Roche*) dans ses indications de cancérologie uniquement ;
- Cetuximab (Erbitux®, *Merck*) ; et
- Panitumumab (Vectibix®, *Amgen*).

De plus, afin de disposer d'un retour d'information sur l'ensemble des sept PTT existants à ce jour en cancérologie (Tableau I), les données quantitatives sur l'utilisation du raltitrexed (Tomudex®, *AstraZeneca*) et du busulfan (Busilvex®, *Pierre Fabre*) dans leur PTT ont également été demandés aux établissements. En revanche, pour ces deux molécules, les données relatives à leur utilisation hors AMM et hors PTT n'ont pas été demandées.

Aucun médicament utilisé en cancérologie ne dispose de RTU à ce jour. Par conséquent, aucune donnée ne sera recueillie sur ce type de protocole.

Le contenu des AMM des six biothérapies étudiées est rappelé en Annexe 4.

Tableau I : Liste des 7 PTT existants en cancérologie d'après les RBU en vigueur au 1er août 2014

Spécialités	DCI	Localisation du cancer*	Situation clinique (intitulé du PTT)	RBU concerné Date de mise à jour
ALIMTA®	pemetrexed	Péritoine	Mésothéliome péritonéal, maladie orpheline.	Cancers digestifs (54) Mars 2012
ALIMTA®	pemetrexed	Plèvre	Mésothéliome pleural malin non résécable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine.	Cancers bronchiques et mésotheliomes pleuraux malins (53) Mars 2012
BUSILVEX®	busulfan	Hématologie autre	Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie.	Cancers hématologiques (56) Mars 2012
HERCEPTIN®	trastuzumab	Sein	Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire chez des patients non pré-traités par l'association Trastuzumab-Paclitaxel	Cancers du sein (59) Mars2012
HERCEPTIN®	trastuzumab	Sein	Cancers du sein en situation métastatique, en association avec capécitabine après progression sous Trastuzumab associé ou non aux taxanes	Cancers du sein (59) Mars2012
MABTHERA®	rituximab	LNH	Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2ème ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP.	Cancers hématologiques (56) Mars 2012
TOMUDEX®	raltitrexed	Colon/Rectum	Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades ayant une contre-indication ou une intolérance aux fluoropyrimidines.	Cancers digestifs (54) Mars 2012

* selon classification utilisée dans le recueil national - LNH : Lymphome Non Hodgkinien

2.1.2.3. Fichier de recueil utilisé

A la demande du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé (DSS, DGOS) et en lien avec l'INCa et l'ANSM, l'OMéDIT de Haute-Normandie, région pilote du projet, a élaboré le fichier initial du recueil de données pour ces six biothérapies.

Avant la mise en place de ce fichier commun, chaque région réalisait son propre recueil, avec ses modalités propres. Pour plus de cohérence et de lisibilité sur le plan national, ce fichier commun a été créé sur la base de ces expériences préalables menées en régions. Les fichiers de recueil de 8 régions ont été analysés et compilés afin d'aboutir à un fichier unique.

Le fichier de recueil, sous format Excel (Office), se présente en plusieurs volets, dont le contenu sera détaillé (Annexe 5).

- « Méthodologie »
- « Présentation du fichier »
- « Synthèse par molécule »
- « Hors AMM/hors PTT »
- « Rappel AMM »
- « Indications sensibles »
- « Références bibliographiques » (1 volet par molécule)

- Méthodologie (Annexe 5-a)

Le fichier a été créé pour pouvoir être complété directement par les acteurs de terrain, c'est-à-dire les établissements de santé (les pharmaciens dans la plupart des cas) et les OMéDIT. Pour faciliter l'utilisation, le premier volet « Méthodologie » détaille la période, les objectifs et les modalités précises de ce recueil déclaratif. Les modalités de remplissage, par insertion de ligne pour chaque nouvelle situation clinique, sont précisées.

Sont évoquées dans ce volet les règles à suivre pour certains cas particuliers telle que la prescription d'une association de plusieurs molécules hors GHS ciblées par le recueil.

De plus, une information sur l'aide bibliographique intégrée au fichier est apportée dans cette première partie.

- Présentation du Fichier (Annexe 5-b)

Cette deuxième partie explicative correspond au sommaire du fichier de recueil. Il précise également les différentes abréviations utilisées dans le fichier et détaille les différents volets de l'outil à remplir.

- Synthèse par molécule (Annexe 5-c)

Ce volet représente la synthèse quantitative des données recueillies. Chaque établissement doit remplir dans ce volet, pour chacune des 6 molécules, les données suivantes :

- n_1 : nombre de patients traités dans le cadre de l'AMM ;
- n_2 : nombre de patients traités dans le cadre d'un PTT ;
- n_3 : nombre de patients traités dans le cadre d'une RTU (n_3 = 0 pour ces six molécules puisqu'aucune d'entre elles ne fait l'objet d'une RTU mentionnée au 1° du I de l'article L.5121-12-1 du Code de la Santé Publique établie par l'ANSM ou aux dispositions du 2° du I de l'article L.5121-12-1 du Code de la Santé Publique ; et
- n_4 : nombre de patients traités dans le cadre d'une situation hors AMM et hors PTT/RTU. La situation clinique précise de ces patients ainsi que les références bibliographiques sur lesquelles s'appuie la prescription devront être détaillées dans le volet suivant, « Hors AMM /hors PTT » tel que demandé par la réglementation en vigueur sur ce type de prescription (46) : « *Lorsqu'un professionnel de santé prescrit une spécialité pharmaceutique dans les conditions prévues au 2° du I de l'article L. 5121-12-1 ou lorsqu'il prescrit un produit ou une prestation en dehors du cadre défini à l'alinéa précédent, il porte au dossier médical du patient 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.* »

Concernant les deux cas particuliers, raltitrexed (Tomudex®) et busulfan (Busilvex®), seul le nombre de patients traités dans le cadre d'un PTT devait être renseigné.

- Hors AMM/ hors PTT (Annexe 5-d)

Au regard des objectifs (meilleure connaissance des situations hors référentiels et bon usage du médicament), les éléments de recueils pertinents retenus pour chaque prescription hors AMM et hors PTT ont été les suivants :

- Biothérapie concernée ;
- Localisation du cancer par organe (22 localisations, Tableau II);
- Description de la situation clinique ;
- Molécules associées (description du protocole de chimiothérapie) ;
- Type de traitement (adjuvant, néo-adjuvant, induction, consolidation, entretien, métastatique, autre) ;
- Ligne de traitement (1ère ligne, 2ème ligne, > 2ème ligne) ; et
- Justifications bibliographiques

Tableau II: Liste des 22 localisations de cancer retenues dans le fichier national de recueil de données et RBU correspondants

RBU	Carcinomes épider - moïdes de la tête et du coup (60)	Cancers digestifs (54)	Cancers bronchiques (53)	Cancers gynécolo-giques (55)	Cancers urologiques et génitaux de l'homme (58)	Cancers du sein (59)	Tumeurs cérébrales malignes de l'adulte (61)	Cancers pédiatriques (57)	Cancers hématologiques (56)
Localisation (n=22)	Cancers épidermoïdes de la tête et du cou	Colon/ rectum	Poumon	Ovaire	Prostate	Sein	SNC adulte	SNC pédiatrique	Hodgkin
		Foie	Plèvre	Col de l'utérus	Vessie			Leucémie aigüe pédiatrique	LNH
		Pancréas		Utérus				Lymphomes pédiatriques	Leucémie à tricholeucocytes
		Digestif Autre							Waldenström
									Hématologie Autre

Pour assurer la meilleure exhaustivité possible des données, il a été demandé aux établissements de renseigner, pour chaque patient concerné, l'intégralité des items ci-dessus. Pour chaque prescription, il était nécessaire de s'assurer que la situation concernée n'était pas déjà listée dans le tableau avant d'insérer une nouvelle ligne et, le cas échéant, incrémenter directement la colonne "Nombre de patients".

Pour faciliter l'utilisation du fichier, nous avions créé un système de « filtre » par molécules ou situations cliniques ainsi que des liens d'accès rapide vers les références bibliographiques pour chaque molécule (colonne "Références bibliographiques").

Ce volet, partie centrale du fichier, permet le recueil des données qualitatives sur les prescriptions hors référentiels. La nature, la multiplicité et la pertinence des situations concernées ainsi que leurs justifications bibliographiques seront les principaux éléments analysés.

- Rappel AMM (Annexe 5-e)

Dans ce volet, les AMM des 6 biothérapies concernées par le recueil de données, en date du 1er octobre 2013, ont été intégrées au fichier. Un code couleur permet de visualiser plus aisément les molécules associées (en bleu), le stade de la maladie (en rouge) et la ligne de traitement (en vert) concernés par l'AMM.

Toute situation clinique divergente par un ou plusieurs de ces critères était alors considérée comme hors AMM et devait être détaillée dans le volet « Hors AMM/hors PTT ».

- Indications sensibles (Annexe 5-f)

La synthèse des précédents travaux conduits en région sur les prescriptions hors référentiels de la liste en sus a fait émerger des situations cliniques récurrentes et pour lesquelles le recueil de données n'était pas homogène entre les régions. Ainsi, dans ce volet « Indications sensibles », sont listées quatre situations cliniques qui doivent faire l'objet d'une description détaillée dans le volet prévu à cet effet (« Hors AMM/hors PTT ») bien que ces situations

soient parfois très couramment rencontrées en pratique clinique et ainsi considérées, à tort, comme n'étant pas « hors référentiels ».

Ce volet permet de rappeler à l'ensemble des utilisateurs l'importance de connaitre, sur le plan régional et national, le nombre de patients concernés par ces situations fréquentes afin de pouvoir remonter ces informations aux instances nationales (ANSM, INCa, DSS/DGOS) qui sont en capacité de faire évoluer ces pratiques notamment par le système des RTU.

Les indications sensibles listées sont les suivantes :

- Alimta® (pemetrexed) : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) en association avec carboplatine en cas de contre-indication documentée au cisplatine ;

- Avastin® (bevacizumab) : Cancer du sein au-delà de la 1ère ligne métastatique ;

- Mabthera® (rituximab) : Lymphome Non Hodgkinien (LNH) du manteau ;

- Matbtera® (rituximab) : Maladie de Waldenström ; et

- Vectibix® (panitumumab) : Cancer colorectal métastatique associé à la chimiothérapie au-delà de la 2e ligne.

Il est à noter que l'utilisation hors AMM du bevacizumab (Avastin®) dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire ne sera pas incluse dans ce recueil (indication hors cancérologie).

- Références bibliographiques, par molécule (Annexe 5-g)

Lors de la création de ce fichier de recueil, nous avons réalisé une synthèse bibliographique à partir des données bibliographiques connues issues d'un part des RBU, et d'autre part, des recueils de données précédents établis en région par les différents OMéDIT.

Ces données bibliographiques pré-renseignées ont été intégrées afin d'aider les établissements et OMéDIT dans le remplissage du fichier. Ces données avaient également pour vocation à être enrichies par les participants pour aboutir ainsi à une veille bibliographique solide sur le plan national.

Ces références bibliographiques sont classées par molécule et par organe (système de « filtre » dans le fichier). Les articles, au format pdf, peuvent également être intégrés dans le fichier.

2.1.2.4. Patients inclus

Les patients concernés par ce recueil de données ont été l'ensemble des patients inclus dans un protocole (initiation de traitement uniquement) recevant une cure de chimiothérapie contenant au moins l'une des molécules suivantes : bevacizumab, cetuximab, panitumumab, pemetrexed, rituximab, trastuzumab. Par ce système d'inclusion dans l'étude, les données d'incidence de prescription hors AMM de ces 6 biothérapies durant la période de référence de l'étude était attendue.

Les patients inclus dans un PTT pour les molécules busulfan (Busilvex®) et raltitrexed (Tomudex®) devaient également être pris en compte.

Les patients pouvaient être identifiés grâce aux systèmes d'information informatisés, notamment les logiciels de prescription et de préparation des chimiothérapies. Ces systèmes, pour la plupart, permettent au prescripteur ou au pharmacien réalisant l'analyse de la prescription de préciser l'indication thérapeutique et la ligne de traitement concernées par la prescription. Le cas échéant, ces données pouvaient être complétées par un examen du dossier patient (informatisé ou papier selon les établissements).

2.1.2.5. Calendrier

Après validation du fichier par l'INCa et par les autres OMéDIT lors de la réunion des OMéDIT du 26 septembre 2013, le fichier commun de recueil a été diffusé aux établissements de santé.

Le recueil de données s'est fait, au niveau des établissements de santé signataires du CBU (établissements publics et privés) de manière prospective ou rétrospective (selon les établissements) entre le 1er décembre 2013 et le 28 février 2014.

Chaque établissement devait transmettre à l'OMéDIT de sa région l'ensemble des données concernant son établissement avant la fin du mois d'avril 2014.

Chaque OMéDIT avait pour mission de réaliser une synthèse régionale, par molécule, de l'ensemble des données provenant des établissements de santé de sa région.

Cette synthèse régionale devait ensuite être transmise sur une plateforme informatique hébergée pas l'ARS d'Alsace.

La synthèse nationale, réalisée par le groupe de travail « Hors AMM » du RESOMEDIT, devait être transmise à l'INCa à la fin de 1er trimestre tel qu'énoncé dans la circulaire n° 2014/108 du 9 avril 2014, (*relative à la mise en œuvre, en 2014, des nouvelles dispositions rapprochant la maitrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus et le contrat de bon usage,* (3)) : « *Le réseau national des OMéDIT est chargé de centraliser d'ici la fin du 1er trimestre 2014 les éléments recueillis régionalement pour assurer une remontée nationale directement à l'INCa ».*

Notre travail a pour objectif d'analyser la synthèse régionale effectuée par la région Haute-Normandie et comparer ces données aux premières données nationales disponibles.

2.1.3. Méthode d'analyse

Cette étude déclarative a pour objectif la description des conditions d'utilisation de 6 médicaments inscrits sur la liste en sus. Il importe dans ce type d'étude de comprendre le mécanisme de prescription, c'est à dire :

- La décision thérapeutique ;
- Les justifications cliniques d'utilisation ;
- La conformité avec les données actuelles de la science (références bibliographiques) ;
- La conformité ou non au RCP du produit concerné ; et
- L'adéquation avec les recommandations thérapeutiques en vigueur.

L'analyse des données en région sera faite par molécule et par organe (type de cancer). Les données recueillies en région sur l'utilisation hors AMM de ces six biothérapies seront confrontées aux recommandations européennes et américaines en vigueur (NCCN, ESMO).

Sur le plan national, une première synthèse quantitative par molécule a été réalisée mais l'analyse qualitative, par organe, est actuellement en cours. Parallèlement, l'INCa a également été saisi pour participer à l'organisation de l'analyse des données (molécule, indication, molécules associées, stade, ligne, nombre de patients, bibliographie éventuelle).

Les modalités d'administration (voie d'administration, durée de perfusion) n'ont pas été prises en compte dans ce recueil de données, ce qui représente une des limites du travail puisque celles-ci peuvent induire une situation hors AMM (20,72).

Conformément au cahier des charges défini par la circulaire DHOS/E2/DSS/1C/2006/30 du 19 janvier 2006 (42), les missions des OMEDIT se caractérisent notamment *« par leurs expertises techniques et scientifiques pour le suivi et l'analyse des pratiques de prescription* ». En organisant ce travail, les OMéDIT répondent ainsi à l'une de leurs principales missions.

Les prescriptions hors du cadre fixé par l'AMM constituent une pratique dont l'ampleur, la justification et les conséquences sont encore peu connues en cancérologie. Cette première expérience commune sur le plan national constitue également une phase de test pour évaluer la faisabilité d'un tel recueil sur l'ensemble des molécules hors T2A, comme demandé dans le décret n°2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au CBU pour 2014-2018 et précisé dans l'annexe 1 de l'instruction n° 2013-404 du 10 décembre 2013 relative à la mise en œuvre de ce décret (47).

2.1.4. Diffusion

2.1.4.1. <u>En région Haute-Normandie</u>

En région Haute-Normandie, l'OMéDIT a choisi de laisser la possibilité aux établissements de santé de faire le recueil de données soit directement en remplissant le fichier excel présenté ci-dessus soit par l'utilisation de la « fiche de justifications de l'utilisation des médicaments facturés en sus des GHS » (Annexe 2) comme demandé lors des expériences précédentes. Cependant, il a bien été précisé aux établissements que si les fiches, au format papier, étaient utilisées, celles-ci devaient être complétées de telle sorte que l'ensemble des informations demandées dans le fichier excel soient renseignées.

Ce travail de recueil de données sur les prescriptions hors référentiels a été demandé aux 16 établissements ayant une activité de cancérologie dans la région soit :

- 7 établissements publics (1 CHU, 6 CH)
- 8 établissements privés
- 1 ESPIC

2.1.4.2. Au plan national

L'organisation du recueil a été laissée à l'appréciation des régions, avec pour seule contrainte, une synthèse exhaustive des données dans le fichier de recueil commun.

En effet, les OMéDIT de chaque région pouvaient s'organiser comme ils le souhaitaient pour piloter en région ce recueil national (envoi du fichier excel directement aux établissements, envoi de fiches papier, extractions informatisées).

En tout état de cause, le recueil régional devait aboutir au format de recueil unique tel que présenté afin de pouvoir réaliser une synthèse nationale la plus homogène possible.

2.1.5. Evaluation du dispositif

S'agissant d'un dispositif expérimental, les OMéDIT et l'INCa souhaitent disposer, à l'issue de cette expérimentation, d'un retour par les établissements sur :

- l'organisation et faisabilité du suivi ;
- la fiabilité des données recueillies ;
- l'exhaustivité des données et
- des propositions d'améliorations en termes de méthode.

Pour cela, un questionnaire sera diffusé durant le dernier trimestre 2014 à l'ensemble des OMéDIT ayant participé.

2.2. Suivi du hors AMM en Europe

2.2.1. Objectifs de l'enquête européenne

Le premier objectif de notre enquête, destinée à des pharmaciens exerçant leur activité en pharmacie clinique oncologique, est de décrire leur rôle dans la prise en charge des patients atteints de cancer et ainsi de comparer les différentes pratiques européennes.

Le questionnaire vise à détailler la façon dont est développée l'activité de pharmacie clinique et à décrire les modalités d'analyse pharmaceutique.

Le second objectif vise à appréhender les différents systèmes de soins de manière plus globale, en prenant comme exemple la question du suivi des prescriptions hors AMM (accès aux soins, accès au remboursement, existence ou non de recommandations nationales ou encore d'une agence de régulation).

Ainsi, le questionnaire s'intéresse spécifiquement à la problématique des prescriptions hors AMM en cancérologie en décrivant les différentes pratiques européennes en termes de :

- gestion et de suivi des prescriptions hors AMM ;
- accès au remboursement ;
- rôles des instances nationales, agences de régulation ; ou encore
- rôle du pharmacien dans la validation de ces prescriptions.

2.2.2. Elaboration du questionnaire

2.2.2.1. Modalités pratiques

Le questionnaire a été conçu pour être diffusé à des pharmaciens exerçant leur activité en cancérologie, à travers l'Europe. Les pharmaciens français n'ont pas été ciblés par cette enquête puisque l'objectif était de comparer le système français dans lequel nous évoluons aux autres pratiques européennes. Cette enquête a ainsi été élaborée en anglais afin d'être accessible à un maximum de personnes.

Les pays concernés par notre enquête sont les 27 États membres de l'Union Européenne autres que la France : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg,

Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie et Suède.

La durée nécessaire pour répondre au questionnaire était d'environ 15 minutes.

Le support du questionnaire était informatique. En effet, le document créé est un formulaire en ligne (Google Forms) accessible via un lien d'accès rapide.

Ce type de formulaire permet de poser des questions à choix simple, à choix multiples mais également des questions ouvertes (champ de réponse libre). Le support choisi permettait également de créer des réponses conditionnelles ; cette fonctionnalité importante permet d'accéder à des questions différentes en fonction de la réponse choisie (Annexe 6).

2.2.2.2. Thèmes abordés

Le questionnaire élaboré (Annexe 6) aborde 7 thématiques dont le contenu sera détaillé :

- Description de l'établissement ;
- Existence (et description éventuelle) d'une agence nationale en cancérologie ;
- Informatisation des prescriptions ;
- Pharmacie clinique, analyse pharmaceutique ;
- Prescription hors AMM en cancérologie ;
- Hors AMM et remboursement ; et
- Perspectives : évolution de rôle du pharmacien en cancérologie.

- Description de l'établissement (Annexe 6, questions 1 à 7) :

La taille, le type d'établissement et l'importance de l'activité de préparation des chimiothérapies (nombre de préparations annuelles) sont demandés afin de connaitre le profil de structure dans lequel le pharmacien évolue et éventuellement faire apparaître les divergences potentielles entre types d'établissement.

- Agence nationale en cancérologie (Annexe 6, questions 8 à 11) :

A l'instar de l'INCa en France, nous souhaitions savoir si nos voisins européens disposent d'une structure équivalente spécialisée en cancérologie et connaitre, le cas échéant, son rôle.

- Informatisation des prescriptions (Annexe 6, questions 12 à 18) :

A l'heure actuelle, hors exception, la prescription des chimiothérapies en France est informatisée mais de nombreux logiciels coexistent (91): qu'en est-il dans le reste de l'Europe ?

En effet, une enquête nationale réalisée en 2010 par les OMéDIT révélait l'utilisation de 10 logiciels de prescriptions de chimiothérapies différents dans les hôpitaux participant (Chimio®, Asclepios®, Chimquest®, CristalNet®, Oncolog®, Oroscreen Biomat® Time Wise chimio®, Oncobaz®, Emed®, Image Chimio SQLI Santé®).

- Pharmacie clinique, analyse pharmaceutique (Annexe 6, questions 19 à 33) :

L'objectif est de faire un état des lieux, sur la scène européenne, de la place du pharmacien en oncologie médicale/hématologie et du développement de la pharmacie clinique dans ce domaine. Pour cela, plusieurs questions abordent l'analyse et la validation pharmaceutique ainsi que la place du pharmacien au sein du service de soins et l'impact de ses avis sur la décision médicale.

- Prescription hors AMM en cancérologie (Annexe 6, questions 34 à 41) :

Nous avons observé dans la littérature que l'utilisation des anticancéreux hors AMM n'est pas qu'une problématique française mais préoccupe l'ensemble des pays européens. Cette partie du questionnaire interroge les pharmaciens sur leur rôle et leur responsabilité dans la validation de ces prescriptions.

De plus, nous nous sommes interrogés sur l'existence, ailleurs en Europe, de systèmes équivalents aux RBU français, validant l'utilisation d'anticancéreux en dehors de leurs AMM via l'existence des PTT /RTU.

- Hors AMM et remboursement (Annexe 6, questions 42 à 64) :

Afin de comparer les systèmes d'accès aux soins et au remboursement européens nous avons interrogé les participants sur les modalités de prise en charge des anticancéreux utilisés hors AMM. De plus, à l'image du système de contrôle des dépenses et du bon usage des médicaments de la liste en sus, nous avons demandé aux pharmaciens participant de décrire les systèmes de suivi et de contrôle mis en place dans leur pays, s'ils existent.

- Perspectives : Evolution du rôle du pharmacien en cancérologie (Annexe 6, questions 65 à 66) :

Pour finir, deux questions ouvertes (texte libre) sont proposées aux participants. Celles-ci abordent leur vision de l'évolution de la profession de pharmacien en cancérologie et leur sentiment personnel sur cette évolution.

2.2.3. Diffusion

La diffusion du questionnaire a été réalisée via une newsletter électronique (envoi par e-mail) à destination des pharmaciens membres de *l'European Society of Oncology Pharmacy* (ESOP).

Cette association, créée en 2000, rassemble au niveau européen les sociétés nationales et pharmaciens impliqués dans la pharmacie oncologique. Son but est de promouvoir le développement des thérapeutiques et l'optimisation de la prise en charge des patients atteints d'un cancer. L'ESOP compte environ 3000 membres pharmaciens et est membre de l'*European Cancer Organisation* (ECCO).

L'enquête a fait l'objet d'une newsletter spécifique (Annexe 7), envoyée à l'ensemble des membres le 3 juin 2014 puis d'un rappel le 19 juillet également sous forme de newsletter.

3. RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Suivi du hors AMM en France

Le suivi du hors AMM en France est réalisé au moyen d'une étude de type audit thérapeutique. Celle-ci consiste à évaluer les pratiques au regard des référentiels et des données actualisées de la science. Elle permet de dresser un état des lieux des pratiques et si nécessaire, la mise en place, à terme, de mesures correctives.

A l'issue de ce type d'étude, certaines dérives d'utilisation, mésusage, peuvent être mises en évidence ainsi que certaines situations émergentes d'utilisation hors AMM dont le bon usage reste néanmoins respecté au vu des données actualisées de la science.

3.1.1. Résultats en région Haute-Normandie

Les résultats présentés ci-dessous correspondent aux données recueillies sur le territoire Haut-Normand, représentant 3 % de la population française en 2013[6].

3.1.1.1. Etablissements participant

En Haute-Normandie, 16 établissements ont répondu au recueil de données (soit la totalité des établissements concernés par l'étude) :

- 7 établissements publics ;
- 8 établissements privés ; et
- 1 ESPIC.

Cette répartition entre secteur privé et public est similaire à celle du territoire haut-normand dans son ensemble (Figure 4).

Certains établissements ont utilisé directement le fichier de recueil informatisé (format Excel) quand d'autres ont réalisé la remontée de données via la « fiche de justifications de

[6] Source INSEE- estimation de la population (résultats provisoires arrêtés fin 2013).

l'utilisation des médicaments facturés en sus des GHS pour toute initiation de traitement dans une indication hors AMM ou hors-PTT » (Annexe 2). Dans ce dernier cas, l'OMéDIT a ensuite intégré les données dans le fichier de recueil commun (fichier Excel).

3.1.1.2. Bilan quantitatif des prescriptions

Durant la période de référence de l'étude (du 1er décembre 2013 au 28 février 2014), sur les 16 établissements participant, 617 prescriptions ont été rapportées pour les six biothérapies étudiées. Pour rappel, seules les initiations de traitement (nouveaux patients ou changement de ligne de traitement) ont été prises en compte (données d'incidence).

Au total, environ 37 % des prescriptions concernaient le bevacizumab (Avastin®), 23 % le pemetrexed (Alimta®), 16 % le rituximab (Mabthera®), 14 % le trastuzumab (Herceptin®) et moins de 10 % le cetuximab (Erbitux®) et le panitumumab (Vectibix®) (Figure 5).

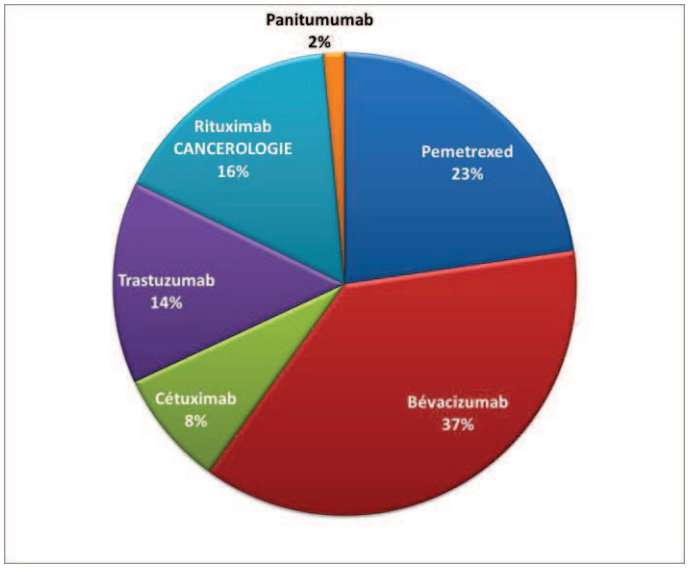
Cette répartition d'utilisation est assez concordante avec les consommations annuelles de ces biothérapies au plan régional (Figure 6).

Sur l'ensemble de ces prescriptions :

- 75,2 % respectent le cadre de l'AMM ;
- 2,6 % concernent des prescriptions dans le cadre d'un PTT ; et
- 22,2 % des prescriptions sont hors AMM et hors PTT (hors référentiels).

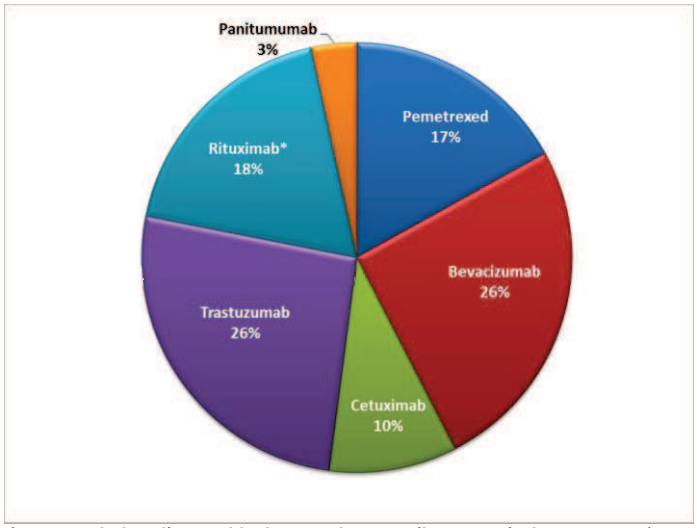
Ainsi, 22,2 % des patients inclus dans l'étude ont reçu une de ces chimiothérapies dans une situation clinique hors référentiels. Ce taux de prescription hors AMM est concordant avec les données de la littérature sur la prévalence des prescriptions hors AMM en oncologie médicale et hématologie (13).

Le taux de prescriptions hors référentiels est variable selon les molécules, allant de 0 % pour le panitumumab (Vectibix®) à 44 % pour le pemetrexed (Alimta®) (Figure 7).



** AMM, PTT et Hors AMM/hors PTT*

Figure 5 : Répartition des prescriptions (tous statuts confondus*) en fonction de la molécule (n=617)



** Rituximab dans l'ensemble de ses indications (hors cancérologie compris)*

Figure 6 : Répartition des consommations des 6 biothérapies en Haute-Normandie en 2013 (Données SNATIH)

Il est à noter que cinq prescriptions hors AMM (3 situations cliniques) ont été comptabilisées comme prescriptions de bevacizumab (Avastin®) mais concernent en réalité, des prescriptions de l'association de bevacizumab (Avastin®) et pemetrexed (Alimta®).

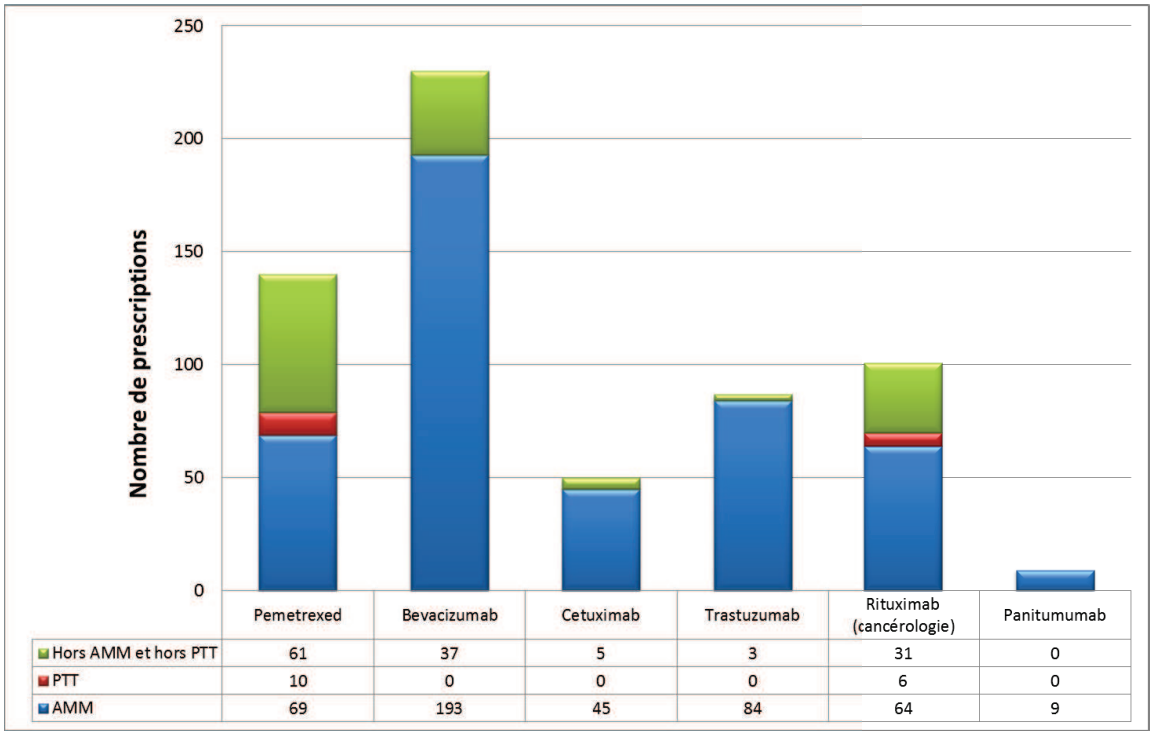


Figure 7 : Répartition des prescriptions recueillies (n=617) en fonction de leur respect ou non de l'AMM et/ou d'un PTT.

Concernant les deux cas particuliers, raltitrexed (Tomudex®) et busulfan (Busilvex®), seul le nombre de patients traités dans le cadre d'un PTT devait être renseigné par les établissements. Les résultats en Haute-Normandie sont les suivants :

- Busulfan (Busilvex®) : 7 prescriptions dans le cadre du PTT « Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie » (56).
- Raltitrexed (Tomudex®) : 1 prescription dans le cadre du PTT « Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades ayant une contre-indication ou une intolérance aux fluoropyrimidines» (54).

Le volet « Synthèse par molécule » du fichier de recueil a permis d'obtenir une synthèse régionale quantitative, par molécule, du statut des prescriptions (AMM, PTT ou hors AMM et hors PTT) (Tableau III).

Les 137 prescriptions hors référentiels représentent, toutes molécules confondues, 54 situations cliniques différentes. Nous entendons par « situations cliniques différentes », des

situations différant les unes des autres par une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : localisation, protocole ou molécules associées, type et ligne de traitement.

Tableau III : Synthèse du recueil de données pour la région Haute-Normandie - Volet « Synthèse par molécule »

Code ATC	Spécialité	DCI	CLASSE ANSM	AMM		PTT			RTU		Hors AMM et Hors PTT/RTU		N total
				n_1	%	n PPT 1	n PTT 2	%	n_3	%	n_4	%	
L01BA04	ALIMTA	Pemetrexed	ANTICANCEREUX	69	49%	4	6	7%	0	0%	61	44%	140
L01XC07	AVASTIN	Bévacizumab	ANTICANCEREUX	193	84%	0	0	0%	0	0%	37	16%	230
L01XC06	ERBITUX	Cétuximab	ANTICANCEREUX	45	90%	0	0	0%	0	0%	5	10%	50
L01XC03	HERCEPTIN	Trastuzumab	ANTICANCEREUX	84	97%	0	0	0%	0	0%	3	3%	87
L01XC02	MABTHERA CANCEROLOGIE	Rituximab CANCEROLOGIE	ANTICANCEREUX	64	63%	6	0	6%	0	0%	31	31%	101
L01XC08	VECTIBIX	Panitumumab	ANTICANCEREUX	9	100%	0	0	0%	0	0%	0	0%	9
			TOTAL	**464**	**75%**	**10**	**6**	3%	**0**	**0%**	**137**	**22%**	617

Pemetrexed, Alimta® :
PTT 1 *: Mésothéliome péritonéal, maladie orpheline* (54).
PTT 2 *: Mésothéliome pleural malin non résécable chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine* (53).
Trastuzumab ,Herceptin® :
PTT 1 *: Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire chez des patients non pré-traités par l'association Trastuzumab-Paclitaxel* (59)
PTT 2 : *Cancers du sein en situation métastatique, en association avec capécitabine après progression sous Trastuzumab associé ou non aux taxanes* (59)
Rituximab, Mabthera®
PTT 1 : *Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2ème ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP.*

La majorité des prescriptions hors référentiels (43,8 %) a été rapportée par un seul établissement. Ces 60 prescriptions correspondent à 44 situations cliniques différentes.

Près d'un tiers (31,4 %) des prescriptions hors référentiels a été rapporté par plus de 2 établissements. Ces prescriptions correspondent à seulement 2 situations cliniques.

La proportion importante de prescriptions hors référentiels sur ces deux seules situations cliniques est un résultat notable de l'étude. Elle interroge sur l'éventualité d'un besoin thérapeutique non couvert par l'AMM dans ces deux situations cliniques (Figure 8).

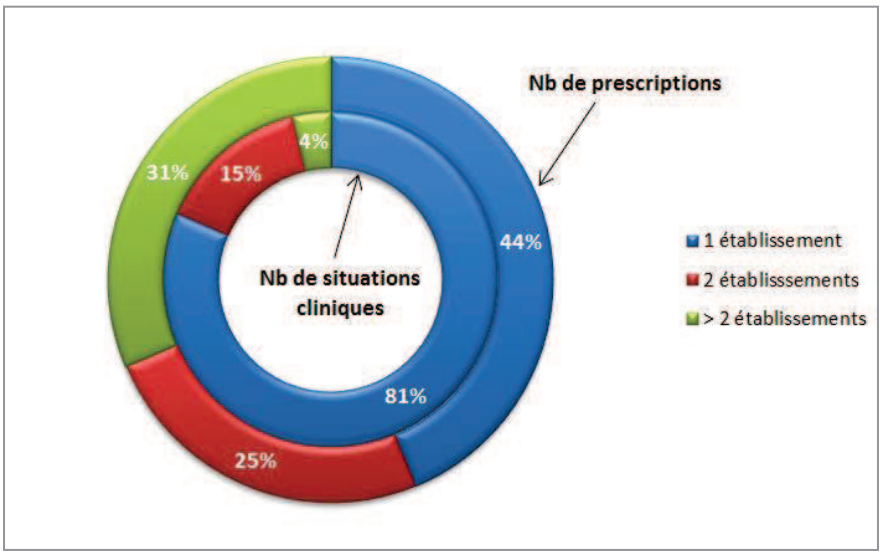


Figure 8 : Répartition des prescriptions hors AMM et hors PTT (n=617) et des différentes situations cliniques recueillies (n=54) en fonction du nombre d'établissements prescripteurs

Afin de savoir si les prescriptions hors référentiels révèlent des pratiques de prescriptions isolées (un établissement donné et/ou un patient donné) ou des situations récurrentes, nous nous sommes intéressés au nombre de patients concernés par chacune des 54 situations cliniques différentes recueillies (Figure 9).

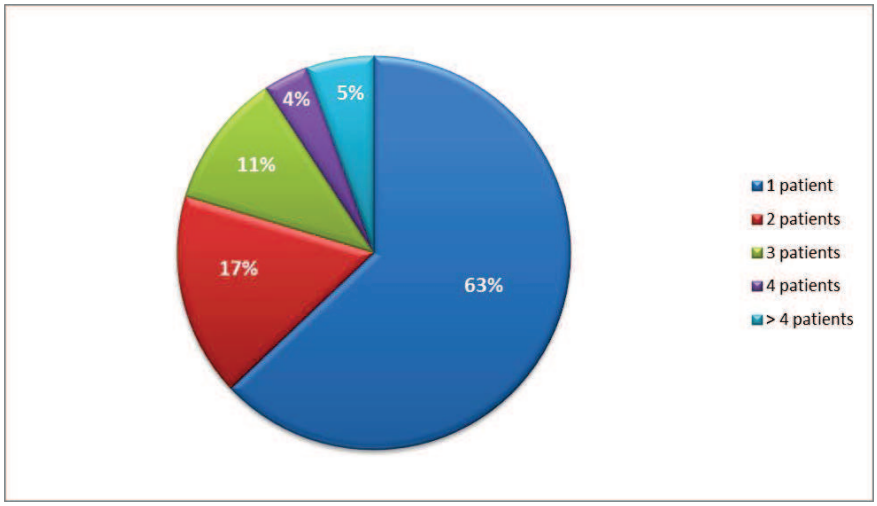


Figure 9 : Répartition des situations cliniques hors AMM et hors PTT (n=54) en fonction du nombre de patients ayant fait l'objet d'une prescription dans ces situations

La majorité des situations cliniques correspond à des prescriptions isolées pour un patient donné, dans un établissement donné (63,0 %). Seules 5,5 % des situations cliniques hors référentiels ont fait l'objet de prescriptions pour plus de 4 patients mais ces 3 situations cliniques représentent à elle seules 43,1 % de l'ensemble des prescriptions hors référentiels.

Pour l'une de ces 3 situations (prescription de pemetrexed dans le cadre du traitement du cancer bronchique non à petites cellules en association avec le carboplatine en première ligne métastatique), 40 prescriptions sont concernées, soit 6,5 % (40/617) du nombre total de prescriptions étudiées. Pour une autre de ces 3 situations (prescription de bevacizumab dans le cadre du traitement des gliomes de haut grade en situation de rechute), 14 prescriptions sont concernées, soit 2,3 % (14/617) du nombre total de prescriptions.

Par ailleurs, 61,1 % (n=33) des situations cliniques hors référentiels recueillies sont des situations déjà évaluées par l'INCa via les RBU et classées comme *« situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque ».* Dans la suite de la présentation des résultats nous appellerons ces situations : situations avec « insuffisance de données ». Ces situations correspondent à des situations pour lesquelles les données de la science ne permettent pas de conclure quant au rapport bénéfice/risque du médicament. Ces 33 situations cliniques correspondent à 103 prescriptions, soit 75,2 % de l'ensemble des prescriptions hors référentiels rapportées. Cependant, dans les RBU, la caractérisation avec « insuffisance de données » des situations cliniques est décidée sur la base de références bibliographiques intégrées qui n'ont pas été mises à jour depuis 2010.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux autres situations hors référentiels qui ne sont pas décrites dans les RBU. Ces situations représentent 38,9 % des situations cliniques et un quart des prescriptions hors référentiels recueillies. L'utilisation des 6 biothérapies dans ces situations repose sur des données non décrites dans les RBU (hors RBU). Ces prescriptions sont justifiées par d'autres données actualisées de la science (références bibliographiques et recommandations de groupes d'experts).

Au total, 70,6 % des prescriptions recueillies dans les 21 situations cliniques hors RBU décrites ci-dessus sont justifiées par des données de la littérature scientifique. Les prescriptions restantes (soit 29,4 %) n'ont pas été justifiées par des données bibliographiques mais probablement par des arguments cliniques *ad hoc*. Nous atteignons une des limites de notre étude : ce type de justifications cliniques ne fait pas partie des données recueillies dans le cadre de notre étude.

Enfin, nous pouvons souligner qu'aucune prescription hors référentiels ne correspond à une situation dite « non acceptable » dans les RBU (rapport bénéfice/risque défavorable).

3.1.1.3. Bilan par molécule

Outre l'analyse quantitative décrite précédemment, nous avons réalisé également une analyse qualitative des prescriptions hors référentiels afin d'établir un bilan par molécule et par organe.

3.1.1.3.1. Pemetrexed, Alimta®

Le recueil de données sur l'utilisation du pemetrexed (Alimta®) est présenté dans le Tableau IV.

Durant la période de référence de l'étude, 61 patients ont fait l'objet d'une prescription hors référentiels (hors AMM et hors PTT) de pemetrexed.

Seules 2 situations cliniques hors référentiels n'étaient pas listées dans les RBU comme situations avec « insuffisance de données » :

- Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), en monothérapie, après la 2ème ligne de traitement (3 patients) ; et
- CBNPC, en monothérapie, en 1ère ligne métastatique (1 patient).

Le pemetrexed possède bien une AMM en monothérapie dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique mais uniquement :

- en traitement de maintenance immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine chez les patients dont la maladie n'a pas progressé ; et

- en traitement de seconde ligne.

Ainsi, l'utilisation de pemetrexed dans les situations cliniques recueillies est considérée hors AMM du fait des conditions d'utilisation (ligne de traitement) non couvertes par l'AMM et non du fait d'absence d'AMM de la molécule dans la pathologie concernée.

Tableau IV : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le pemetrexed (Alimta®)

Localisation	Situation clinique	Protocole ou molécules associées	Type de traitement	Ligne de traitement	Nombre de patients	Références bibliographiques	Nombre d'établissements prescripteurs
Poumon	Cancer bronchique non à petites cellules en association avec le Carboplatine	Carboplatine	métastatique	1ère	40	Oui	7
Poumon	Cancer bronchique non à petites cellules en association avec le Carboplatine	Carboplatine	métastatique	>2ème	2	RBU cancers bronchiques	1
Poumon	Cancer bronchique non à petites cellules en association avec le Carboplatine	Carboplatine	métastatique	2ème	4	RBU cancers bronchiques	2
Poumon	Cancer bronchique non à petites cellules en association avec le Carboplatine	Carboplatine	RT-chimio	1ère	1	RBU cancers bronchiques	1
Poumon	Cancer bronchique non à petites cellules en association avec le Carboplatine	Carboplatine	autre	1ère	3	RBU cancers bronchiques	2
Poumon	Cancer bronchique non à petites cellules en association avec le Carboplatine	Carboplatine	néo-adjuvant	1ère	2	RBU cancers bronchiques	1
Poumon	Cancer bronchique non à petite cellule métastatique en monothérapie en 1ère ligne	-	métastatique	1ère	1	Non	1
Poumon	Cancer bronchique non à petite cellule métastatique en monothérapie après 2ème ligne	-	métastatique	>2ème	3	Non	2
Poumon	Chimiothérapie adjuvante pour adénocarcinome CBNPC en association au cisplatine	Cisplatine	adjuvant	1ère	2	RBU cancers bronchiques	1
Plèvre	Mésothéliome pleural malin en monothérapie	-	consolidation	2ème	3	RBU cancers bronchiques	3

(couleur du texte) : situations cliniques listées dans les RBU comme situations avec « Insuffisance de données ».

Nous avons alors confronté l'utilisation du pemetrexed dans ces 2 situations cliniques aux recommandations européennes et américaines.

L'utilisation du pemetrexed en monothérapie, en 1ère ligne métastatique (hors traitement de maintenance) est justifiée dans les recommandations européennes de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (92,93). Comme indiqué précédemment, une prescription hors AMM a été réalisée dans cette situation clinique.

En revanche, concernant la deuxième situation hors référentiels rapportée (CBNPC en monothérapie, après la 2ème ligne de traitement) , l'ESMO indique (92) que *« les patients qui progressent après une chimiothérapie de deuxième ligne peuvent être candidats pour un traitement ultérieur ».* Ces recommandations précisent qu'une démonstration de haut niveau de preuve n'est disponible que pour l'erlotinib (Tarceva®) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR et naïfs de traitement par anti-EGFR.

Cependant, dans cette situation clinique, l'utilisation du pemetrexed peut se justifier au regard des recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) qui préconisent l'utilisation, entre autres, du pemetrexed après deux lignes de traitement en situation métastatique si le recours à cette molécule n'a jamais été proposé dans les lignes de traitement précédentes.

Ainsi, bien que les établissements concernés par les quatre prescriptions dans ces deux situations cliniques hors AMM et hors RBU n'aient pas fourni de références bibliographiques justifiant ces utilisations hors AMM, ces prescriptions peuvent se justifier au regard des recommandations européennes et internationales actuelles.

Par ailleurs, plus d'un tiers des prescriptions de pemetrexed (37,1 %) durant la période de référence de l'étude (Tableau IV) concernaient une unique situation avec « insuffisance de données » : traitement du cancer bronchique non à petites cellules, en 1ère ligne métastatique, en association avec le carboplatine (53).Ces prescriptions représentent plus de quatre-cinquième des prescriptions hors référentiels de pemetrexed (85,2 %).

L'utilisation du pemetrexed en association au carboplatine s'appuie sur deux études cliniques de phase II publiées en 2005 (94,95) et une étude de phase III publiée en 2009 (96). Ces études ne permettent pas de conclure, à elles seules, sur le rapport bénéfice/risque de l'association pemetrexed + carboplatine. Il est donc nécessaire d'obtenir d'autres données (arguments cliniques ou informations sur le profil du patient) pour une évaluation pertinente du rapport bénéfice-risque de ces prescriptions.

Le pemetrexed est indiqué en association au cisplatine dans le traitement en 1ère ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique. En pratique clinique, en cas

de contre-indication documentée au cisplatine (insuffisance rénale notamment), le pemetrexed est souvent utilisé en association avec le carboplatine, qui est un autre sel de platine au meilleur profil de tolérance.

Les recommandations de l'ESMO (92) sur la prise en charge des CBNPC en situation métastatique citent une étude de phase III, prospective et randomisée. Cette étude, ayant randomisée 217 patients (score ECOG PS[7] ≥ 2) en deux bras de traitement (pemetrexed *versus* pemetrexed associé au carboplatine), a été présentée à l'American Society of Clinical Oncology en 2012. Les résultats en faveur de l'association pemetrexed + carboplatine en ont fait, en pratique clinique, une alternative en situation métastatique (97) chez les patients ayant un statut ECOG ≥2.

Par ailleurs, les recommandations américaines du NCCN (98) ne sont pas prescriptives quant au type de sels de platine (carboplatine ou cisplatine) à utiliser en association au pemetrexed dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules en situation avancée ou métastatique.

D'une manière plus générale, en pratique clinique, le carboplatine est préféré aux Etats-Unis tandis que le cisplatine est plus utilisé en Europe.

Parmi les situations hors référentiels recueillies par les établissements de la région Haute-Normandie, 5 prescriptions dans 3 situations cliniques différentes ont associé 2 des 6 biothérapies concernées par le recueil. Ces situations cliniques ont concerné l'association du pemetrexed (Alimta®) au bevacizumab (Avastin®) dans la prise en charge du CBNPC localement avancé ou métastatique (Tableau V).

[7] ECOG-PS : Statut Eastern Cooperative Oncology Group – Performance status

Tableau V : Détail des 3 situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie associant les deux biothérapies : pemetrexed (Alimta®) et bevacizumab (Avastin®)

Localisation	Situation clinique	Protocole ou molécule associées	Type de traitement	Ligne de traitement	Nombre de patients	Nombre d'établissements prescripteurs
Poumon	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure	-	métastatique	2ème	1	1
Poumon	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique en association à la carboplatine et alimta (Contre-indication documentée au cisplatine)	Carboplatine	métastatique	1ère	2	1
Poumon	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique en association à la carboplatine et alimta (Contre-indication documentée au cisplatine)	Carboplatine	autre	1ère	2	1

La première situation clinique est isolée puisqu'elle n'a concerné qu'un seul patient. Cette situation clinique (CBNPC localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure) concernait l'association pemetrexed + bevacizumab uniquement. Aucune référence bibliographique n'a été apportée par l'établissement concerné pour justifier cette prescription hors AMM.

Les deux autres situations cliniques ont concerné 4 patients au total. Ces situations correspondaient à la prescription de l'association pemetrexed + bevacizumab + carboplatine dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique en 1ère ligne.

Bien que l'AMM du bevacizumab couvre cette situation clinique, en 1ère ligne, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, ces prescriptions peuvent être considérées hors AMM car le pemetrexed n'est indiqué qu'en association au cisplatine et non au carboplatine comme détaillé précédemment. Le détail de la situation clinique du patient (contre-indication documentée au cisplatine, antécédents médicaux, allergies, toxicités précédentes) serait dans ces cas nécessaire à l'analyse de ces prescriptions. L'association du pemetrexed au carboplatine peut alors être considérée comme une situation peu divergente de l'AMM, en dépit de l'absence de données cliniques randomisées, nécessitant à minima des justifications cliniques.

Au regard des recommandations européennes (92), l'adjonction de bevacizumab aux chimiothérapies à base de sels de platine est recommandé dans la prise en charge de ces patients (99,100). Ces associations pemetrexed + bevacizumab + sels de platine sont par ailleurs également préconisées dans les recommandations du NCCN (98).

En résumé, le pemetrexed a fait l'objet de nombreuses prescriptions hors référentiels durant la période de référence de l'étude en Haute-Normandie :

- 44 % des patients ayant reçu du pemetrexed ; et
- 10 % du total des patients inclus, toutes biothérapies confondus.

Cependant, seules cinq situations cliniques (association pemetrexed + bevacizumab) sont hors RBU. Les 8 autres situations cliniques sont des situations cliniques émergentes, dont l'importante utilisation en pratique clinique est connue, bien que listées dans les RBU comme situations avec « insuffisance de données » (rapport bénéfice/risque non démontré).

Les prescriptions hors référentiels recueillies pour le pemetrexed ne sont, pour la plupart, pas justifiées par des références bibliographiques actualisées et de nouvelles données issues d'essais cliniques ne sont pas attendues. Cependant, ces prescriptions sont en accord avec les recommandations de pratiques cliniques européennes et/ou américaines (ESMO, NCCN).

L'exemple du pemetrexed illustre parfaitement la complexité des AMM des médicaments en cancérologie. En effet, dans le cas du pemetrexed, les prescriptions hors AMM recueillies concernent des pathologies couvertes par l'AMM de la molécule mais dont l'utilisation, en pratique clinique courante a dévié (molécules associée et/ou ligne de traitement différents).

3.1.1.3.2. Bevacizumab, Avastin®

Les données relatives à l'utilisation du bevacizumab (Avastin®) sont présentées dans le Tableau VI.

Au total, 37 patients ont fait l'objet d'une prescription hors référentiels de bevacizumab durant les 3 mois de recueil. Dans l'analyse qui suit, nous retiendrons 32 prescriptions hors référentiels pour le bevacizumab et non 37 puisque les 5 prescriptions associant pemetrexed et bevacizumab ont été détaillées dans le chapitre précédent relatif au pemetrexed.

Contrairement au pemetrexed qui ne possède des indications que dans les cancers bronchiques (CBNPC et mésothéliome), le bevacizumab est, à l'heure actuelle, l'un des anticorps monoclonaux ayant les indications les plus larges en cancérologie. En effet, cette

molécule possède des indications dans diverses localisations de cancers (Annexe 4) : sein, colon-rectum, poumon, rein ou encore ovaire.

La diversité d'indications de cette molécule entraine inévitablement des utilisations hors AMM qui concernent l'ensemble de ces pathologies. Ainsi, les 32 prescriptions hors AMM recueillies correspondent à 16 situations cliniques et 7 localisations différentes (Figure 10).

Seules 31,3 % des situations cliniques ayant fait l'objet de prescriptions hors AMM de bevacizumab ne sont pas listées dans les RBU comme situation avec « insuffisance de données » (Tableau VI).

La grande majorité des prescriptions hors AMM recueillies (81,3 %) sont des prescriptions isolées (un patient et un établissement donnés).

Seule une situation émergente est apparue à l'issu de ce recueil. En effet, 43,4 % des prescriptions hors AMM de bevacizumab concernent la situation clinique suivante : traitement des gliomes de haut grade en situation de rechute, en 1ère ligne. Cela représente 6,1 % de l'ensemble des prescriptions de bevacizumab (dans le cadre de l'AMM, d'un PTT ou hors AMM et hors PTT) durant la période de référence.

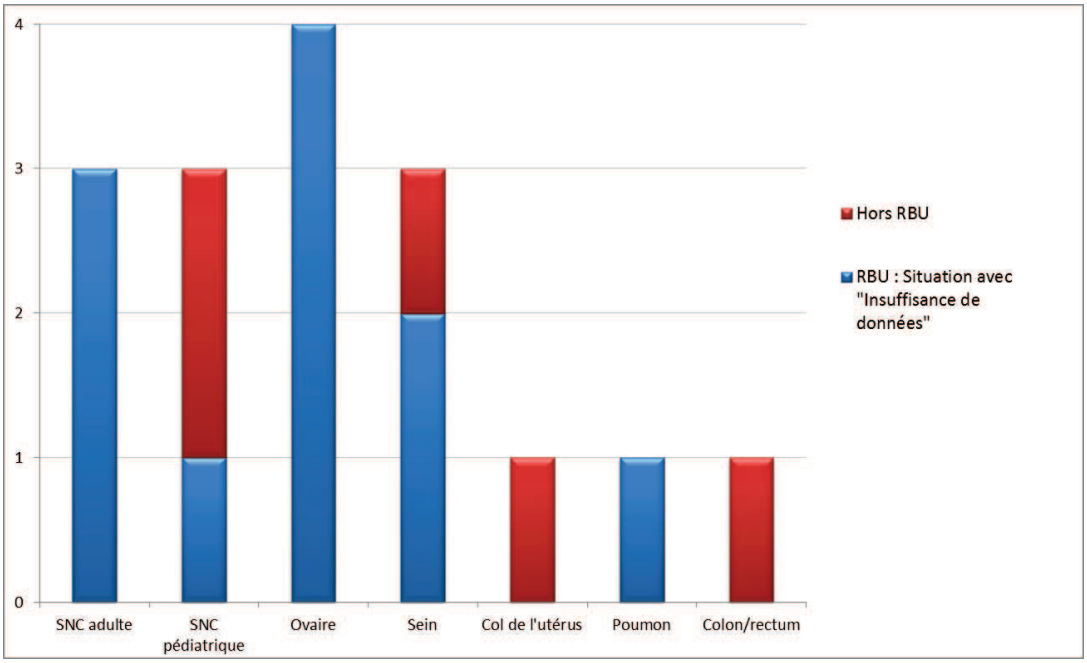


Figure 10 : Répartition, par organe, des situations cliniques hors AMM et hors PTT de bévacizumab (n=16) en fonction de leur statut (inclus dans les RBU ou non)

Tableau VI : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le bévacizumab (Avastin®)

Localisation	Situation clinique	Protocole ou molécules associée	Type de traitement	Ligne de traitement	Nombre de patients	Références bibliographiques	Nombre d'établissements prescripteurs
Poumon	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure	Taxol	métastatique	>2ème	3	-	2
Sein	Cancer du sein métastatique en association à la capecitabine en 2ème ou 3ème ligne de chimiothérapie	Capécitabine	métastatique	2ème	2	-	1
Sein	Cancer du sein métastatique en association aux taxanes (paclitaxel ou docétaxel) en 2ème ou 3ème ligne de chimiothérapie	Docetaxel + Carboplatine	métastatique	>2ème	1	-	1
Sein	Cancer du sein en association à l'Halaven	Halaven	métastatique	>2ème	1	Oui	1
Ovaire	Cancer de l'ovaire avancé, à partir de la 2ème ligne de chimiothérapie, en association avec cyclophosphamide à dose « métronomique »	Cyclophosphamide	autre	>2ème	1	-	1
Ovaire	Cancer de l'ovaire, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2ème ligne de chimiothérapie, en association avec une chimiothérapie à base de taxanes	Paclitaxel	métastatique	>2ème	1	-	1
Ovaire	Cancer de l'ovaire, en rechute, à partir de la 2ème ligne de chimiothérapie, en association avec la Doxorubicine liposomale	-	métastatique	>2ème	1	-	1
Ovaire	Cancer de l'ovaire, en rechute, à partir de la 2ème ligne de chimiothérapie, en association avec la Doxorubicine liposomale	-	métastatique	2ème	1	-	1
Col Uterus	Cancer du col de l'utérus métastatique 2ème de traitement	Cisplatine + Hycamtin	métastatique	2ème	1	Oui	1
SNC adulte	Gliomes de haut grade en situation de rechute	-	métastatique	1ère	14	Oui	2
SNC adulte	Gliomes de haut grade en situation de rechute	-	autre	2ème	1	-	1
SNC adulte	Gliomes de haut grade en situation de rechute	Irinotécan	autre	2ème	1	-	1
SNC pédiatrique	Gliome de bas grade en rechute	Irinotecan	autre	1ère	1	Oui	1
SNC pédiatrique	Schwannome vestibulaire sur neurofibromatose de type II	-	autre	1ère	1	Oui	1
SNC pédiatrique	Méningiome dans le cadre d'une neurofibromatose de type II	-	autre	1ère	1	Oui	1
Colon/Rectum	Cancer colorectal en entretien aprés un traitement FOLFOX 4	-	entretien	2ème	1	-	1

(couleur du texte) : situations cliniques listées dans les RBU comme situations avec « Insuffisance de données ».

Sur le plan européen, le CHMP de l'EMA a rendu, le 22 mai 2014, un avis négatif sur la demande d'extension d'AMM du bevacizumab (Avastin®) dans cette situation émergente (gliomes de haut grade en rechute) (101).

Contrairement à l'Europe, cette utilisation de bevacizumab en monothérapie dans les gliomes de haut grade en situation de rechute (2ème ligne) est autorisée aux Etats-Unis depuis 2009.

Par ailleurs, son utilisation dans les gliomes nouvellement diagnostiqués en association à la radiothérapie et au temozolomide est en cours d'évaluation par les sociétés savantes et les autorités américaines et européennes (102) notamment depuis la publication de deux études pivots (103,104) présentées à l'ASCO en juin 2013.

L'utilisation du bevacizumab dans les gliomes de haut grade (grade IV) en situation de rechute est une situation qualifiée de situation avec « insuffisance de données » dans le RBU sur les tumeurs cérébrales (61) (bibliographie non récemment mise à jour dans le RBU). Plusieurs études de phase II, dont trois essais principaux (105–107), ainsi que de nombreuses études rétrospectives évaluant le bevacizumab en monothérapie ou l'association de bevacizumab à une chimiothérapie comportant ou non de l'irinotécan ont permis de démontrer une activité importante du bevacizumab dans ces situations. Selon le RBU, « *bien que plusieurs essais de phase II et plusieurs études rétrospectives aient été menés sur l'utilisation du bevacizumab, seul ou en association, en traitement des gliomes de haut grade, les données actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer de façon pertinente le rapport bénéfice/risque*».

Néanmoins, le recours au bevacizumab en monothérapie ou en association à l'irinotécan dans le traitement des gliomes en rechute est une pratique clinique courante en France. En dépit d'étude clinique de phase III probante, cette pratique clinique est validée par des référentiels de sociétés savantes nationales (108), européennes (102) et américaines (109).

Concernant les tumeurs cérébrales pédiatriques, deux patients ont reçu du bevacizumab dans une indication hors référentiels, non détaillée dans le RBU. Ces deux prescriptions ont été justifiées par les prescripteurs par des références bibliographiques :

- Prescription dans le cadre d'un schwannome vestibulaire sur neurofibromatose de type II (110) ; et
- Prescription dans le cadre d'un méningiome (111).

Dans le domaine de la sénologie, 4 prescriptions hors référentiels ont été recueillies. Ces prescriptions concernent le traitement du cancer du sein en situation métastatique en 2ème ou 3ème ligne de chimiothérapie.

Dans ce cadre, l'association du bevacizumab à la capécitabine ou aux taxanes (3 prescriptions concernées) correspond à une situation clinique connue et référencée dans les RBU comme situation avec « insuffisance de données » (59). En revanche, la dernière situation clinique hors AMM recueillie (cancer du sein métastatique après la 2ème ligne de traitement en association à l'éribuline (Halaven®)) est une situation qui n'est pas identifiée dans le RBU[8]. Cette prescription a été justifiée par le prescripteur par des données bibliographiques (112). Cependant, la référence indiquée correspond à une étude non publiée, présentée en session plénière lors du congrès de l'ASCO en juin 2013. La pertinence et le niveau de preuve d'une telle justification bibliographique sont alors difficilement évaluables.

En ce qui concerne les cancers gynécologiques, 4 prescriptions hors AMM dans le cancer de l'ovaire ont été recueillies. La justification apportée par les prescripteurs correspond aux références indiquées dans le RBU (55). En effet ces prescriptions correspondent toutes à des situations déjà identifiées dans ce référentiel comme situation avec « insuffisance de données ».

En revanche, une prescription hors AMM a été établie dans le cadre d'un traitement du cancer du col de l'utérus, en 2ème ligne métastatique, en association au topotécan (Hycamtin®) et au cisplatine. Cette prescription hors AMM a été justifiée par le prescripteur par une référence bibliographique (113) correspondant à une étude de phase III non publiée. Cet exemple illustre une problématique majeure des prescriptions hors AMM en cancérologie : certaines prescriptions sont réalisées sur la base d'essais cliniques en cours non encore publiés. Dans ce cas, nous pouvons nous interroger sur les possibilités d'inclusion des patients dans les essais cliniques en cours malgré des critères

[8] La commercialisation de l'éribuline (Halaven®) ayant eu lieu en 2012 , c'est-à-dire après l'élaboration de ce RBU (pas de mise à jour)

d'inclusion/non-inclusion stricts ainsi que sur les problématiques d'accès précoces aux thérapies innovantes (ATU).

Concernant les cancers bronchiques, les prescriptions associant le bevacizumab au pemetrexed ont été détaillées précédemment.

De plus, 3 prescriptions hors AMM de bevacizumab associé au taxol ont été recueillies dans le cadre du traitement de cancers bronchiques localement avancés ou métastatiques après 2 lignes de traitement. Les références bibliographiques citées par les prescripteurs pour ces prescriptions correspondent à des références citées dans le RBU. En effet, cette situation est qualifiée de situation avec « insuffisance de données » dans le RBU des cancers bronchiques (CBNPC localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure) (53). Cependant, le RBU valide l'utilisation du bevacizumab dans cette situation clinique en association à l'erlotinib (Tarceva®) (114) et non au taxol comme identifié dans les prescriptions rapportées. On ne peut ainsi considérer le RBU comme une référence adaptée à la prescription hors AMM en question.

Aucune autre donnée bibliographique n'a été fournie pour justifier la prescription hors AMM dans cette situation clinique. Néanmoins, l'association du bevacizumab au paclitaxel est une association préconisée par le référentiel européen de l'ESMO (92,115), mais uniquement si le carboplatine y est associé (information non précisée dans le cadre de notre recueil de données).

Enfin, la dernière prescription hors AMM rapportée était une prescription de bévacizumab en traitement d'entretien dans le cancer colorectal métastatique après traitement par protocole FOLFOX[9]. Aucune justification bibliographique n'a été apportée par le prescripteur. Par ailleurs, les recommandations de l'ESMO et du NCCN ne préconisent pas la monothérapie par bevacizumab en traitement d'entretien après une chimiothérapie par FOLFOX (116,117). A ce jour, seule une étude suisse de phase III, de non-infériorité[10] , avec

[9] FOLFOX : acide folinique + 5-fluorouracile + oxaliplatine
[10] Etude SAKK 41/06 - Abstract n°3503, ASCO 2013, Chicago

peu de patients inclus (n=262), valide un traitement d'entretien en monothérapie par bevacizumab. Cependant, cette seule étude ne permet pas d'apporter un niveau de preuve suffisant pour valider ce traitement de maintenance chez tous les patients (rapport bénéfice/risque mal établi). L'étude PRODIGE 9[11] actuellement en cours en France devrait apporter des informations complémentaires sur un panel de patients plus important.

En conclusion, le bevacizumab, biothérapie ayant des indications très larges en cancérologie a fait l'objet de nombreuses prescriptions : 230 prescriptions au total, dont 84 % respectant les indications de l'AMM.

Le nombre de prescriptions hors AMM est relativement peu élevé compte tenu de la forte utilisation de cette molécule en cancérologie. Cependant, l'utilisation hors AMM du bevacizumab est variée et multiple (nombreuses situations cliniques et associations différentes), ce qui rend son analyse complexe.

La grande majorité des prescriptions hors AMM (81,3 %) sont des cas isolés concernant un patient précis dans un établissement donné.

De plus, 68,8 % des situations hors AMM recueillies correspondaient à des situations dites avec « insuffisances de données » dans les RBU c'est-à-dire dont le rapport bénéfice/risque n'était pas établi au regard de la littérature de 2010 (date de création du RBU). Les références bibliographiques indiquées par les prescripteurs pour justifier les prescriptions hors AMM étaient parfois discutables (niveau de preuve insuffisant, étude non publiée).

3.1.1.3.3. Cetuximab, Erbitux®

Le recueil de données sur l'utilisation du cetuximab (Erbitux®) est présenté dans le Tableau VII.

[11] PRODIGE 9 : Essai de phase 2 randomisé évaluant l'efficacité d'un schéma thérapeutique associant une chimiothérapie de type FOLFIRI et du bévacizumab, entrecoupé d'un intervalle libre de chimiothérapie comprenant ou non du bévacizumab, chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique

Cinq patients, dans 4 situations cliniques différentes, ont fait l'objet d'une prescription hors référentiels de cetuximab durant la période de référence de l'étude. Cela représente 10 % des prescriptions de cetuximab.

Toutes les prescriptions hors référentiels de cetuximab ont été réalisées dans le cadre d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en situation métastatique.

Les références indiquées par les établissements pour ces prescriptions correspondent aux références indiquées dans le RBU « Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou » (60) (situations avec « insuffisance de données »)

Par ailleurs, ces situations cliniques sont des options citées dans les recommandations européennes de l'ESMO (118) et américaines (119).

Tableau VII : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le cetuximab (Erbitux®)

Localisation	Situation clinique	Protocole ou molécules associées	Type de traitement	Ligne de traitement	Nombre de patients	Références bibliographiques	Nombre d'établissements prescripteurs
Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	Chimiothérapie en 2nde intention des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute après une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou métastatiques, en monothérapie	-	métastatique	2ème	2	-	2
Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	Chimiothérapie en 2nde intention des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute après une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou métastatiques, en monothérapie	-	métastatique	1ère	1	-	1
Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en association au Paclitaxel hebdomadaire	Paclitaxel	métastatique	1ère	1	Oui	1
Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en association au Paclitaxel hebdomadaire	carboplatine	autre	1ère	1	-	1

(couleur du texte) : situations cliniques listées dans les RBU comme situations avec « Insuffisance de données ».

Au total, le taux de prescription hors référentiels de cetuximab est relativement faible en comparaison aux autres biothérapies. Les situations hors référentiels rapportées sont

soutenues par les recommandations européennes et américaines en vigueur bien que décrites comme situations avec « insuffisance de données » dans le RBU.

3.1.1.3.4. Trastuzumab, Herceptin®

Le recueil de données sur l'utilisation du trastuzumab (Herceptin®) est présenté dans le Tableau VIII.

Trois patients, dans trois situations cliniques différentes, ont fait l'objet d'une prescription hors référentiels de trastuzumab durant la période de recueil. Cela représente 3 % de l'ensemble des prescriptions de trastuzumab.

Tableau VIII : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le trastuzumab (Herceptin®)

Localisation	Situation clinique	Protocole ou molécules associées	Type de traitement	Ligne de traitement	Nombre de patients	Références bibliographiques	Nombre d'établissements prescripteurs
Sein	Cancers du sein métastatiques, en association avec vinorelbine	Vinorelbine	métastatique	>2ème	1	Oui	1
Sein	Cancers du sein métastatiques, en association avec gemcitabine	Gemcitabine	métastatique	>2ème	1	-	1
Sein	Cancer du sein métastatique, Trastuzumab en monothérapie en 1ère ligne et en 2ème ligne de chimiothérapie	-	métastatique	1ère	1	-	1

(couleur du texte): situations cliniques listées dans les RBU comme situations avec « Insuffisance de données ».

Ces situations cliniques correspondent à des situations avec « insuffisance de données » dans le RBU sur les cancers du sein (59).

Deux patients ont reçu du trastuzumab en association à la vinorelbine ou la gemcitabine dans le cadre d'un cancer du sein métastatique dans une ligne de traitement avancée (> 2ème ligne). L'utilisation, en situation métastatique, de l'association trastuzumab + vinorelbine repose sur trois études de phase II, dont les résultats semblent comparables aux associations classiques taxanes + trastuzumab. De plus, l'association trastuzumab + vinorelbine est une association proposée par le référentiel sur les cancers du sein du NCCN (120) dans le cadre d'un traitement de 1ère ligne métastatique.

L'association trastuzumab + gemcitabine repose quant à elle sur deux études de phase II ayant montré des taux de réponse plus élevés, un allongement du temps jusqu'à progression et un gain en survie globale (121). Cependant, le faible nombre de patients inclus dans ces deux études (64 dans chaque étude) ne permet pas d'apprécier de façon pertinente le rapport bénéfice/risque de cette situation. Cette association n'est pas soutenue par les recommandations du NCCN (120), qui préconisent l'association du trastuzumab à d'autres molécules (docétaxel, vinorelbine, capécitabine en association au paclitaxel et au carboplatine).

Il est intéressant de noter que les recommandations de l'ESMO sur la prise en charge des cancers du sein métastatiques (122) ne traitent que de la 1ère ligne métastatique, sans recommandation au-delà de cette ligne de traitement.

La troisième patiente a reçu du trastuzumab, en monothérapie, dans le cadre d'une 1ère ligne de traitement en situation métastatique. Le trastuzumab possède bien une indication en monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique mais uniquement chez les patients pré-traités (hors 1ère ligne) par au moins deux protocoles de chimiothérapies. Le RBU précise que l'utilisation en 1ère ligne métastatique repose sur deux essais de phase II (123,124) , dont un essai randomisé, ayant retrouvé respectivement des taux de réponse de 19 % et de 26 %.

Les recommandations de l'ESMO et du NCCN proposent cette utilisation de trastuzumab en monothérapie dès la 1ère ligne métastatique, tel que prescrit dans ce cas. Cependant, le NCCN précise que les associations à privilégier en 1ère ligne métastatique chez les patients HER2+[12] sont les associations pertuzumab + trastuzumab + docétaxel ou paclitaxel.

Aucune autre référence (hors RBU) n'a été indiquée par les prescripteurs pour justifier ces utilisations hors référentiels de trastuzumab.

[12] HER2 + : exprimant Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

Au total, un faible nombre de prescriptions hors référentiels de trastuzumab a été rapporté (3 %). Les trois prescriptions hors référentiels correspondent à des situations avec « insuffisance de données » au regard du RBU mais sont soutenues par les recommandations européennes et américaines en vigueur.

3.1.1.3.5. Rituximab, Mabthera®

Le recueil de données sur l'utilisation du rituximab (Mabthera®), dans ses indications de cancérologie, est présenté dans les Tableaux IX et X.

Au total, 31 patients ont fait l'objet d'une prescription hors AMM et hors PTT de rituximab durant la période de référence de l'étude. Cela représente 31 % (31/101) des prescriptions de cette biothérapie.

Tableau IX : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le rituximab (Mabthera®) (Hors Lymphomes Non Hodgkiniens)

Localisation	Situation clinique	Protocole ou molécules associées	Type de traitement	Ligne de traitement	Nombre de patients	Références bibliographiques	Nombre d'établissements prescripteurs
Hodgkin	Maladie de Hodgkin CD20 +	RABV	induction	1ère	1	Oui	1
Waldenström	Maladie de Waldenström en 1ère ligne en association	RCD	induction	1ère	2	Oui	2
Leucémie à tricholeucocytes	Leucémie à tricholeucocytes	Bendamustine	autre	>2ème	1	Oui	1
Hématologie autre	Prévention d'un syndrome lymphoprolifératif lié à une infection EBV post-tranplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopiétiques, chez l'adulte et l'enfant		autre	1ère	3	Oui	2
Hématologie autre	Syndrome lymphoproliferatif de bas grade	chloraminophene	autre	1ère	1	Oui	1

(couleur du texte) : situations cliniques listées dans les RBU comme situations avec « Insuffisance de données ».

Tableau X : Détail des situations hors AMM et hors PTT recueillies en Haute-Normandie pour le rituximab (Mabthera®) : Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH)

Localisation	Situation clinique	Protocole ou molécules associées	Type de traitement	Ligne de traitement	Nombre de patients	Références bibliographiques	Nombre d'établissements prescripteurs
LNH	Lymphome du manteau en 1ère ligne	DHA +platine	autre	1ère	2	Oui	1
LNH	Lymphome du manteau en 1ère ligne	-	entretien	1ère	1	-	1
LNH	Lymphome de la zone marginale en association	CHOP	autre	1ère	1	Oui	1
LNH	Lymphome de la zone marginale en association	Bendamustine	autre	2ème	1	Oui	1
LNH	LBDGC en association à la bendamustine en 2ème ligne après R-Gemox	Bendamustine	autre	2ème	1	-	1
LNH	LBDGC cérébral	COPADEM	autre	1ère	1	Oui	1
LNH	Rechute méningée précoce d'un lymphome B agressif réfractaire	DIAM	autre	>2ème	1	Oui	1
LNH	Lymphome folliculaire sous forme leucémisée avec atteinte neuro-méningée	DIAM	autre	2ème	1	Oui	1
LNH	LBDGC, traitement de 3ème ligne	ICE	autre	>2ème	5	Oui	1
LNH	LBDGC, traitement de 3ème ligne	Bendamustine	autre	>2ème	1	Oui	1
LNH	LBDGC, traitement de 4ème ligne	Bendamustine	autre	>2ème	3	Oui	1
LNH	Lymphome folliculaire	Bendamustine	autre	2ème	4	Oui	1
LNH	lymphome folliculaire qui s'est transformé en un lymphome B diffus agressif	R-GEMOX	autre	>2ème	1	Oui	1

(couleur du texte) : situations cliniques listées dans les RBU comme situations avec « Insuffisance de données ».
LNH : Lymphome Non Hodgkinien ; LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules

Trois quarts de ces prescriptions hors référentiels de rituximab (74,2 %) ont été réalisées dans le cadre d'un traitement de Lymphome non Hodgkinien (LNH) (Tableau X). Les autres prescriptions concernent également des indications d'hématologie, mais hors LNH (Tableau IX).

Certaines des références citées par les prescripteurs correspondent à des références bibliographiques citées dans le RBU « Cancers Hématologiques » (56). D'autres nombreuses références (hors RBU) ont été citées par les prescripteurs pour justifier ces prescriptions hors référentiels (Tableaux XI et XII).

Dans la prise en charge des LNH (125), le rituximab a une place de premier rang dans le traitement des lymphomes folliculaires. Dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), autre type de LNH, le rituximab n'est indiqué que dans une situation bien précise : en association à une chimiothérapie CHOP[13].

Les LNH forment une famille hétérogène d'hémopathies malignes dont les caractéristiques cliniques et moléculaires sont extrêmement variables. Les 23 prescriptions hors AMM et hors PTT ont été réalisées dans le cadre de 13 situations cliniques différentes. (Tableau X et Figure 1). Parmi ces 13 situations cliniques, seules 4 étaient des situations déjà listées dans le RBU comme des situations avec insuffisance de données. Les neuf autres situations cliniques correspondaient à des prescriptions hors RBU. Toutes ces prescriptions ont été justifiées par des données actualisées de la science.

Parmi les prescriptions hors AMM dans le cadre du traitement d'un LNH, les prescriptions dans le cadre de lymphomes B diffus à grandes cellules (LBGDC) sont les plus fréquentes (Figure 11). En effet, la majorité des prescriptions (56,5 %) de rituximab dans les LNH a été effectuée dans ce type d'affection. Ces prescriptions ont été réalisées dans 3 situations cliniques différentes, et justifiées par des références bibliographiques :

- LBDGC cérébral et rechute méningée d'une LBGDC réfractaire : 2 patients (126) ;
- LBDGC en 2ème ligne en association à un protocole autre que CHOP[13] : 1 patient (127,128) ; et
- LBDGC, en 3ème ligne ou plus, en association à un protocole autre que CHOP[13] : 10 patients (127–132).

[13] CHOP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone

La rechute d'un LBDGC est fréquente (> 30 % des cas) (131) et le recours à plusieurs lignes de chimiothérapies successives est dans ce cas inévitable. Cet exemple révèle une autre limite des AMM des anticancéreux : le champ des AMM s'arrête très souvent à la 2ème ligne de traitement. Par conséquent, dans ces cas, toute utilisation au-delà de cette ligne est considérée hors AMM.

Les recommandations du NCCN et de l'ESMO sur la prise en charge des LBDGC s'arrêtent également à la 2ème ligne de traitement. Au-delà de la 2ème ligne, le prescripteur doit ainsi justifier sa prescription au regard des données actualisées de la science et d'éléments cliniques spécifiques.

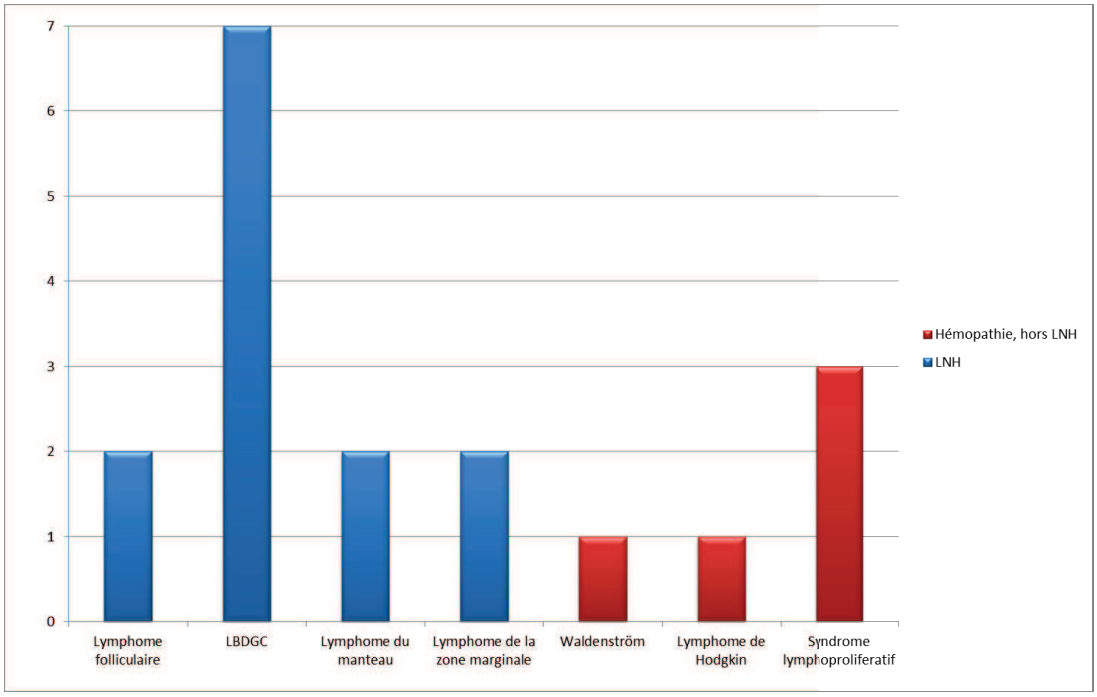


Figure 11 : Répartition, par pathologie, des situations cliniques hors AMM et hors PTT (n=31) recueillies pour le rituximab

L'association rituximab (Mabthera®) et bendamustine (Levact®) utilisée pour 5 patients dans le traitement des LBDGC en rechute (à partir de la 2ème ligne) est une association proposée dans le référentiel américain du NCCN (134) mais non précisée dans les recommandations

européennes de l'ESMO (133). En revanche, les associations R-ICE[14] (5 patients) ou R-GEMOX[15] (1 patient) dans les LBDGC en rechute sont des protocoles préconisés par les deux référentiels (ESMO et NCCN).

Cinq prescriptions ont été rapportées dans le cadre de lymphomes du manteau (3 patients) et de la zone marginale (2 patients) (Figure 12). Ces prescriptions correspondent à des situations avec « insuffisance de données » dans le RBU.

Toutes les autres prescriptions concernant la prise en charge un LNH (78,3%, 18/23) ont été réalisées hors RBU et ont été justifiées par des références bibliographiques non citées dans ce référentiel.

Les lymphomes folliculaires ont fait l'objet de 5 prescriptions (Figure 12) :

- Association rituximab (Mabthera®) + bendamustine (Levact®) en 2ème ligne de traitement du lymphome folliculaire (4 prescriptions) ; et
- Protocole R-DIAM[16] dans le cadre d'un lymphome folliculaire sous forme leucémisée avec atteinte neuro-méningée (1 patient).

La prescription de l'association rituximab + bendamustine dans les lymphomes folliculaires en rechute s'appuie sur un essai de phase II (135) ainsi que sur les recommandations européennes de l'ESMO (136) et nord-américaines du NCCN (134).

[14] R-ICE : Rituximab - Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide
[15] R-GEMOX : Rituximab – Gemcitabine, Oxaliplatine
[16] R-DIAM : Rituximab – Dexamethasone, Idarubicine, Aracytine, Mesna

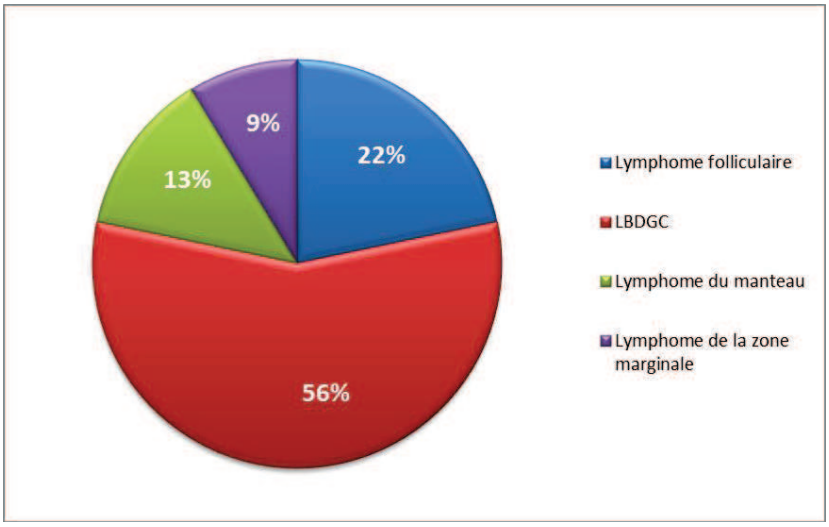


Figure 12 : Répartition des prescriptions de rituximab hors AMM et hors PTT par type de LNH (n=23)

Concernant les autres pathologies (hors LNH) concernées par des prescriptions hors référentiels de rituximab (Tableau IX), 5 situations cliniques différentes concernant 8 prescriptions ont été rapportées. Parmi ces situations cliniques, 2 étaient déjà listées dans le RBU comme situation avec « insuffisance de données » :

- Maladie de Waldenström, en 1ère ligne, en association (1 patient) ; et
- Prévention d'un syndrome lymphoprolifératif lié à une infection EBV[17] post-transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques (3 patients).

Les recommandations de l'ESMO (137) et du NCCN (138) sur la prise en charge de la maladie de Waldenström en première ligne sont en accord avec l'utilisation rapportée (protocole RCD[18]) présentée précédemment (139).

Les trois autres situations cliniques rapportées ont été des pratiques isolées sur un patient et un établissement donné. Elles ont été justifiées par des données actualisées de la science.

[17] EBV : Epstein Barr Virus
[18] RCD : Rituximab- Cyclophosphamide-Dexamethasone

Au total, le taux de prescriptions hors référentiels de rituximab dans des indications de cancérologie est de 31% (31/101) durant la période de recueil. La moitié de ces prescriptions concernent la prise en charge de LBDGC en rechute. Ces prescriptions sont justifiées au regard de la littérature et des recommandations internationales en vigueur.

3.1.1.3.6. Panitumumab, Vectibix®

Sur les 9 prescriptions de panitumumab rapportées durant les trois mois du recueil, il n'y a eu aucune prescription hors AMM.

3.1.1.4. Bilan par organe

La répartition des situations cliniques recueillies et des prescriptions hors référentiels selon la localisation cancéreuse est présentée dans les Figures 13 et 14.

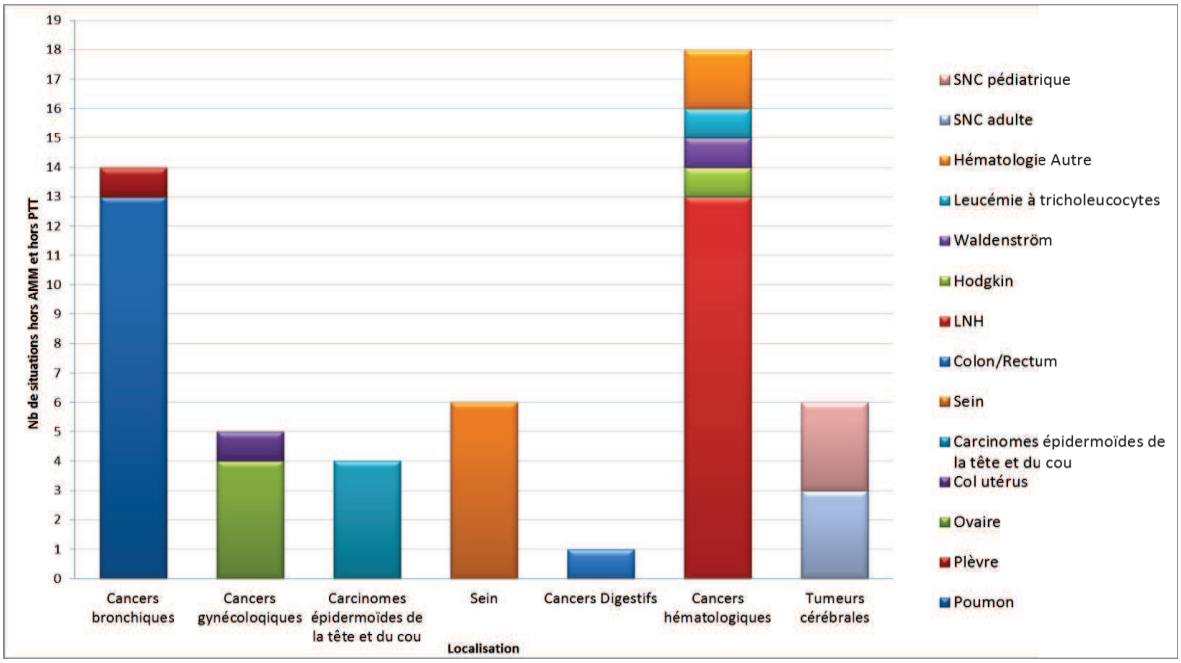


Figure 13 : Répartition, par localisation et organe, des situations cliniques hors AMM et hors PTT recueillies (n=54)

Les cancers bronchiques représentent la moitié des prescriptions hors AMM (50,4 %, Figure 14) mais seulement 26 % des situations cliniques hors AMM recueillies (Figure 13). Ces données révèlent des situations cliniques émergentes correspondant à des besoins thérapeutiques non couverts par l'AMM des biothérapies concernées (notamment le pemetrexed dans les CBNPC).

A contrario, les cancers hématologiques ont représenté un tiers des situations cliniques hors AMM (33,3 %, Figure 13) recueillies pour seulement 22,6 % des prescriptions hors référentiels (Figure 14). Cela peut s'expliquer par les caractéristiques spécifiques des pathologies concernées, le nombre de lignes de traitements et l'individualisation particulièrement poussée de la prise en charge des patients dans ces pathologies.

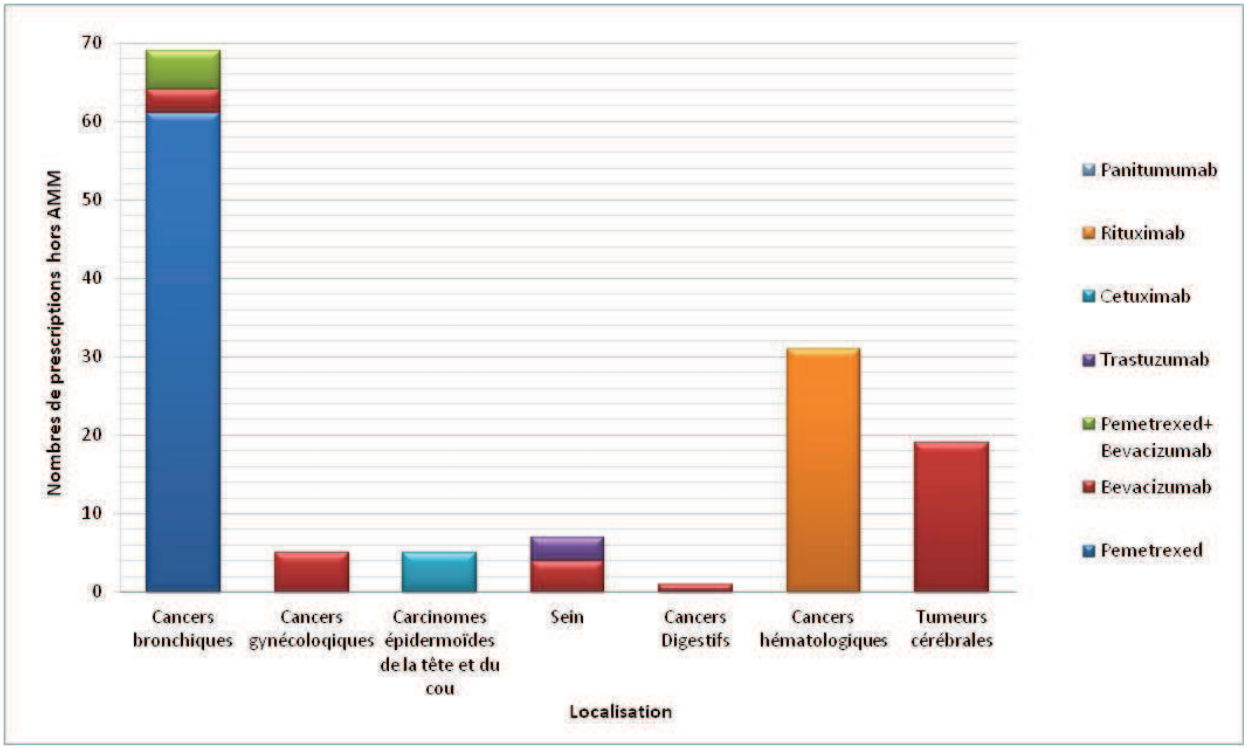


Figure 14 : Répartition, par localisation et par molécule des prescriptions hors AMM et hors PTT recueillies (n=137)

De plus, la Figure 14 présente la répartition des prescriptions hors référentiels recueillies en fonction des localisations cancéreuses et des biothérapies impliquées. Seul le bevacizumab a fait l'objet de prescriptions hors référentiels dans la prise en charge de cancers de

localisations diverses. Toutes les autres biothérapies ont été utilisées en dehors de leur AMM dans un seul type de localisation cancéreuse.

3.1.1.5. Ligne de traitement

Nous nous sommes également intéressés au stade d'avancement du cancer pour lequel le recours à une prescription hors référentiels a lieu (Figure 15).

De nouveau, une discordance apparait entre la répartition des situations cliniques et des prescriptions. En effet, 62,0 % des prescriptions hors référentiels ont été réalisées chez des patients métastatiques mais ces situations cliniques métastatiques ne représentent que 40,7 % de l'ensemble des situations cliniques pour lesquelles des prescriptions hors référentiels ont été rapportées.

Ces chiffres révèlent une forte prévalence des prescriptions hors référentiels en situation métastatique, qui peut s'expliquer par l'absence d'AMM des anticancéreux dans ces situations et ce dès la 1ère ligne métastatique.

De plus, il est à souligner qu'une part importante de prescriptions a été réalisée dans un type de traitement dit « autre ». La majorité de ces prescriptions correspond à des situations cliniques en hématologie (utilisation du rituximab notamment) que l'on ne peut caractériser par les autres types de traitement (adjuvant, néo-adjuvant, induction etc.).

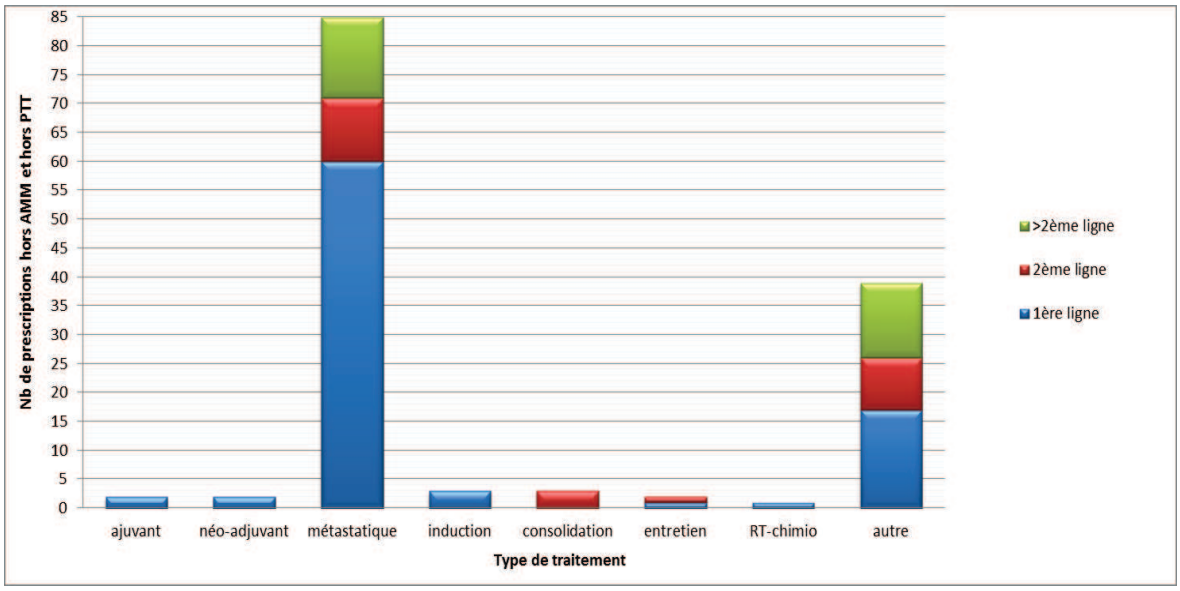


Figure 15 : Répartition, par ligne de traitement, du nombre de prescriptions hors AMM et hors PTT (n=137)

3.1.1.1. Données bibliographiques

Ce recueil de données a également permis de mettre à jour les références bibliographiques utilisées par les prescripteurs pour justifier leurs prescriptions hors référentiels.

Lors de la création de ce fichier de recueil, une synthèse bibliographique a été réalisée pour chaque biothérapie à partir des données bibliographiques issues d'une part des RBU, et d'autre part, des recueils de données précédents réalisés en région par les différents OMéDIT.

Ces données ont été enrichies par chaque établissement durant l'étude. In fine, pour la Haute-Normandie, le fichier comporte 243 références bibliographiques dont près de 10% ont été ajoutées par les établissements durant la période de recueil (Tableau XI).

Par ailleurs, environ un quart des références bibliographiques du fichier (22,2 %) sont des références qui ne sont pas mentionnées par les RBU. Ce travail permet de compenser, partiellement, l'absence de mise à jour des références citées dans les RBU (pas d'actualisation depuis 2010).

Tableau XI : Nombre de références bibliographiques intégrées dans le fichier de recueil de données avant et après mise en place de l'étude en Haute-Normandie.

	Données initiales			Données après recueil	Total
	Insuffisance de données*	Situations non acceptables**	Autres***	Références ajoutées par les établissements répondeurs	
Pemetrexed	12	10	7	5	34
Bevacizumab	61	9	7	5	82
Cetuximab	12	3	8	0	23
Trastuzumab	14	4	5	0	23
Rituximab	60	0	4	14	78
Panitumumab	2	1	0	0	3
Total	**161**	**27**	**31**	**24**	**243**

* Références indexées aux RBU justifiant les situations avec insuffisance de données ; ** Références indexées aux RBU justifiant les « situations non acceptables » (rapport bénéfice-risque défavorable sur la base des données disponibles) ; *** Autres : références bilbiographiques issues des recueils de données précédents sur le hors AMM

Près de la moitié des références bibliographiques ajoutées par les établissements haut-normands (45,8 %) durant l'étude sont des essais randomisés, dont 81,2 % sont des essais

de phase II et 18,8 % des essais de phase III (Tableau XII). De plus, 16,7 % des références ajoutées sont des recommandations de sociétés savantes. Enfin, les séries de cas, de niveau de preuve moindre, correspondent également à 16,7 % des références ajoutées.

Tableau XII : Détail, par type d'étude, des 23 références ajoutées par les établissements durant les trois mois de recueil

	Essais randomisés		Recommandations de sociétés savantes			Série de cas	Méta-analyse	Autres	Total
	Phase II	Phase III	Nationales	Européennes	Internationales				
Pemetrexed	(140,141)	(96)	-	(142)	(143)	-	-	-	5
Bevacizumab	(112)**	(113)*	(143)-	-	-	(110)	-	(111)	5
Rituximab	(126,128,129,131,135,144)	(127,132)	(145)	-	-	(130,146,147)	(148)	(149)	14
Total	**9**	**4**	**1**	**1**	**2**	**4**	**1**	**2**	**24**

* étude non publiée (session plénière, ASCO 2013), **étude en cours, non publiée

3.1.2. Résultats sur le plan national

Conformément à la circulaire du 31 janvier 2013 relative à la mise en œuvre de dispositions relatives à la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé de la liste en sus, et à la circulaire du 9 janvier 2014, le réseau des OMEDIT a assuré un suivi des 6 traceurs de cancérologie, et de 2 molécules de cancérologie bénéficiant d'un PTT (Busilvex® et Tomudex®) sur la période décembre 2013 - février 2014.

L'analyse des données recueillies au plan national étant toujours en cours, nous ne détaillerons pas les résultats en termes de taux d'incidence des prescriptions hors AMM pour les 6 biothérapies ni en termes d'analyse qualitative de ces prescriptions.

3.1.2.1. Organisation de l'analyse des données

L'analyse des données nationales est réalisée par les 9 OMéDIT du groupe de travail « Hors AMM » du RESOMEDIT : Haute-Normandie, Aquitaine, Nord-Pas-De-Calais, Bretagne, Pays de Loire, PACA/Corse, Centre, Ile-de-France et Rhône-Alpes.

A la demande de l'INCa, cette analyse est réalisée par organe. Ainsi, les 9 OMéDIT se sont réparti le travail d'analyse des données par localisation cancéreuse (Tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition de l'analyse des données entre les 9 OMéDIT en fonction de la localisation cancéreuse.

	Localisation du cancer par organe	OMEDIT pilote	OMEDIT associé	
Cancers digestifs	Colon/Rectum	**BPL**	Aquitaine	Rhône-Alpes
	Foie			
	Pancréas			
	Digestif autre			
Cancers hématologiques	LNH	**Aquitaine Rhône-Alpes**	Ile-de-France Centre	
	Hodgkin			
	Waldenström			
	Leucémie aigue pédiatrique			
	Lymphome pédiatrique			
	Hématologie autre			
Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	**Aquitaine**	Haute-Normandie	
Cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins	Poumon	**NPDC**	BPL	Ile-de-France
	Plèvre			
Tumeurs cérébrales malignes	SNC adulte	**Ile-de-France**	BPL	PACA
	SNC pédiatrique			
Cancers gynécologiques	Ovaire	**Centre**	Aquitaine	
	Utérus			
Cancers urologiques et génitaux de l'homme	Vessie	**PACA Corse**	Aquitaine	
	Prostate			
Cancers du sein	Sein	**Haute-Normandie**	NPDC	BPL Rhône-Alpes

BPL : Bretagne Pays-de-Loire ;NPDC : Nord-Pas-De-Calais ; PACA : Provence Alpes Côte d'Azur

Pour rappel, préalablement, les OMéDIT de chaque région pouvaient s'organiser comme elles le souhaitaient pour piloter en région le recueil de données (envoi du fichier excel directement aux établissements, envoi de fiches papier, extractions informatisées). En effet, l'organisation du recueil de données a été laissée à l'appréciation des régions, avec pour seule contrainte, une synthèse exhaustive des données dans le fichier de recueil commun (fichier excel).

3.1.2.2. Bilan quantitatif

Au 1er août 2014, 15 OMéDIT sur 25 ont participé au recueil de données, représentant 17 régions sur 26. Les 17 régions ayant participé à ce jour sont : Alsace, Aquitaine, Basse-Normandie, Bretagne/Pays de Loire, Centre, Franche-Comté, Haute-Normandie, Ile-de-France, Lorraine, Martinique, Midi-Pyrénées, Nord-Pas-de-Calais, Picardie, PACA/Corse et Rhône-Alpes.

Ces régions représentent 83 % de la population française[19].

Les données colligées à ce jour représentent 21 907 prescriptions, pour les 6 biothérapies concernées, toutes prescriptions confondues (AMM, PTT ou hors référentiels).

La répartition des prescriptions, tous types confondus (AMM, PTT et hors AMM/hors PTT), en fonction des molécules est à ce jour la suivante (Figure 16) :

- Pemetrexed (Alimta®): 3 491 prescriptions (15,9 %) ;
- Bevacizumab (Avastin®) : 6 596 prescriptions (30,1 %) ;
- Cetuximab (Erbitux®) : 2 535 prescriptions (11,6 %) ;
- Trastuzumab (Herceptin®) : 4 062 prescriptions (18,5 %) ;
- Rituximab (Mabthera®) : 4 712 prescriptions (21,5 %) ; et
- Panitumumab (Vectibix®): 511 prescriptions (2,4 %).

La répartition des prescriptions entre ces 6 biothérapies est comparable à celle recueillie pour la région Haute-Normandie (Figure 5). De plus, cette répartition est également comparable à celle des consommations (en nombre d'UCD) des 6 biothérapies en 2013 sur le territoire national (secteurs privé et public confondus) (Figure 17). Ces chiffres suggèrent une bonne représentativité des données recueillies.

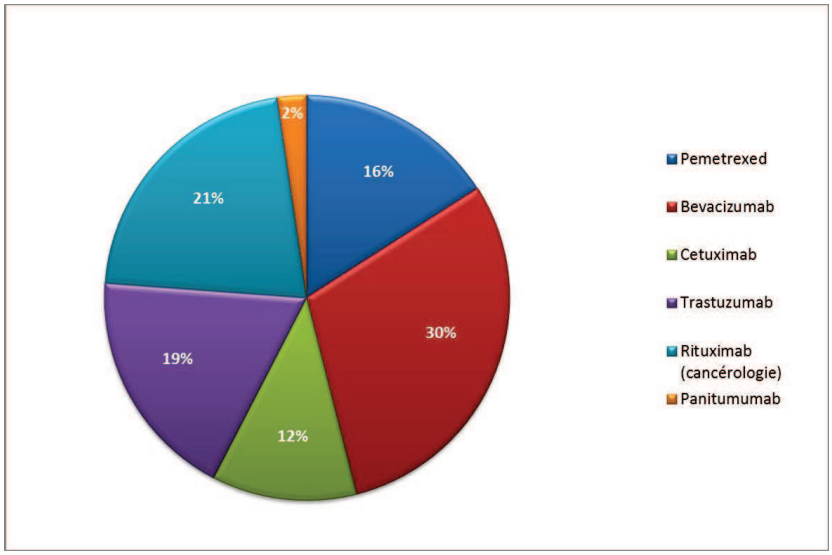
Deux cas particuliers s'ajoutent à ces prescriptions : raltitrexed (Tomudex®) et busulfan (Busilvex®) dans le cadre de leur PTT. Pour rappel, seul le nombre de patients traités dans le cadre d'un PTT devait être renseigné pour ces deux molécules.

Les résultats sur le plan national (Haute-Normandie compris), ont été les suivants :

- Busulfan (Busilvex®) : 222 prescriptions dans le cadre du PTT « Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie » (56).

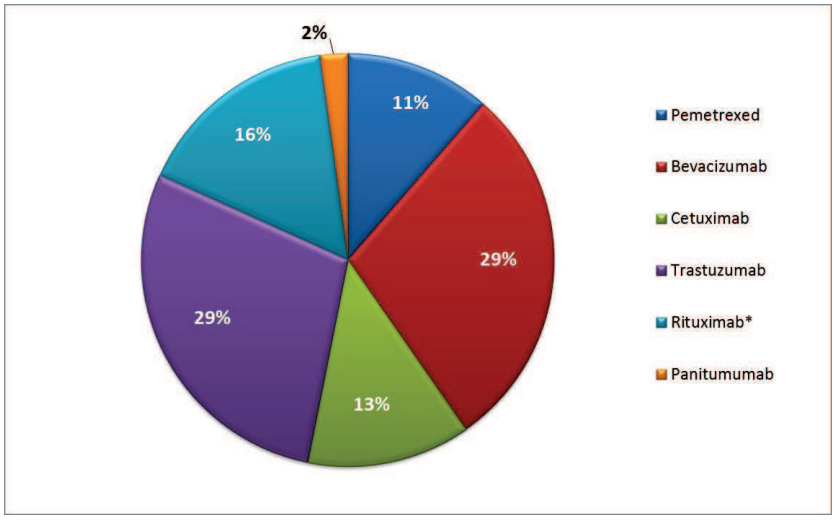
[19] Source INSEE- estimation de la population (résultats provisoires arrêtés fin 2013).

- Raltitrexed (Tomudex®) : 64 prescriptions dans le cadre du PTT « Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades ayant une contre-indication ou une intolérance aux fluoropyrimidines » (54).



* : prescriptions dans le cadre de l'AMM, d'un PTT ou hors AMM et hors PTT

Figure 16 : Répartition, par molécules, des prescriptions (tous types confondus*) sur le plan national (n=21 907)



Données SNATIH (nombre d'UCD consommées)
** Rituximab dans l'ensemble de ses indications (hors cancérologie compris)*

Figure 17 : Répartition des consommations des 6 biothérapies en Haute-Normandie en 2013 (Données SNATIH)

L'analyse des prescriptions hors référentiels pour les 8 localisations cancéreuses sera transmise à l'INCa et aux instances ministérielles (DGOS, DSS et DGS) avant la fin du mois de septembre 2014. Il sera alors intéressant de comparer les résultats du bilan régional pour la Haute-Normandie à ces résultats nationaux et comparer ainsi les pratiques de prescriptions d'une région à l'autre.

Ce premier recueil de données national sur les prescriptions hors référentiels, fruit du travail commun des OMéDIT et des établissements de santé participant, constituera une première base de données, quantitative et qualitative, sur les prescriptions hors référentiels en cancérologie. A terme, l'émergence de situations hors référentiels fréquentes et justifiées au regard de références bibliographiques de haut niveau de preuve pourrait, pour certaines situations, pousser en faveur de l'élaboration de RTU en cancérologie sur ces biothérapies.

3.2. Suivi du hors AMM en Europe

L'enquête que nous avons élaborée a été diffusée à l'ensemble des pharmaciens membres de l'ESOP. Nous présenterons dans ce travail les résultats des réponses obtenues au 30 août 2014. Nous souhaitons poursuivre l'enquête quelques semaines supplémentaires afin d'obtenir une meilleure exhaustivité des données sur le plan européen.

3.2.1. Union Européenne : résultats du questionnaire

Le questionnaire élaboré (Annexe 6) aborde 7 thématiques dont le contenu sera détaillé ci-dessous.

3.2.1.1. Union Européenne : les participants

Au sein de l'Union Européenne, 43 pharmaciens exerçant dans le domaine de l'oncologie médicale et de l'hématologie ont répondu au questionnaire. 18 Etats membres de l'Union Européenne (UE) sont représentés et 10 n'ont, à ce jour, pas encore participé (Annexe 8).

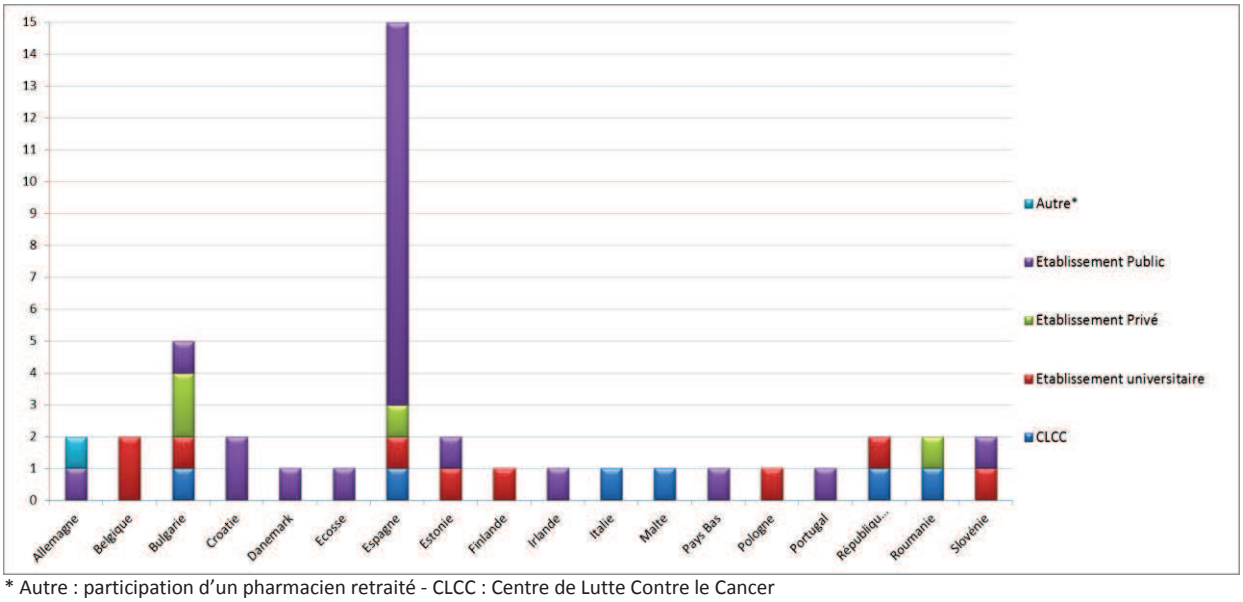
Les pays représentés sont les suivants : Allemagne (2 réponses), Belgique (2), Bulgarie (5), Croatie (2), Danemark (1) Espagne (15), Estonie (2), Finlande (1), Irlande (1), Italie (1), Malte (1), Pays-Bas (1), Pologne (1), Portugal (1), République Tchèque (2), Roumanie (2), Royaume-Uni (1, Ecosse) et Slovénie (2).

Tous les types d'établissements (centres spécialisés en cancérologie, établissements universitaires, publics, privés) sont représentés. Le secteur privé est très minoritaire (9,3 %). Plus de la moitié (53,5 %) des établissements ayant répondu sont des hôpitaux publics (hors centres spécialisés en cancérologie et établissements universitaires) (Figure 18).

Il est à noter que, pour la moitié des pays représentés, une seule réponse a été obtenue. A contrario, les pharmaciens espagnols et bulgares ont participé très activement à l'étude puisque 15 pharmaciens espagnols et 5 pharmaciens bulgares ont répondu.

Toutes les tailles d'établissements sont équitablement représentées dans le panel des réponses (Figure 19) – les capacités d'accueil vont de 14 lits (centre spécialisé en

cancérologie en Roumanie) à 2 000 lits (centre hospitalier universitaire de Louvain, Belgique).



* Autre : participation d'un pharmacien retraité - CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

Figure 18 : Nombre de participants au questionnaire en fonction du pays et du type d'établissement (n=43)

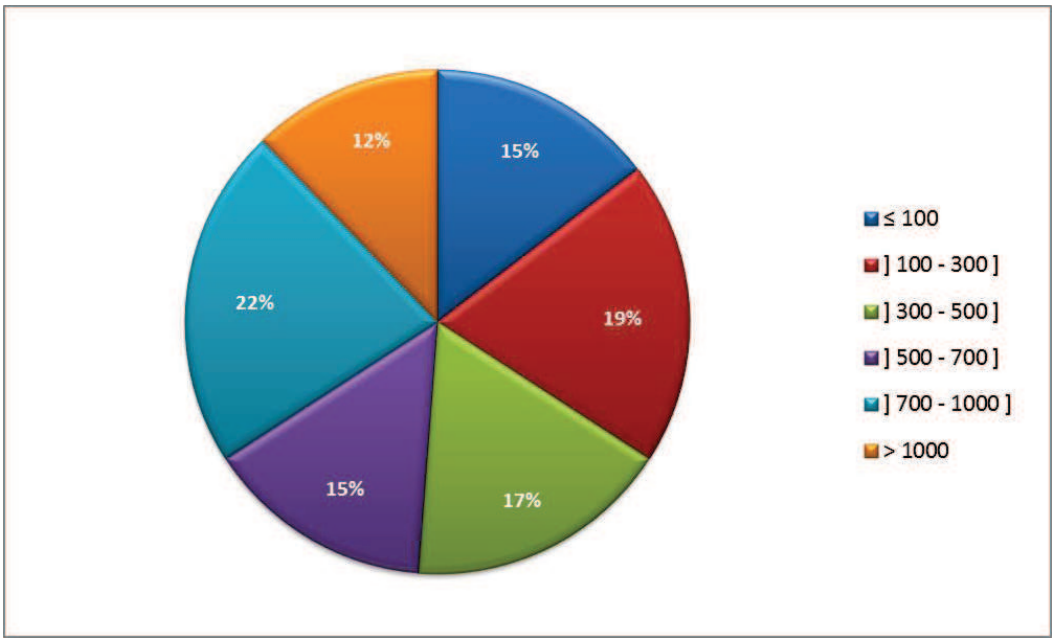


Figure 19 : Répartition des participants en fonction de la taille de l'établissement (nombre de lits) (n=43)

3.2.1.2. Existence d'une agence ou société nationale spécifique en cancérologie

Nous avons demandé aux pharmaciens participant s'il existait dans leur pays une agence ou société dédiée au cancer, à l'instar de l'INCa en France. Plus de la moitié (56 %) des pays participant ont répondu positivement (Allemagne, Belgique, Bulgarie, Danemark, Ecosse, Finlande, Irlande, Italie, Pays-Bas, République Tchèque et Slovénie). De manière générale, le rôle des agences ou sociétés mentionnées est l'élaboration et la diffusion de recommandations en cancérologie (100 % des cas).

Les agences italienne[20] et slovène[21] ont également un rôle de veille bibliographique.

3.2.1.3. Informatisation des prescriptions

Plus de quatre-cinquièmes des participants (81,4 %) ont indiqué que les prescriptions de chimiothérapies sont informatisées dans leurs établissements.

Parmi ces établissements, dans 62,8% des cas, l'informatisation est complète et dans 37,2 % des cas, elle est partielle. En effet, 13 établissements ont indiqué que les prescriptions de thérapies ciblées, de chimiothérapies orales ou parfois même de cytotoxiques ne sont pas incluses dans le logiciel de prescription.

Il est intéressant d'observer la multiplicité des logiciels de prescription utilisés dans les établissements européens. Nous avons ainsi comptabilisé 20 logiciels de prescriptions différents sur les 35 établissements fonctionnant avec un système de prescriptions informatisées.

Pour le cas de l'Espagne, 14 établissements sur les 15 participants fonctionnent avec un système de prescriptions informatisées. La moitié seulement utilise le même logiciel (Oncofarm®).

[20] AIOM : Associazione Italiana di Oncologia Medica (Italian Association of Medical Oncology)
[21] Institute of Oncology Ljubljana

Les places respectives du médecin et du pharmacien dans l'utilisation du logiciel de prescription des chimiothérapies sont comparables entre pays européens. De manière générale, l'indication dans lequel l'anticancéreux ou le protocole de chimiothérapie est prescrit est sélectionnée dans le logiciel de prescription par le médecin (62 %), très rarement par le pharmacien (6 %). Par ailleurs, cette sélection d'indication se fait à la fois par le médecin lors de la prescription et par le pharmacien lors de l'analyse pharmaceutique dans 14,7 % des cas.

3.2.1.4. Analyse pharmaceutique et pharmacie clinique

En France, la pharmacie clinique est encore en plein essor. Le rôle et les missions du pharmacien se médicalisent peu à peu. Celui-ci travaille de plus en plus en partenariat avec l'équipe médicale et participe à part entière à la prise en charge médicamenteuse du patient, notamment dans les disciplines très spécialisées telles que l'oncologie médicale ou l'hématologie.

Nous avons souhaité savoir si cette pratique de la pharmacie clinique était déjà ancrée, en développement ou absente au sein d'autres établissements européens.

Il nous semble, au regard des données recueillies, que cette discipline se développe dans les différents pays européens, à l'instar de la France, quand bien même ce développement est à des stades variés selon les pays.

En effet, 67 % des pharmaciens participant à l'enquête indiquent qu'ils n'interviennent jamais dans le choix du traitement avec l'équipe médicale lors de l'initiation d'un traitement anticancéreux (première ligne ou changement de ligne). A l'inverse, 5 % des pharmaciens indiquent qu'ils participent toujours aux choix thérapeutiques en collaboration avec l'équipe médicale. Enfin, 28 % indiquent qu'ils interviennent, dans certains cas uniquement, à ces choix de traitement anticancéreux (Figure 20).

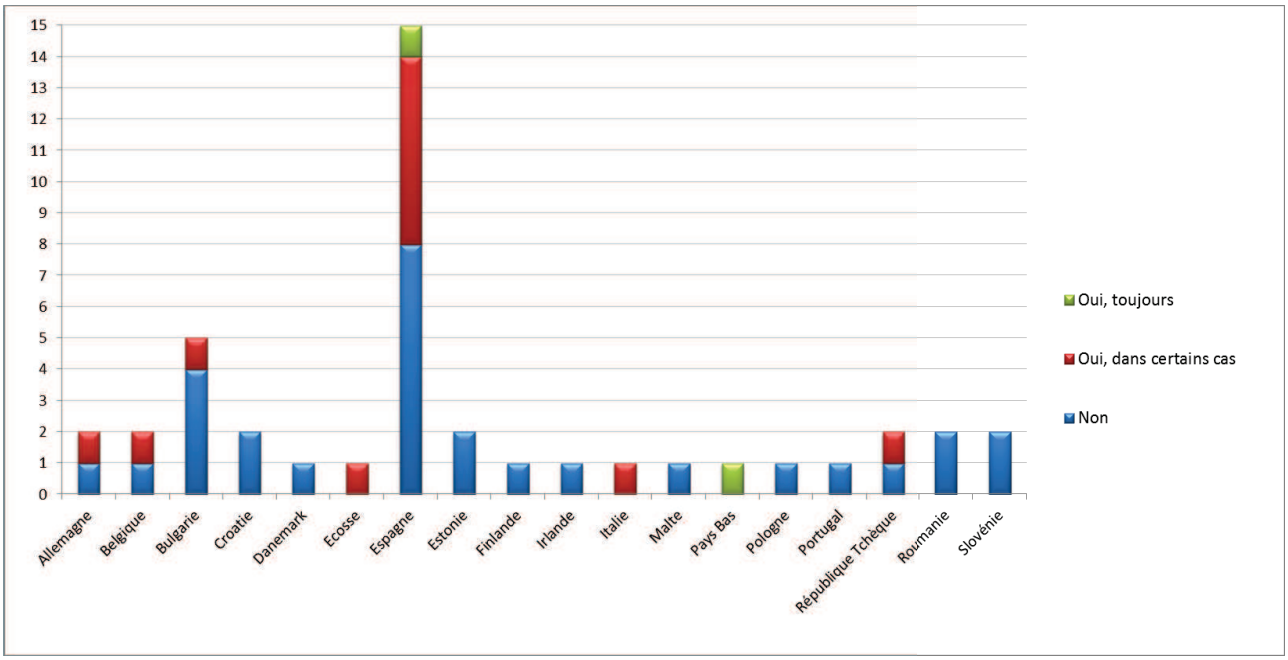
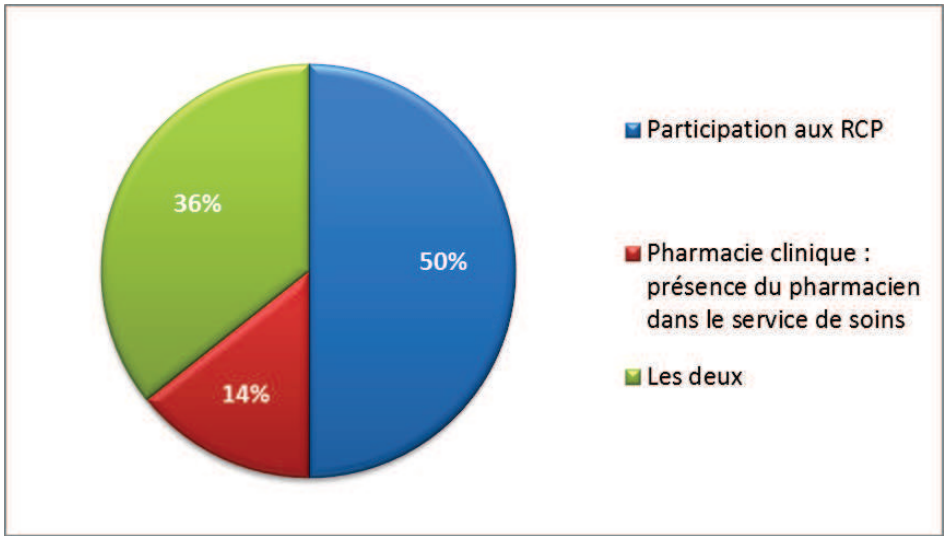


Figure 20 : Implication du pharmacien aux côtés du médecin dans la décision thérapeutique en cancérologie (n=43)

Nous avons ensuite demandé aux pharmaciens ayant répondu positivement à la question précédente, de quelle façon ceux-ci prenaient part aux décisions médicales de choix du traitement (Figure 21).



RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

Figure 21 : Modalités de participation du pharmacien au sein de l'équipe médicale lors des choix thérapeutiques (n=14)

Les modalités de participation aux choix thérapeutiques en cancérologie sont les suivantes :

- Participation aux réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) : 50 % des cas ;
- Présence du pharmacien dans le service de soins (pharmacie clinique) : 14 % des cas ; et
- A la fois participation aux RCP et présence du pharmacien dans le service de soins : 36 % des cas.

Pour les pharmaciens n'intervenant dans les choix thérapeutiques que dans certains cas particuliers, les cas cités sont les suivants :

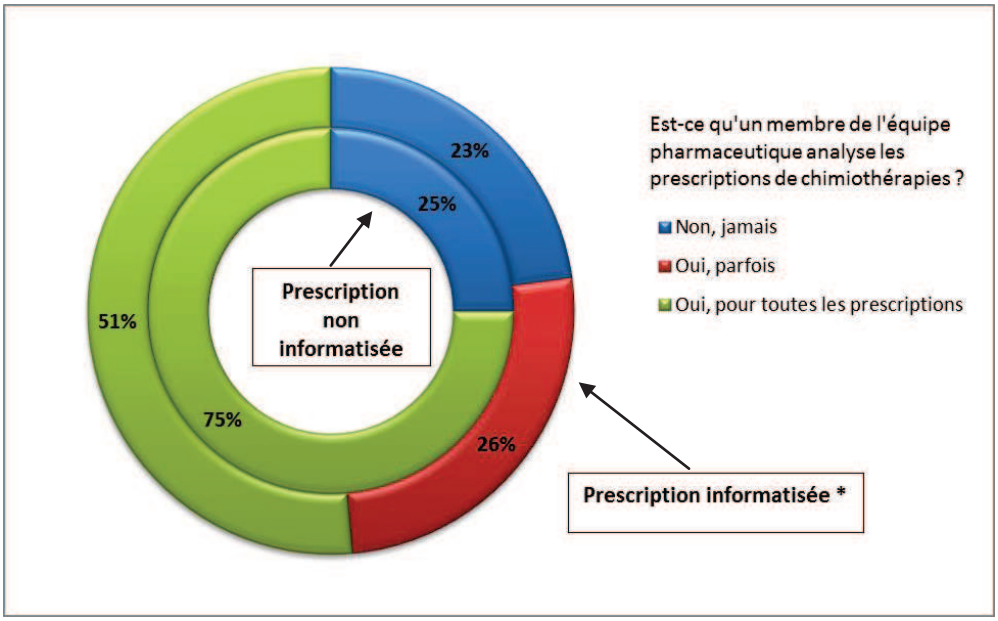
- Nouveaux médicaments, thérapies innovantes ;
- Utilisations hors AMM ;
- Patients spécifiques : historique médicamenteux particulier (toxicité, allergies) ;
- Ruptures, problèmes d'approvisionnement, non disponibilité du traitement ;
- Médicaments en essais cliniques ; et
- Approbation des nouveaux protocoles de chimiothérapie et validation de ceux-ci dans les logiciels de prescription par le pharmacien.

Il apparait donc que la place du pharmacien comme membre à part entière de l'équipe médicale est encore mal développée. Cependant, les données recueillies restent parcellaires (nombre limité de réponses par pays) et ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur la pratique globale d'un pays donné.

Il est intéressant d'observer que plus des trois quarts des pharmaciens ne réalisant pas d'analyse des prescriptions travaillent pourtant avec un système de prescriptions informatisées. Quatre-vingt-quatorze pour cent des pharmaciens travaillant avec un

système de prescriptions informatisées réalisent l'analyse pharmaceutique des prescriptions (Figure 22).

L'informatisation des prescriptions apparait donc comme un outil facilitateur pour le développement de l'activité d'analyse pharmaceutique. Cependant, celle-ci n'est pas indispensable – certains pharmaciens ne travaillant pas avec un système informatisé réalisent néanmoins cette analyse pharmaceutique (Figure 22).



* informatisation complète ou partielle des prescriptions

Figure 22 : Développement de l'analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies en fonction de l'informatisation ou non des prescriptions (n=43)

Plus généralement, parmi les 43 participants, la moitié (56 %) indiquent que l'analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies est réalisée de manière systématique par un membre de l'équipe pharmaceutique (Figure 23).

Enfin, parmi les pharmaciens réalisant l'analyse des prescriptions, 58 % indiquent avoir entièrement accès au dossier patient et 39 % indiquent n'avoir que partiellement accès à ces données et 3 % indiquent qu'ils n'ont pas accès à ces données patients.

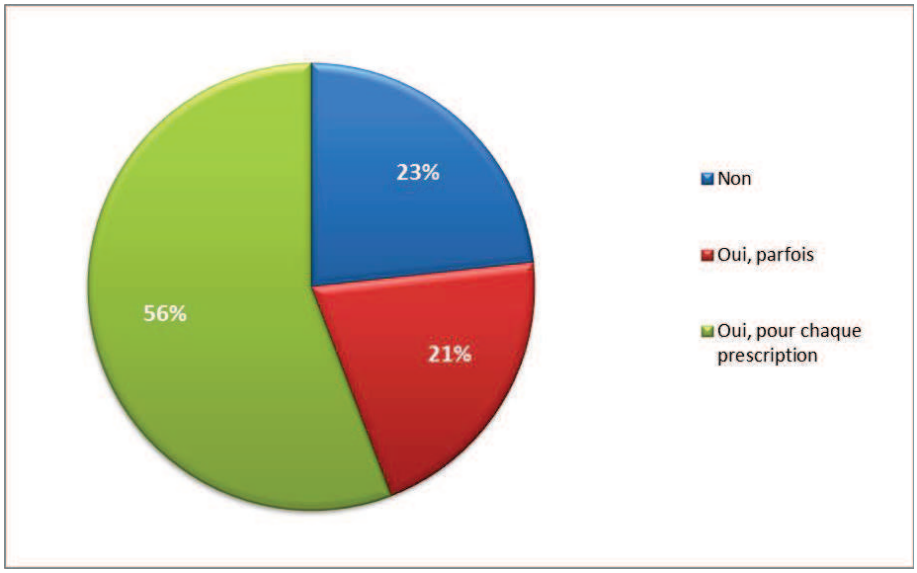


Figure 23 : Réalisation de l'analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies par un membre de l'équipe pharmaceutique (n=43)

Concernant l'interaction avec les médecins, les pharmaciens participant ont tous indiqué qu'ils demandent nécessairement des justifications complémentaires au prescripteur lorsqu'un ou plusieurs des critères contrôlés lors de l'analyse de la prescription ne sont pas conformes aux règles de bon usage (indication, posologie, interactions médicamenteuses, contre-indications, critères patients : poids, taille, dysfonction rénale, cardiaque ou hépatique, antécédents médicaux et chirurgicaux particuliers).

En outre, les moyens de communication entre pharmacien et médecin sont variables entre établissements et entre pays :

- Appel téléphonique : 41,9 % des cas ;
- Appel téléphonique + note écrite : 19,4 % des cas ;
- Rencontre visuelle avec le prescripteur : 16, 1 % des cas ; et
- Appel téléphonique ou note écrite ou rencontre visuelle avec le prescripteur : 22,6 % des cas.

3.2.1.5. Prescription hors AMM en cancérologie

Dans cette enquête, nous nous sommes concentrés sur les prescriptions hors AMM en cancérologie et le rôle du pharmacien dans la validation de ces prescriptions.

Ainsi, nous avons demandé aux pharmaciens participant l'impact de leur point de vue sur la décision médicale face à une prescription hors AMM (Figure 24). Sur les 43 participants, 25 % ont indiqué que le pharmacien n'était jamais impliqué dans le processus de décision face à ce type de prescription (Roumanie, Slovénie, Pologne et Danemark notamment). Parmi les pharmaciens impliqués dans ce type de décisions, 67 % ont indiqué que le point de vue du pharmacien était uniquement consultatif et 33 % ont indiqué que le pharmacien donnait l'autorisation d'utilisation du traitement (Ecosse, Espagne, Malte).

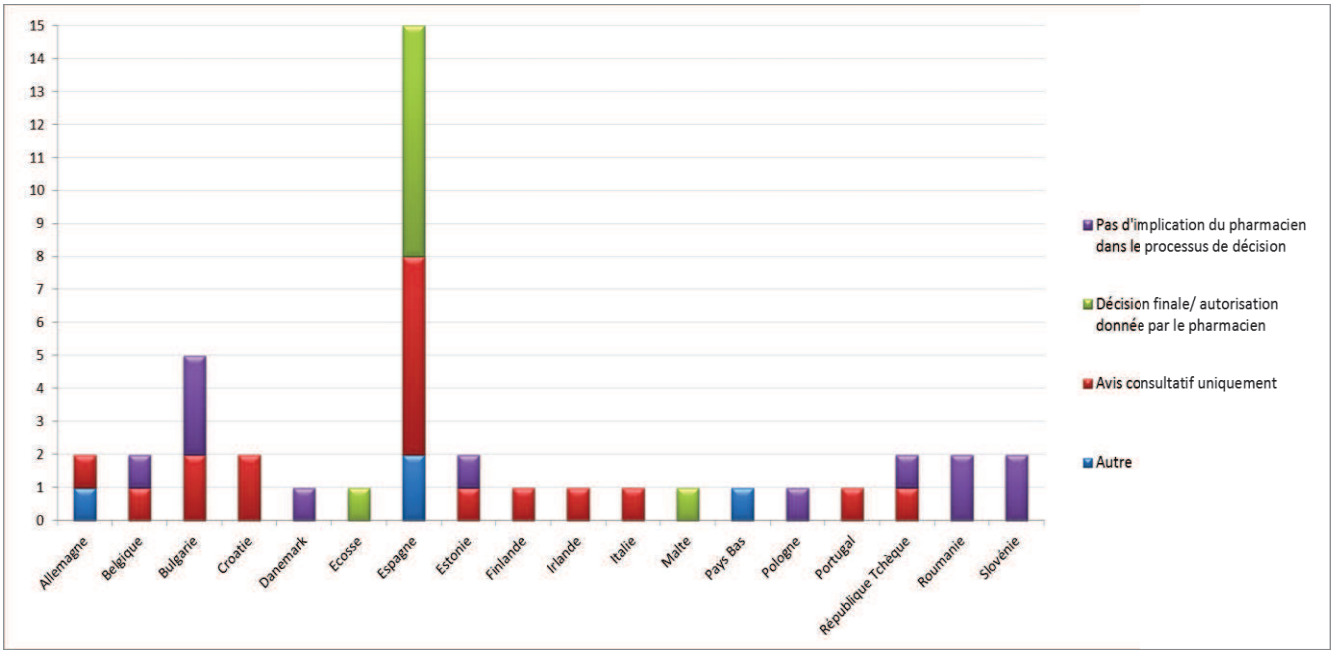


Figure 24 : Impact du point de vue du pharmacien sur la décision médicale face à une prescription hors AMM (n=43

Par ailleurs, certains pharmaciens nous ont fait part d'organisations notablement différentes de celles proposées dans le questionnaire :

- Pays-Bas : Concertation systématique entre le pharmacien et le médecin sur les bases de données de la littérature.

- Espagne : Existence de commissions régionales spécifiques statuant sur l'utilisation hors AMM des anticancéreux.
- Allemagne : implication importante des compagnies d'assurance privées – les prescriptions hors AMM des anticancéreux sont validées par ces entreprises privées, celles-ci en supportant le coût.

L'évaluation du taux de prescriptions hors AMM est souvent mal établie sur le plan national mais également local – les réponses s'échelonnent de 1 à 50 % de hors AMM. En effet, dans un tiers des pays, les participants ne savent pas évaluer le taux de prescriptions hors AMM en cancérologie dans leurs pays, mais également à plus faible échelle au sein de leurs établissements (Tableau XIV).

Tableau XIV : Estimation, par les pharmaciens participant, des taux de hors AMM en cancérologie dans leurs établissements et pays.

	Estimation du taux de hors AMM en cancérologie	
	Au niveau de l'établissement	Au niveau national
Allemagne	-	-
Belgique	-	-
Bulgarie	30-40 % (établissement pédiatrique)	10-15 %
Croatie	< 1 %	
Danemark	-	-
Ecosse	< 10 %	
Espagne	Entre 5 et 40 % selon les réponses	
Estonie	< 5%	< 10 %
Finlande	≈ 25 %	
Irlande	Variable selon les anticancéreux	
Italie	2-3 %	
Malte	-	-
Pays Bas	50%	
Pologne	3%	
Portugal	10%	
République Tchèque	30-40 %*	
Roumanie	-	-
Slovénie	40%	10%

*Un pharmacien tchèque précise que ce taux peut être ramené à 1% environ si l'on exclut les prescriptions qui concernent des anticancéreux dont les schémas d'administration sont ceux d'essais cliniques randomisés et publiés mais pour lesquels aucune AMM n'est encore disponible.

Ensuite, nous avons interrogé les participants sur les sources de données qu'ils utilisent pour valider une prescription hors AMM (Figure 25). La source la plus fréquemment citée correspond à des recommandations (62,6 %), qu'elles soient locales, régionales, nationales ou internationales. Parmi ces recommandations, les recommandations internationales (NCCN et ESMO notamment) ont été les plus fréquemment citées (26 %).

Près d'un quart des sources citées correspondent aux données de la littérature scientifique. Les bases de données médicales représentent 17 % des documents cités.

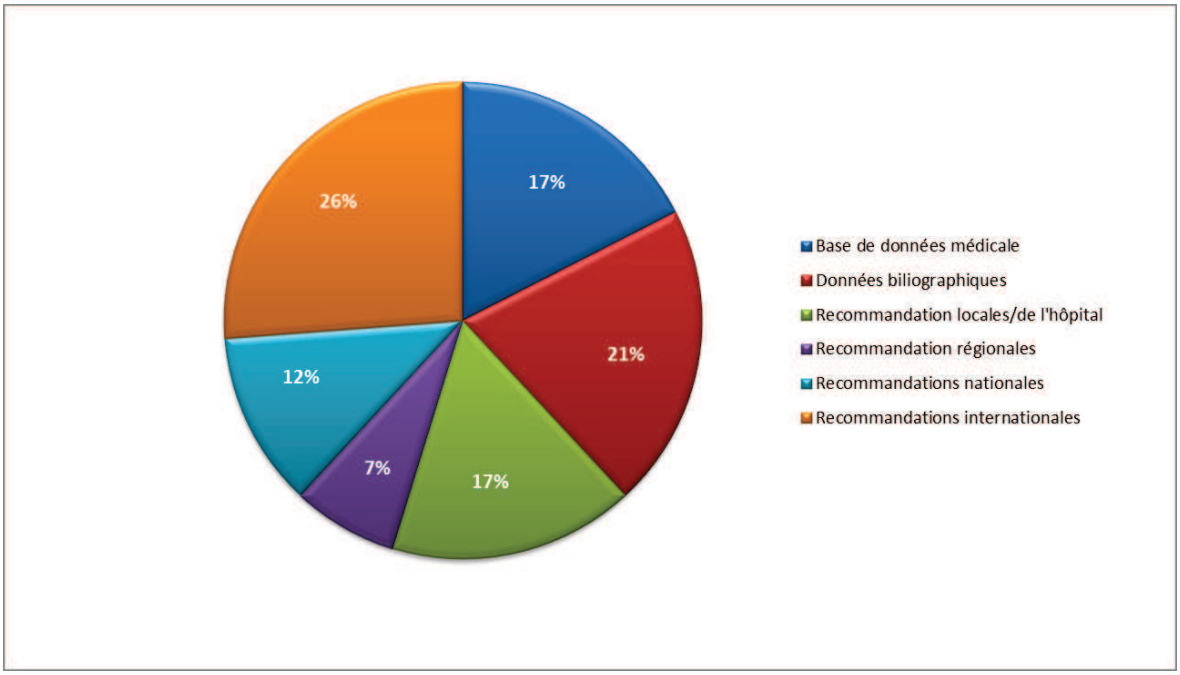


Figure 25 : Types de référentiels utilisés par les pharmaciens dans la validation des prescriptions hors AMM en cancérologie.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, en France, l'INCa joue un rôle primordial dans les pratiques de prescription en cancérologie, avec notamment la création des RBU. Nous avons souhaité savoir si les agences ou sociétés savantes nationales spécialisées dans les pays européens (lorsqu'elles existent) ont un rôle similaire. Ainsi, nous avons demandé aux pharmaciens si ces organisations leur fournissent des outils spécifiques d'aide à la validation des prescriptions hors AMM. Trois-quarts des réponses indiquent qu'aucun outil spécifique n'est mis à disposition. A l'inverse, 25 % des pharmaciens indiquent que des documents

spécifiques sur la question du hors AMM en cancérologie sont élaborés par des sociétés savantes. Les organisations citées sont les suivantes :

- Allemagne : société « *Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie* » (DGOP). Il est à noter qu'un seul pharmacien allemand sur les deux participant a répondu positivement à cette question.
- Bulgarie : 4 pharmaciens sur 5 indiquent, sans préciser l'entité concernée, qu'une société savante nationale émet des recommandations et outils spécifiques à l'oncologie.
- Espagne : Il y a une discordance dans les réponses des pharmaciens espagnols participant puisque 4 pharmaciens seulement sur les 15 participants ont indiqué qu'il existait une société savante nationale, émettant des recommandations spécifiques à la cancérologie et à l'utilisation hors AMM des anticancéreux, la « *Spanish Society of Hospital Pharmacy* » (SEFH). Il est précisé par les pharmaciens participant qu'un groupe de travail spécifique, appelé « GENESIS » («*Grupo de Evaluación de Novedades, EStandarización e Investigación en Selección de medicamentos* ») travaille spécifiquement sur l'évaluation des médicaments et les problématiques autour des prescriptions hors AMM.
- Pays-Bas: « *The Royal Dutch Pharmacists Association* » (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, KNMP).

3.2.1.6. Hors AMM et remboursement

Bien que l'AMM des anticancéreux soit le plus souvent européenne, l'accès au remboursement diffère d'un pays à l'autre de l'UE. Cela est d'autant plus vrai pour l'utilisation hors AMM des médicaments, reconnue différemment par les instances nationales et parties prenantes.

Nous avons détaillé, dans la partie précédente de notre travail, les modalités de financement des molécules onéreuses et d'accès au remboursement dans les situations hors AMM en France. Afin de comparer les modalités d'accès au remboursement des anticancéreux utilisés hors AMM à travers l'Europe nous avons interrogé les participants sur les points suivants :

- Existence ou non de situations hors AMM approuvées ou reconnues par une agence nationale ou au niveau local par leur établissement ;
- Modalités d'accès au remboursement de prescription hors AMM ; et
- Modalités de suivi des prescriptions hors AMM en cancérologie.

Nous allons par la suite détailler les réponses obtenues pour les 18 pays participant sur ces 3 questions.

3.2.1.6.1. Hors AMM en cancérologie : des situations reconnues ?

Des situations hors AMM sont approuvées et/ou reconnues par une agence (régionale, nationale) ou par leurs établissements dans 14 pays sur 18 - Allemagne, Belgique, Bulgarie, Croatie, Ecosse, Espagne, Finlande, Irlande, Italie, Malte, Pays-Bas, République Tchèque, Slovénie et Roumanie.

Des discordances de réponses assez importantes entre les pharmaciens d'un même pays apparaissent pour l'Allemagne, la Belgique, la Bulgarie, la Croatie, l'Espagne, la Slovénie et la Roumanie. Au total, 60 % des pharmaciens ont répondu positivement à cette question.

Nous avons ensuite demandé aux pharmaciens ayant répondu positivement, quelle était l'entité qui approuvait ces situations hors AMM. Dans certains pays, tels que l'Espagne, la Bulgarie, la Croatie, l'Italie, l'Irlande ou encore la Roumanie et la Slovénie, des recommandations locales, au niveau de l'établissement, valident l'utilisation hors AMM dans certaines conditions. Ces recommandations émanent de comités spécifiques au sein de l'établissement ou plus généralement de groupes d'experts s'appuyant sur des données de la littérature de haut niveau de preuve (essais de phase III).

Un autre système existe en Espagne, où des commissions régionales spécifiques valident les situations hors AMM acceptables.

En Allemagne et en République Tchèque, les compagnies d'assurance, qui supportent la charge financière, valident certaines utilisations hors AMM en cancérologie.

Enfin, aux Pays-Bas et en Finlande ou à Malte, les agences nationales du médicament approuvent certaines utilisations hors AMM.

3.2.1.6.2. Accès au remboursement et prescriptions hors AMM

Contrairement à la France où les prescriptions hors AMM en cancérologie peuvent être remboursées par l'assurance maladie dans certaines conditions (respect du bon usage notamment, dans les limites fixées par le CBU), cette utilisation hors AMM n'est jamais remboursée dans certains pays de l'UE. Ainsi, un tiers des réponses indique que l'utilisation de médicaments dans des situations hors AMM n'est jamais remboursée.

En Belgique, Bulgarie, République-Tchèque, Estonie et Roumanie, les réponses sont discordantes entre les participants.

En Belgique, certains pharmaciens rapportent que l'utilisation hors AMM est remboursée jusqu'à une certaine limite. Ceux-ci précisent que les conditions officielles de remboursement sont fixées par chaque agence régionale.

En Espagne, la discordance est encore plus importante puisque certains pharmaciens indiquent que l'utilisation hors AMM n'est jamais remboursée, quand d'autres indiquent qu'elle est remboursée uniquement en cas de justification voire même certains indiquent qu'elle est toujours remboursée. On peut se demander si ces discordances peuvent s'expliquer par la gestion décentralisée et régionalisée spécifique au système politique espagnol.

Lorsque les anticancéreux sont utilisés hors AMM, la prise en charge des prestations se fait différemment selon les pays. La prise en charge des médicaments incombe au patient en Roumanie et Estonie. Au Portugal, en Espagne et au Danemark, la prise en charge des thérapies incombe à l'établissement hospitalier. En Belgique, un participant indique que des systèmes de partage entre patient et industrie pharmaceutique sont mis en place pour prendre en charge les utilisations hors AMM. De même, deux participants bulgares rapportent ce type de prise en charge partagée (« *risk sharing* »). Deux autres pharmaciens bulgares indiquent que la prise en charge incombe à l'hôpital.

Aux Pays-Bas, le pharmacien participant indique que l'utilisation hors AMM peut être remboursée, jusqu'à une certaine limite. Il précise que le critère de remboursement principal est le prix du médicament en indiquant que les traitements onéreux ne sont remboursés que s'ils sont utilisés dans les indications de l'AMM. Dans ce cas, la question de

seuil d'inclusion dans le périmètre des thérapies coûteuses revient au premier plan, à l'instar des discussions en France autour de la définition de la liste en sus.

En Ecosse, Finlande et Irlande, les pharmaciens participant indiquent que l'utilisation hors AMM des anticancéreux est toujours remboursée, sans condition particulière. La prise en charge de l'utilisation hors AMM de ces anticancéreux est dans ce cas assurée par :

- le système de sécurité sociale en Finlande ;
- le *National Health Service* (NHS) au Royaume-Uni (Ecosse) ; et
- l'hôpital en Irlande. Le pharmacien irlandais précise que l'hôpital paie pour les chimiothérapies parentérales mais que, pour les thérapies nouvelles et innovantes, une partie du financement est assurée par le « *National Cancer Control Program* » (NCCP).

La moitié des pharmaciens espagnols ont donc indiqué que l'utilisation hors AMM était toujours remboursée. Ceux-ci indiquent que la prise en charge est supportée par le système de sécurité sociale espagnol, régionalisé (ex : Osakidetza dans le Pays Basque).

Enfin, 30 % des participants indiquent que le remboursement des anticancéreux dans leurs utilisations hors AMM est réalisé mais uniquement si la prescription est justifiée. Les pays concernés sont l'Allemagne, la Bulgarie, la Croatie, l'Espagne, l'Ecosse, l'Italie, Malte, la République Tchèque, la Roumanie et la Slovénie. En Estonie, les justifications demandées sont des justifications cliniques : antécédents spécifiques du patient (allergie, contre-indications, dysfonctions cardiaque/rénale/hépatique). Dans les autres pays cités, les justifications doivent être à la fois basées sur des critères cliniques et sur des données bibliographiques.

Lorsque les justifications requises sont apportées, la prise en charge est assurée différemment selon les pays concernés (Tableau XV). Dans la majorité des cas, ce sont les systèmes nationaux d'assurance maladie qui prennent en charge ces utilisations. En Allemagne et République Tchèque, ce sont les assurances privées qui assurent le remboursement des thérapies.

En cas d'absence de justification des prescriptions hors AMM, la prise en charge des traitements incombe parfois au patient (Roumanie, Espagne, Allemagne, Malte) et parfois à l'hôpital (Croatie, Pologne) (Tableau XV).

Des systèmes de « risk sharing » sont mis en place en République Tchèque, Estonie et Slovénie. Dans ce cas, la prise en charge est partagée entre l'entreprise pharmaceutique et l'hôpital (80,86,87).

Tableau XV : Utilisation hors AMM des anticancéreux : organisation du remboursement en fonction du type de justification de la prescription.

	Situation hors AMM justifiée	**Situation hors AMM non justifiée**
Roumanie	Caisse nationale d'assurance maladie (CNAS)	Patient
Bulgarie	Caisse nationale d'assurance maladie	A la fois l'hôpital et le patient
Espagne	Caisse nationale ou régionale d'assurance maladie	Patient ou Assurance privée
	Caisse nationale ou régionale d'assurance maladie	Patient ou Assurance privée
Allemagne	-	Patient
	Assurance privée	Patient
République Tchèque	Assurance privée	A la fois l'hôpital et les entreprises pharmaceutiques
Estonie	Caisse nationale d'assurance maladie (Health Insurance Fund)	A la fois l'hôpital, les entreprises pharmaceutiques, et le patient
Slovénie	-	A la fois l'hôpital et les entreprises pharmaceutiques
Croatie	Caisse nationale d'assurance maladie (HZZO)	Hôpital
	Caisse nationale d'assurance maladie (HZZO)	Hôpital
Italie	Caisse nationale d'assurance maladie (Servizio Sanitario Nazional)	A la fois l'hôpital et le patient
Pologne	Caisse nationale d'assurance maladie: National Health Fund (NFZ)	Hôpital
Malte	Caisse nationale d'assurance maladie	Patient

3.2.1.6.3. Organisation du suivi des prescriptions hors AMM en cancérologie

Lorsque l'utilisation hors AMM est remboursée (62,5 % des réponses), les organismes « payeurs » contrôlent le bon usage des anticancéreux de manière régulière dans 45,8 % des cas. Ces contrôles n'existent pas dans certains pays tels que la Belgique, la Finlande ou la Pologne, (30 % des cas). Les contrôles sont réalisés de manière occasionnelle dans 25 % des cas (Ecosse, Estonie, Irlande, République Tchèque, Malte).

De nouveau, des contradictions dans les réponses des pharmaciens espagnols ne nous permettent pas d'établir un panorama clair de la situation en Espagne.

Aux Pays-Bas, ces contrôles sont réalisés en continu, grâce à un système national informatisé.

En Allemagne, les contrôles sont également réalisés de manière systématique par les compagnies d'assurance privées.

En Italie, le système régionalisé et les contrôles sont ainsi réalisés de manière régulière par les organisations régionales d'assurance maladie (ex : *Sistema Sanitario Regionale*).

Les contrôles organisés peuvent cibler tous les produits ou seulement des molécules spécifiques, comme par exemple en République Tchèque et en Bulgarie.

Indépendamment des contrôles menés par les organismes payeurs, nous avons interrogé les pharmaciens européens sur l'existence ou non de contrôles spécifiques, internes aux établissements, sur l'utilisation hors AMM des anticancéreux en termes de bon usage du médicament.

Seul un quart des pharmaciens rapporte que ce type de contrôle est mis en place au sein de leur établissement. Dans la majorité des cas (60 %), ces suivis sont organisés au niveau local, par l'établissement ou un groupement d'établissements d'une même région (Espagne, Italie).

Ces contrôles sur les prescriptions hors AMM en cancérologie sont réalisés ponctuellement sur des situations spécifiques ou une période donnée (Espagne) ou de manière systématique

par un suivi exhaustif de l'ensemble des prescriptions hors AMM (Allemagne, Italie, Belgique).

Ces mesures de suivi répondent à des objectifs variables : connaissances et révision des pratiques, sécurité et tolérance de l'utilisation hors AMM ou encore suivi des dépenses de santé.

Enfin, nous avons demandé aux pharmaciens européens s'ils étaient confrontés à des situations hors AMM émergentes, pour lesquelles le recours aux prescriptions hors AMM est fréquent. La moitié des participants nous confirme l'existence de ce type de situations dans leur pratique quotidienne.

Nous citerons ici les principales situations cliniques hors AMM rapportées :

- Biothérapies utilisées hors AMM dans l'attente de leur commercialisation ;
- Pathologies rares ;
- Cancers pédiatriques ; ou
- Patients ne répondant pas aux traitements standards, au-delà de la 2ème ligne de traitement.

Plus spécifiquement, sur les 6 biothérapies étudiées précédemment, les pharmaciens participant rapportent des situations comparables à celles relevées en France :

- Pemetrexed en traitement adjuvant dans le CBNPC ;
- Utilisation du carboplatine à la place du cisplatine en cas d'insuffisance rénale ;
- Bevacizumab dans la dégénérescence maculaire (non inclus dans le recueil de données français car hors cancérologie);
- Rituximab dans les LNH.

Au regard de ces similitudes de situations hors AMM émergentes à travers l'Europe, il nous semble que la création de référentiels communs sur le hors AMM pourrait être une perspective intéressante de développement et de suivi des prescriptions hors AMM.

3.2.1.7. Perspectives : Evolution de rôle du pharmacien en cancérologie

Notre questionnaire s'achevait par deux questions ouvertes, interrogeant les pharmaciens participant d'une part sur leur vision de l'évolution de la profession de pharmacien dans la prise en charge du cancer dans leurs pays respectifs et, d'autre part, sur leur point de vue personnel sur l'évolution décrite dans la première partie de la réponse (Annexe 6).

Bien que la pharmacie clinique oncologique soit développée à des degrés d'avancement variables selon le pays d'origine des participants, il est intéressant de constater que les pharmaciens souhaitent tous faire évoluer la profession dans cette même direction. Ainsi, les opinions suivantes ont notamment été émises par plusieurs pharmaciens provenant de pays différents :

- Importance de la mise à jour des connaissances du pharmacien, notamment en cancérologie, pour avoir une vraie plus-value pharmaceutique dans la prise en charge du patient ;
- Renforcement de la pluridisciplinarité en améliorant l'implication des pharmaciens dans les groupes de travail locaux, régionaux ou nationaux émettant des recommandations de pratique clinique ;
- Organisation d'une standardisation de l'utilisation hors AMM et d'un suivi de ces utilisations ;
- Promotion de l'éducation thérapeutique du patient et des conseils qui lui sont prodigués lors de la dispensation, pour les chimiothérapies orales notamment (observance du patient et gestion des effets indésirables) ;
- Amélioration de la collaboration et de la communication entre médecins et pharmaciens ; et
- Développement des activités de pharmaco-économie.

Les pharmaciens participant évoquent avec optimisme l'évolution de la profession dans les années à venir, qui sera marquée, selon eux, par un renforcement du rôle du pharmacien auprès du patient et une participation plus active directement dans le service de soins en

collaboration avec le reste de l'équipe médicale. Le pharmacien doit faire valoir ses connaissances et ses compétences tant sur les aspects logistique et organisationnel (production, informatisation) que sur les aspects cliniques (amélioration de la sécurité des soins, de la gestion des effets indésirables, renforcement de l'analyse pharmaceutique).

De plus, certains pharmaciens participant soulignent l'existence d'une réelle évolution, voire révolution dans les thérapeutiques de cancérologie avec le développement de thérapies ciblées et de plus en plus de chimiothérapies orales. En effet, la balance chimiothérapie IV/orale s'inverse progressivement et le pharmacien a un rôle de premier rang vis-à-vis du patient notamment, dans le suivi de ce type de traitement anticancéreux (éducation thérapeutique).

3.2.2. Autres pays participant (hors Union Européenne)

Le questionnaire a connu une diffusion large et des réponses ont été reçues de la part de pharmaciens exerçant dans des pays autres que les Etats membres de l'UE. Ces réponses et quelques conclusions sont brièvement évoquées ci-dessous.

A ce jour, 10 participants de 7 pays différents ont répondu au questionnaire : Afrique du Sud (3 réponses), Maroc (1), Egypte (2), Islande (1), Pakistan (1), Argentine (1) et Suisse (1).

Pour ces pays, nous nous intéresserons uniquement aux modalités d'organisation du suivi des prescriptions hors AMM et aux questions d'accès au remboursement pour ces prescriptions.

Seuls les participants sud-africains, marocains et argentins indiquent l'existence d'une agence nationale dédiée au cancer[22] dans leurs pays.

A la lumière des réponses reçues , il apparait que le développement de la pharmacie clinique est hétérogène entre les pays et établissements. Par exemple, cette discipline semble particulièrement bien implantée dans l'hôpital égyptien (2 pharmaciens) et inexistante dans

[22] Maroc : *Moroccan association for study and research in cancer* – Afrique du Sud: *South African society of medical oncology* – Argentine : *Instituto Nacional del Cancer*

l'hôpital islandais (pas d'analyse pharmaceutique des prescriptions, pas d'implication du pharmacien dans les décisions médicales).

En ce qui concerne le remboursement, seule la moitié des pharmaciens participant indique que l'utilisation hors AMM des anticancéreux est remboursée :

- Pakistan : remboursement par les assurances privées pour toutes les prescriptions hors AMM. Aucun contrôle n'est par ailleurs mis en place par ces compagnies d'assurances.
- Islande : remboursement par le système d'assurance maladie nationale (*National Social Security*) uniquement si la prescription est justifiée au regard de données cliniques et bibliographiques. En cas d'absence de justification, la prise en charge des thérapeutiques du patient est répartie au moyen d'un système de « risk sharing » entre entreprises pharmaceutiques et hôpital.
- Suisse et Afrique du Sud : remboursement par les assurances privées uniquement si la prescription est justifiée au regard de données cliniques et bibliographiques. En cas d'absence de justification, la prise en charge financière est imputée à l'hôpital et au patient en Afrique du Sud, et aux entreprises pharmaceutiques et au patient en Suisse.

De plus, aucun participant n'a indiqué de situations cliniques hors AMM émergentes dans leurs pays respectifs. Ces réponses s'opposent donc fortement à celles des pharmaciens exerçant dans un Etat membre de l'UE, qui ont mentionné de nombreuses situations hors AMM émergentes.

Enfin, sur les questions de perspectives sur l'évolution de la profession dans la prise en charge du cancer, les réponses révèlent des différences importantes sur la place du pharmacien au sein du système de soins. En Afrique du Sud, le pharmacien semble encore trop peu sollicité et les pharmaciens participant à l'enquête indiquent avoir conscience de la place importante que le pharmacien pourrait avoir auprès des médecins notamment des spécialistes, tels que les oncologues. Cette évolution du métier semble en marche en Argentine, en Egypte ou au Maroc, pays dans lesquels les pharmaciens jouent désormais un rôle important, notamment dans l'amélioration de la sécurité des soins. La démarche semble

bien moins ancrée en Islande où le rôle du pharmacien reste assez limité. Le pharmacien islandais participant à l'enquête indique que l'analyse pharmaceutique n'est pas encore une activité mise en place puisque ce rôle de contrôle est réservé à l'infirmière et non au pharmacien.

In fine, les pharmaciens participant ont conscience de l'évolution importante du métier et des opportunités à saisir pour changer la vision trop peu médicalisée que le corps médical a de la profession. Ils souhaiteraient tous être plus impliqués et intégrés à l'équipe médicale des services de soins.

4. DISCUSSION GENERALE

Le suivi des traitements de pathologies cancéreuses est une problématique majeure dans notre système de santé puisque les dépenses liées à ces traitements représentent 10 % des dépenses de l'Assurance Maladie[23]. Plus particulièrement, le suivi de l'utilisation hors AMM des thérapies ciblées anticancéreuses représente un enjeu important en termes de santé pour les patients mais également en termes économiques et réglementaires (9,14) pour le système de santé dans son ensemble. En France, en dehors de données ponctuelles relatives à un produit ou un établissement donné, peu de données sont disponibles à ce jour pour évaluer les pratiques de prescriptions hors AMM en cancérologie (22).

L'organisation du recueil national de données représente le premier travail d'une telle ampleur sur les pratiques de prescriptions de médicaments de la liste en sus. L'organisation de ce travail par les OMéDIT, s'inscrit dans le cadre de leurs missions, et démontre la capacité de ces organisations régionales à travailler sur des projets nationaux communs.

Notre étude a présenté les résultats de ce premier bilan quantitatif et qualitatif sur l'utilisation hors référentiels (hors AMM et hors PTT/RTU) de 6 biothérapies utilisées en cancérologie (pemetrexed, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab, panitumumab et rituximab) pour la région Haute-Normandie.

Le recueil de ces données et leur analyse sont intéressantes pour les établissements et les autorités compétentes (DGS, DSS, DGOS, INCa, ANSM, HAS) à plusieurs niveaux. Sur le plan économique, elles permettent à ces entités d'évaluer le respect des engagements du CBU et les dépenses en médicaments innovants (inscrits sur la liste en sus). Sur le plan clinique, elles permettent d'évaluer le respect du bon usage du médicament et de réaliser une veille des innovations thérapeutiques. En France, le taux de prescription hors référentiels est à la fois le principal critère d'évaluation de ce bon usage et le principal outil de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé.

[23] Mathilde Lignot-Leloup, CNAMTS, *Institut Curie* – 25 septembre 2013 (Données 2009)

L'harmonisation nationale des modalités de recueil permettra à terme un meilleur contrôle des pratiques de prescription et ainsi une veille sanitaire plus adaptée à la réalité du terrain. Les résultats nationaux permettront, en fonction des situations émergentes recueillies, de proposer aux agences nationales (ANSM, HAS) des situations cliniques pouvant éventuellement justifier du dispositif de RTU.

Ce travail comporte également un volet important de veille scientifique dans la mesure où il a permis de recueillir l'ensemble des données bibliographiques utilisées par les cliniciens pour justifier les prescriptions hors AMM. L'impact des RBU (150) sur la pratique clinique apparait important au regard des données obtenues mais l'absence de mise à jour des références bibliographiques de ces référentiels depuis 2010 limite sa pertinence clinique.

Nous avons détaillé dans ce travail les résultats de ce recueil prospectif et déclaratif sur une période de 3 mois (1er décembre 2013 – 28 février 2014) pour la région Haute-Normandie. Ainsi, nous avons quantifié, pour les 16 établissements de la région ayant une activité de cancérologie, l'utilisation hors référentiels des 6 biothérapies les plus couramment utilisées en oncologie médicale et hématologie.

Dans cette région, le taux de prescriptions hors référentiels a été de 22,2 % toutes biothérapies confondues, ce qui est inférieur à la proportion rapportée par d'autres études de ce type en Europe (77) ou aux Etats-Unis (25,151) et équivalent à celle retrouvée dans une étude multicentrique prospective italienne dont la méthodologie est comparable à la celle mise en place ici (76). Il est à noter, par ailleurs, que le taux de prescription hors AMM rapporté pour le rituximab (31 %) est comparable à celui retrouvé dans l'étude américaine de 2013 de l'équipe de Rena Conti et al (33 %) (25) mais bien inférieur à celui rapporté par Van Allen et al (47 %) (30). Cette différence peut s'expliquer par le fait que dans cette dernière étude, les indications « hors cancérologie » du rituximab ont été prises en compte, ce qui n'était pas le cas dans notre étude.

A l'instar des conclusions de ces 3 études, les résultats en région Haute-Normandie révèlent que, dans la grande majorité des cas, l'utilisation hors AMM des thérapies ciblées étudiées était justifiée par les recommandations européennes (ESMO) et/ou américaines (NCCN).

Par ailleurs, ce travail nous conduit à nous interroger sur la variation de la prévalence des prescriptions hors AMM selon les molécules : 0 % pour le panitumumab, 3 % pour le trastuzumab, 10 % pour le cetuximab, 16 % pour le bevacizumab, 31 % pour le rituximab et jusqu'à 44 % pour le pemetrexed. Cela pourrait être dû, en partie seulement, aux libellés des AMM rédigés de manière plus ou moins précise selon les molécules. Cette hypothèse reste à pondérer puisque, par exemple, le libellé d'AMM du panitumumab est extrêmement précis (statut mutationnel précis, ligne de traitement, protocole à associer, type de traitement) et aucune utilisation hors AMM n'a pour autant été rapportée durant la période de référence de l'étude. La multiplicité des situations cliniques (pathologie, ligne et type de traitement, molécules associées), en hématologie par exemple, induit inévitablement des situations non couvertes par l'AMM (exemple du rituximab).

Ces variations de taux de prescriptions hors AMM nous amènent à l'une des principales limites de ce travail : l'exhaustivité des données. En effet, la nature déclarative du recueil et son caractère descriptif (pas de plan statistique) ne nous permettent pas à ce jour de garantir de manière certaine l'exhaustivité des données et la répétabilité de la méthode mise en place d'un établissement à l'autre et, plus généralement, d'une région à l'autre. La comparaison inter-établissements peut également être critiquée du fait des activités et tailles variables des établissements. Pour pallier cette difficulté, nous avons choisi de présenter les résultats du recueil de données pour la région Haute-Normandie dans son ensemble, sans détailler les résultats établissement par établissement.

La seconde limite de ce recueil de données est l'absence de prise en compte des données cliniques des patients (âge, sexe, antécédents médicaux, dysfonctions d'organes etc.). La récente étude suisse de M. Joerger et al (77) intégrait ces critères cliniques, renforçant ainsi les justifications apportées aux prescriptions hors AMM par les médecins. Pour réaliser une analyse qualitative complète de l'utilisation hors AMM des anticancéreux, il serait nécessaire d'intégrer ce type de données et de décrire ainsi la population de patients concernés par les prescriptions hors AMM. Par exemple, le Performance Status du patient ou encore le compte-rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire à l'origine de la décision thérapeutique pourraient être inclus dans les justifications bibliographiques devant être apportées en cas de prescription hors AMM. Dans cette étude, les auteurs ont tenté de démontrer l'existence de possibles facteurs prédictifs de l'utilisation hors AMM en

cancérologie en fonction de la typologie de patient et du type de cancer. Les résultats de cette étude indiquaient que l'utilisation hors AMM était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes et que la localisation digestive du cancer était un facteur prédictif positif d'utilisation hors AMM des chimiothérapies.

Enfin, afin de mieux appréhender les enjeux cliniques des prescriptions hors référentiels, il serait également utile de suivre les patients ayant fait l'objet d'une prescription hors AMM afin d'évaluer l'impact clinique à long terme de ce type de prescription, sur le plan de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du traitement.

Les résultats de ce recueil révèlent également que les 6 biothérapies sont utilisées hors référentiels, en grande majorité, pour des pathologies dans lesquelles ces molécules possèdent déjà une AMM. Il s'agit alors de non-conformités des conditions de prescriptions (ligne de traitement, type de traitement, molécules associées). Les prescriptions de pemetrexed associé au carboplatine dans le CBNPC (85,2 % des prescriptions hors AMM de pemetrexed) ou de rituximab dans les LNH sont des illustrations caractéristiques de ce type de situations peu divergentes de l'AMM. Ces utilisations ne sont pas pour autant synonymes de mésusage en termes d'efficacité et/ou de sécurité pour le patient. Ces conclusions sont en accord avec les différentes données de la littérature scientifique sur le sujet (20,76,77).

Cela dit, il existe des prescriptions hors AMM dans des pathologies non couvertes par l'AMM des molécules étudiées. Cela est notamment vrai pour les pathologies rares, pour lesquelles peu de traitements existent et peu d'essais cliniques sont mis en place. L'utilisation hors AMM du bevacizumab dans les glioblastomes (43,4 % des prescriptions hors AMM de bevacizumab recueillies) en est le parfait exemple. Pour le traitement de ces pathologies, les options thérapeutiques sont limitées, ce qui peut expliquer la forte proportion de patients traités hors AMM.

Outre le non-respect des conditions de prescriptions et les situations d'impasses thérapeutiques, subsistent aussi quelques rares cas d'emploi de médicament dans des pathologies non prévues dans l'AMM, alors même que les données actualisées de la science ne permettent pas de conclure quant au bénéfice du traitement. Ce type de prescription peut être considéré comme du mésusage et devrait relever de la recherche clinique plus que de la pratique clinique courante.

Sur la période de référence de l'étude, plus de la moitié (62 %) des prescriptions hors AMM ont été réalisées en situation métastatique. La grande majorité de ces prescriptions a été justifiée par une ou plusieurs références bibliographiques en dépit du fait que, pour les lignes avancées de traitement, en situation métastatique, peu de recommandations existent. Cette forte incidence de prescriptions hors AMM en situation métastatique révèle la problématique du manque d'essais cliniques possibles (critères d'inclusions et non inclusions stricts) dans ces populations de patients et ainsi de l'absence d'AMM dans ces situations de cancers avancés, en n^{ème} lignes de traitement. Par ailleurs, cette donnée amène à s'interroger sur les enjeux décisionnels (cliniques, scientifiques, éthiques, économiques) de l'arrêt des chimiothérapies dans des situations cliniques cancéreuses avancées en n^{ème} lignes de traitement.

Pour faciliter la justification des prescriptions hors AMM, le fichier de recueil comportait un volet « bibliographie » contenant de nombreuses références. Ce fichier était destiné à être mis à jour par les établissements. L'objectif était de faire un état des lieux actualisé des données bibliographiques sur lesquelles repose l'utilisation hors AMM de ces 6 biothérapies en cancérologie. La veille bibliographique réalisée dans le cadre de ce recueil pourra être renouvelée à chaque itération de ce type de suivi de pratique de prescriptions. Il serait intéressant de disposer à terme d'un fichier bibliographique commun dans lequel figureraient des études de haut niveau de preuve explicitant les modifications de stratégies thérapeutiques et prescriptions hors AMM. En effet, à ce jour, il n'existe pas en France ou en Europe de guide rassemblant les utilisations hors AMM les plus courantes, avec les références bibliographiques associées, comme aux Etats-Unis, où trois ouvrages de ce type complètent le *Physician Desk Reference* (13).

Seules 16,7 % des références bibliographiques rapportées par les établissements correspondent à des recommandations de sociétés savantes. Cependant, ces recommandations de groupes d'experts ou de sociétés savantes sont d'une grande utilité (152) pour les médecins lorsqu'ils prescrivent hors AMM. Dans les pathologies rares notamment, pour les patients en ligne avancée de traitement pour lesquels peu d'essais cliniques sont ouverts, mais également pour les patients ne répondant pas aux critères stricts d'inclusion d'essais cliniques en cours, ces recommandations permettent d'argumenter et de valider certaines utilisations hors référentiels. Cependant, quel que soit

leur niveau (régional, national ou international), elles ne peuvent se substituer aux agences d'évaluation du médicament accordant les AMM (ANSM en France ou EMA sur la scène européenne). Le niveau de preuve requis par ces dernières pour délivrer une AMM est naturellement plus strict. Par ailleurs, l'indépendance de ces structures d'évaluation est extrêmement contrôlée (153) quand celle des sociétés savantes et groupes d'expert a parfois été remise en cause (154).

Comme évoqué précédemment, notre étude présente certaines limites. Ce recueil national de données est un dispositif expérimental dont la méthodologie doit être affinée. La reproductibilité du recueil d'un établissement à l'autre et d'une région à l'autre et l'exhaustivité des données recueillies ne sont pas garanties à ce jour. Un questionnaire d'évaluation proposé par les OMéDIT et validé par l'INCa sera diffusé durant le dernier trimestre 2014 à l'ensemble des OMéDIT, avec l'objectif de lever certaines incertitudes précédemment citées.

Enfin, ce recueil ne détaille pas les situations cliniques pour lesquelles les prescriptions respectant le cadre de l'AMM ont été réalisées durant la période de référence de l'étude. Par conséquent, cette étude ne nous permet pas d'établir une analyse d'incidence des prescriptions hors AMM par pathologie donnée.

Par ailleurs, ce fichier a été pensé de telle sorte que les données demandées aux établissements puissent être extraites directement des logiciels de prescription les plus couramment utilisés en France. En région Haute-Normandie, cette extraction des données a été réalisée par certains établissements fonctionnant avec le logiciel CHIMIO®. Ce logiciel permet en effet d'extraire l'intégralité des données demandées mais ne permet pas de distinguer les initiations de traitements et modifications de lignes de traitements des autres prescriptions. Un travail important de tri des données a donc dû être réalisé par les pharmaciens hospitaliers en charge de ce recueil. De plus, la multiplicité des logiciels de prescriptions ne favorise pas l'élaboration d'une méthode simple et reproductible d'extraction des données d'un établissement à l'autre.

"Le coût de l'innovation est le prix du progrès » (155). Ainsi, ce travail s'inscrit dans la démarche de maîtrise médicalisée des dépenses de santé. Le concept de maîtrise médicalisée correspond à la prise en compte des contraintes économiques dans la production de soins : « *Dans un contexte de ressources limitées, des soins dont les coûts sont les plus élevés doivent être évalués et confrontés aux exigences de la réalité économique*" (156).

Dans cette étude, nous ne pouvons raisonner uniquement en termes de coût car cela serait trop restrictif. En effet, le coût réel d'un médicament est en fait une somme de coûts, directs et indirects, liés à une multitude d'étapes de l'usage du médicament : produit en lui-même (durée du traitement et du séjour hospitalier), préparation, administration, surveillance, prévention et prise en charge des effets indésirables. La simple prise en compte du prix des biothérapies pourrait donner une idée des sommes en jeu mais ne pourrait en aucun cas représenter une étude de coûts exhaustive. Cependant, une évaluation médico-économique de l'impact de l'utilisation hors AMM de ces biothérapies serait pertinente au regard des simples coûts engendrés par la consommation de ces spécialités. Bien au-delà des sommes engagées, le cancer coûte à notre pays 150 000 vies par an (17).

L'évolution des prix des médicaments reste en effet la problématique centrale du contrôle de la liste en sus. Les niveaux de prix attribués sont très élevés (157) en cancérologie et ne sont pas nécessairement corrélés aux progrès thérapeutiques apportés (36). Une évolution à la baisse des prix des molécules les plus onéreuses et les plus utilisées en pratique clinique (les 6 biothérapies de notre étude par exemple) pourrait influer sur les dépenses globales de la liste en sus. L'impact financier de l'utilisation des nouvelles formes galéniques des biothérapies étudiées (Herceptin® ou Mabthera® par voie sous-cutanée par exemple) ainsi que de la perte de brevet de ces deux molécules dans les cinq prochaines années devront être surveillés.

De plus, la LFSS pour 2014 (50) intègre à l'article 51 une modification importante sur la gestion de la liste en sus : *« Cette liste précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées à l'article L. 162-22-6. »*. L'inscription sur la liste en sus sera ainsi faite par produit et par indication ; la prise en charge d'un médicament pouvant être ainsi inclus dans le GHS dans certaines indications et être hors T2A dans d'autres de ses indications. L'objectif

de cette modification est d'obtenir une gestion plus juste, plus efficiente de la liste en sus. Les évolutions induites par cette modification seront à surveiller, notamment en termes de dépenses de la liste en sus et d'évolution des pratiques de prescription.

Ce travail démontre tout de même que si l'AMM d'un médicament valide un niveau de preuve scientifique élevé et garantit un rapport bénéfice/risque favorable pour le patient, en pratique, l'utilisation d'un médicament anticancéreux ne peut se limiter aux indications strictes et précises validées par celle-ci (158). De fait, le processus d'obtention d'une AMM ou d'une extension d'AMM ne permet pas d'intégrer, en temps réel, les données actualisées de la science. Cela crée inévitablement des décalages permanents entre un contenu d'AMM figé et une pratique clinique en constante évolution.

La médecine factuelle (EBM, *Evidence Based Medicine*), centrée sur le patient, se définit comme l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient (159). La mise en place de ce type de recueil encourage et appuie cette pratique, *via* l'exigence de justification des prescriptions hors référentiels par des données actualisées de la science. Ce système suppose la mise en œuvre de standards de qualité par l'analyse critique des études disponibles et l'adaptation des données de la littérature à la pratique clinique quotidienne. Dans le cadre de notre travail, et comme dans d'autres études publiées sur cette thématique (51), nous avons pu constater que la plupart des recours à un traitement hors AMM était justifiée par des études de phase II ou III publiées dans des revues scientifiques à comité de lecture. Cette *Evidence Based Medicine*, bien que ne reposant pas sur des autorisations réglementaires, révèle une médecine éclairée, consciencieuse et adaptée à la pathologie du patient.

Notre travail sur la prescription hors AMM nous a conduits à nous interroger sur l'AMM et l'élaboration de référentiels : sur quels niveaux de preuve doit-on se baser pour prétendre respecter le bon usage d'un médicament ? Comment établir des consensus internationaux pour harmoniser les systèmes de gradation des échelles de niveaux de preuve ? Comment

adapter les démarches d'obtention des AMM pour qu'elles intègrent l'évolution continue des recommandations et pouvoir notamment garantir une égalité d'accès aux soins ?

Nous notons par exemple dans notre étude que le nombre de patients traités hors AMM pour la prise en charge d'un cancer du sein est très faible en comparaison au nombre de patients traités pour cette indication en France ou même dans la région Haute-Normandie. Cela s'explique notamment par une recherche très active dans cette pathologie et un large éventail d'options thérapeutiques. Le niveau de preuve exigible pour prouver l'efficacité d'une nouvelle thérapeutique dans cette indication ne peut donc être le même que pour un médicament destiné à traiter une pathologie rare sans traitement existant reconnu. Cet exemple illustre la difficulté à définir le niveau de preuve acceptable à exiger quelles que soient l'indication du traitement et la situation clinique concernée. Le pharmacien est au cœur de cette problématique lors de l'analyse de ce type de prescription (72,73,160). Sa collaboration avec l'équipe médicale est alors primordiale pour valider une prescription respectant le bon usage du médicament, et ce dans l'intérêt du patient (161).

Pour faciliter les extensions d'AMM dans le domaine de l'oncologie, l'ESMO suggère la création d'une liste de médicaments dont l'utilisation serait reconnue comme acceptable et utilisée par l'ensemble des pays européens (78). Elle va encore plus loin en proposant de modifier les règles d'extension d'AMM qui, jusqu'à présent, laissent les industriels seuls maitres des démarches (162,163). Pour l'ESMO, les communautés de chercheurs et les professionnels de santé devraient pouvoir initier une demande d'extension d'AMM en coopération avec les instances officielles de régulation. La mutualisation de dossiers bibliographiques ou de données cliniques telles que les caractéristiques des patients suivant de nouveaux protocoles, le type d'effets indésirables à surveiller spécifiquement ou les durées des lignes de traitement, pourrait permettre d'élaborer une base d'évaluation commune qui, à terme, servirait de levier pour l'élaboration d'essais cliniques ou l'actualisation des référentiels.

Dans ce travail, nous nous sommes également intéressés aux modalités de suivi des prescriptions hors AMM en cancérologie ainsi qu'à la place du pharmacien dans les autres pays d'Europe dans l'objectif de comparer les pratiques françaises à celles de nos voisins européens. Les réponses au questionnaire élaboré représentent un premier état des lieux européen sur le rôle du pharmacien en oncologie/hématologie et sur la gestion des prescriptions hors AMM (analyse pharmaceutique, responsabilités du pharmacien, accès au remboursement, suivi des prescriptions).

Ce travail présente cependant un certain nombre de limites. La première d'entre elles est la non exhaustivité des données à travers l'Europe : 42 % des Etats membres de l'UE n'ont pas encore participé (étude toujours en cours). Le faible nombre de répondeurs par pays constitue la seconde limite de ce travail. En effet, pour la moitié des pays participant, un seul pharmacien a répondu. Néanmoins, la validité des résultats peut s'appuyer sur la représentativité des participants puisque la majorité de ceux-ci sont les pharmaciens délégués européens au sein de l'ESOP, référents en pharmacie oncologique au sein de leurs pays.

Ces résultats partiels nous permettent tout de même d'établir une première comparaison des pratiques pharmaceutiques au sein de l'Union Européenne et les modalités de gestion des prescriptions hors AMM en cancérologie.

Sur la thématique « pharmacie clinique », d'importantes différences entre pays de l'UE apparaissent à la lumière des réponses obtenues. Certains pays semblent particulièrement avancés dans le développement de cette activité pharmaceutique (Pays-Bas, Ecosse, Italie (164)) quand d'autres ne l'ont pas encore mise en place au sein de leurs établissements (Roumanie, Slovénie, Croatie, Estonie, Irlande, Finlande, Danemark). En France, le développement de la pharmacie clinique reste à ce jour spécifique à chaque établissement mais les pharmaciens hospitaliers ont conscience de l'opportunité qu'ils ont de faire évoluer leur profession vers une médicalisation plus forte et un lien plus étroit avec les services de soins. Ainsi, à l'instar de la France, l'activité de pharmacie clinique (implication du pharmacien au sein du service de soin, participation aux choix thérapeutiques, analyse des prescriptions, conciliation médicamenteuse, éducation thérapeutique) se développe au sein de l'UE mais reste donc à des stades variés selon les pays (161,164,165). Les données recueillies restent parcellaires (nombre limité de réponse par pays), ce qui ne nous permet

pas de conclure avec certitude sur les pratiques globales d'un pays donné par rapport à un autre. Cependant, les difficultés rapportées quant à la mise en place de cette activité apparaissent être communes entre les pays : manque de temps et de financement, lien de confiance entre médecin et pharmacien long et délicat à mettre en place (161).

A l'hôpital, la relation pharmacien/patient reste, elle aussi, encore trop peu développée, que ce soit à l'échelle française ou européenne. Il serait intéressant d'établir un état des lieux des besoins du patient atteint de cancer en soins pharmaceutiques afin de développer des outils adaptés : conciliation médicamenteuse, éducation thérapeutique et chimiothérapies orales etc.

En France, le rôle du pharmacien en oncologie médicale et hématologie est particulièrement central. En effet, celui-ci est amené à intervenir sur l'ensemble des étapes du circuit du médicament :

- étape de prescription par une double validation médicale et pharmaceutique des protocoles de chimiothérapie enregistrés dans les logiciels de prescription, par une participation aux choix thérapeutiques pour le traitement du patient dans certains cas (notamment via sa participation aux Réunions de Concertations Pluridisciplinaire) ;
- étape d'analyse pharmaceutique de la prescription ;
- étape de préparation des chimiothérapies au sein d'une unité de préparation centralisée ; et
- étape de dispensation.

Notre questionnaire n'avait pas pour objectif de décrire les modalités françaises de mise en place de la pharmacie clinique au sein de services d'onco-hématologie. Il est cependant à noter qu'une étude nationale française, organisée par la *Société Française de Pharmacie Oncologique* (SFPO), est actuellement en cours à ce sujet. En effet, l'étude IMPACTO (68) a pour objectif de réaliser une analyse descriptive des pratiques françaises de pharmacie clinique en cancérologie. Cette étude a tout d'abord cartographié les activités de pharmacie clinique oncologique dans les différents centres spécialisés en cancérologie (IMPACTO 1)

avant de poursuivre, actuellement, par une mesure de l'impact clinique et économique des interventions pharmaceutiques des pharmaciens cliniciens spécialisés en onco-hématologie (IMPACTO 2).

Au sein de l'UE, le rôle du pharmacien en cancérologie parait souvent moins bien déployé puisque près de la moitié des pharmaciens participant indiquent qu'ils ne réalisent pas systématiquement l'analyse des prescriptions de chimiothérapies.

Nous avons ensuite interrogé les pharmaciens sur l'impact de leur avis face à une prescription hors AMM. En France, l'impact de l'avis pharmaceutique est important dans la décision du fait de l'analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies, réalisée de manière systématique. Le pharmacien est ainsi la dernière barrière dans le processus global de prescription. Cette étape représente également la première étape de dispensation du médicament. Le pharmacien peut, sur justification, refuser de valider une prescription hors AMM s'il estime que les justifications apportées au dossier ne garantissent pas le bon usage des médicaments, c'est-à-dire des conditions acceptables de sécurité d'emploi et d'efficacité. Ce type de décision est également possible en Espagne, en Ecosse ou en Italie. Dans un quart des pays participant de l'UE, le pharmacien n'est jamais impliqué dans ce processus de décision (Roumanie, Slovénie, Pologne et Danemark notamment).

Les moyens mis à disposition du pharmacien pour assurer une validation pharmaceutique ont été étudiés dans plusieurs études européennes et américaines (71,72,161,164,165). En France, le pharmacien peut s'appuyer à la fois sur les références bibliographiques apportées par le médecin mais également sur les recommandations émises par l'INCa (RBU). Trois quarts des pharmaciens européens participant à notre étude indiquent qu'aucun référentiel de ce type (RBU) n'existe dans leur pays. En Allemagne ou aux Pays-Bas, ce type de recommandations existe et des documents spécifiques sur l'utilisation hors AMM des anticancéreux sont proposés par l'agence en charge de ces problématiques.

Sur les questions d'accès au remboursement des thérapies anticancéreuses utilisées dans des situations hors AMM, les résultats du questionnaire révèlent que le système français est particulièrement favorable au patient (28). En effet, en France, le remboursement des hôpitaux pour l'utilisation hors AMM des anticancéreux inscrits sur la liste en sus est assuré si la prescription est justifiée par des données bibliographiques et cliniques. Ainsi, le patient,

entièrement couvert pas le système de solidarité nationale, n'est jamais mis à contribution pour financer les thérapeutiques utilisées dans la prise en charge du cancer. Les modalités de financement sont très variées dans les différents pays de l'UE, certaines étant très différentes du système français (90).

En Allemagne ou en République Tchèque par exemple, ce sont les assureurs privés des patients qui prennent en charge le financement des thérapeutiques anticancéreuses lors d'une utilisation hors AMM. Celles-ci mènent des contrôles stricts sur les situations de prescriptions hors AMM et ne remboursent pas les thérapeutiques lors de l'absence de justification de la prescription ; le patient devant dans ce cas financer le traitement. Dans d'autres pays tels que l'Espagne, la Roumanie ou encore la Croatie et l'Italie, un système d'assurance maladie, comparable au système français, assure la prise en charge des traitements lorsque la prescription hors AMM est justifiée. En cas d'absence de justification, et de la même manière qu'en France, les dépenses sont imputées à l'hôpital en Croatie ou en Bulgarie mais parfois imputées au patient ou aux assureurs privés en Espagne par exemple. D'autres systèmes de financement, tel que le *risk sharing* (partage de risques), tendent à se développer en Europe (80,86,87) et sont déjà mis en place dans certains des pays répondeurs : Italie et Royaume-Uni par exemple.

L'organisation du suivi des prescriptions hors AMM est extrêmement variable selon les pays de l'UE. En France, une organisation nationale de suivi des prescriptions hors AMM est donc désormais en marche. L'objectif principal de ce suivi français reste le bon usage du médicament, dans un contexte de maitrise médicalisée des dépenses de santé.

Les réponses obtenues font apparaître que, similairement à la France, dans la majorité des cas, les contrôles sur la prescription hors AMM sont réalisés par les organismes payeurs (publics ou privés) avec pour objectif principal la maitrise des dépenses de santé (Allemagne, Pays-Bas).

In fine, cette comparaison européenne montre que la France est un pays favorable à l'innovation, notamment en cancérologie, et où l'offre de prise en charge clinique est l'une des meilleures au monde (166) : «*La France a l'un des taux de survie global à 5 ans les plus élevés : 71% pour les femmes et 53% pour les hommes, contre 53% pour les femmes et 43%*

pour les hommes au Royaume-Uni » d'après un article de 2007 publié dans la revue *The Lancet* . Les prix des médicaments anticancéreux y sont élevés par rapport à la moyenne européenne mais l'accès au remboursement et ainsi l'équité d'accès aux soins sont particulièrement bien assurés dans le système français.

Sur le plan français, la démarche entreprise par les OMéDIT devrait aboutir à une meilleure connaissance des prescriptions hors AMM et une mutualisation des expériences dans un but commun d'amélioration et d'harmonisation des pratiques, de bon usage du médicament mais également de promotion de l'égalité d'accès aux soins.

CONCLUSION

L'utilisation des thérapies ciblées en cancérologie est en pleine expansion depuis une dizaine d'années. Pour les cliniciens, le recours à la prescription hors AMM de ces biothérapies représente souvent un moyen d'accès précoce à des traitements innovants et/ou une alternative dans des situations d'impasse thérapeutique. Ces facteurs expliquent la fréquence importante de ce type de prescription en oncologie médicale et hématologie.

En France, un dispositif particulier de suivi des prescriptions des médicaments innovants et onéreux inscrits sur la liste en sus de la T2A est mis en place depuis plusieurs années. La maîtrise de ces prescriptions représente un enjeu important à la fois pour les patients en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi et pour le système de santé en général (établissements de santé et pouvoirs publics). Le système de santé français met en place année après année un dispositif de maîtrise médicalisée des dépenses de santé. En 2014 et pour la première fois, un suivi qualitatif du bon usage des prescriptions a été réalisé de manière nationale par les OMéDIT, sur la base d'un fichier de recueil commun faisant l'objet de ce travail.

Les résultats, pour la Haute-Normandie, de ce recueil de données sur l'utilisation de 6 thérapies ciblées en cancérologie démontre que l'utilisation hors AMM représente environ un quart des prescriptions de ces six médicaments. Cette forte incidence de prescription hors AMM ne peut être assimilée à un simple mésusage. En effet, dans la grande majorité des cas, ces prescriptions ont été justifiées par les prescripteurs et les pharmaciens par des données cliniques et par de nombreuses références bibliographiques, validées le plus souvent par les recommandations européennes et américaines en vigueur

Les problématiques autour de l'utilisation hors AMM (respect du bon usage, efficacité et sécurité, coût élevé, accès au remboursement) sont des problématiques communes à tous les pays européens. Nous avons donc élaboré un questionnaire à destination des pharmaciens en onco-hématologie des différents pays européens, afin de réaliser un état des lieux du développement de la pharmacie clinique oncologique au sein de l'UE mais également d'appréhender les différentes organisations en termes de suivi des prescriptions hors AMM et les différents systèmes d'accès au remboursement des thérapies anticancéreuses.

Les réponses obtenues nous indiquent que les modalités de contrôle par les organismes payeurs (privés ou publics) varient d'un pays à l'autre. En revanche, les modalités de gestion et d'analyse des prescriptions hors AMM par les pharmaciens semblent assez communes (recherche de données cliniques et bibliographiques, respect du bon usage), bien que souvent variables en termes d'outils utilisés (logiciels de prescriptions différents, émission ou non de recommandations par les sociétés savantes nationales).

Si ce travail porte sur la prescription hors AMM en cancérologie et le rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient dans cette spécialité médicale, il soulève de façon sous-jacente des problématiques liées aux AMM et à l'élaboration des référentiels de bon usage.

En effet, nous constatons que l'importante prévalence des prescriptions hors AMM en cancérologie s'explique, en partie uniquement, par la précision des libellés d'AMM des anticancéreux (par organe, ligne de traitement et/ou association de molécules). Compte tenu du caractère volontaire des demandes d'extension d'AMM par les industriels, celles-ci restent encore trop peu nombreuses et l'absence d'incitation financière à mener des études pour l'obtention d'une extension d'AMM amplifie le phénomène. En France, depuis 2007 et en dépit de l'intitulé d'AMM, ces prescriptions de médicaments inscrits sur la liste en sus sont encadrées, en cancérologie, par des référentiels de bon usage construits sur les bases de données scientifiques issues de la littérature. De ce fait, ce travail nous amène à nous interroger sur le niveau de preuve scientifique requis pour valider le recours à un traitement anticancéreux en dehors de l'indication validée par l'AMM. La mutualisation nationale des données régionales organisée par les OMéDIT constitue un moyen d'amélioration de la connaissance des pratiques de prescriptions, renforce la pertinence clinique de ce type de suivi et pourra fournir des éléments de réponses à cette interrogation.

De plus, dans le cadre du CBU sur la période 2014-2018, il est prévu que ce type de suivi soit mis en place pour l'ensemble des médicaments inscrits sur la liste en sus de la T2A, indépendamment de la spécialité médicale concernée. Ainsi, un suivi rapproché des pratiques de prescription à la fois respectant l'AMM, un PTT/RTU ou hors AMM et hors PTT/RTU sera organisé sur le plan national.

ANNEXES

Annexe 1 : Médicaments inscrits sur la liste en sus de la T2A (au 01/08/2014).

Annexe 2 : Fiche de justifications de l'utilisation des médicaments facturés en sus des GHS pour toute initiation de traitement dans une indication hors AMM ou hors-PTT en Haute-Normandie.

Annexe 3 : Répartition des 25 OMéDIT régionaux et inter-régionaux français.

Annexe 4 : Indications des 6 biothérapies inscrites sur la liste en sus : bevacizumab, cetuximab, panitumumab, pemetrexed, rituximab et trastuzumab (selon RCP au 01/07/2014)

Annexe 5 : Présentation du fichier de recueil de données sur l'utilisation hors référentiels en cancérologie des 6 traceurs

Annexe 5-a : Méthodologie

Annexe 5-b : Présentation du fichier

Annexe 5-c : Synthèse par molécule

Annexe 5-d : Hors AMM / Hors PTT

Annexe 5-e : Rappels des AMM

Annexe 5-f : Indications sensibles

Annexe 5-g : Références bibliographiques

Annexe 6 : Détail du questionnaire envoyé aux pharmaciens via réseau de l'ESOP (version française)

Annexe 7 : Newsletter ayant assuré la diffusion du questionnaire à l'ensemble des membres de l'ESOP

Annexe 8 : Répartition des 43 participants à l'enquête au sein de l'Union Européenne (en date du 30/08/2014)

Annexe 1 : Médicaments inscrits sur la liste en sus de la T2A (au 08/07/2014)

ABELCET 5 MG/ML PERF FL 20 ML (Amphotericine B)	AVASTIN 25 MG/ML PERF FL 4ML (Bevacizumab)
ABSEAMED 1 000 UI INJ SRG 0,5 ML (Epoïetine Alpha)	BENEFIX 1 000 UI INJ FL + SRG (Facteur IX de coagulation recombinant Nonacog Alfa)
ACLOTINE 100 UI INJ FV + FV 10 ML (Antithrombine humaine)	BENEFIX 1 000 UI INJ FL + FL (Facteur IX de coagulation recombinant Nonacog Alfa)
ACLOTINE 100 UI INJ FV + FV 5 ML (Antithrombine humaine)	BENEFIX 2 000 UI INJ FL + SRG (Facteur IX de coagulation recombinant Nonacog Alfa)
ADCETRIS 50 MG PERF FL (Brentuximab Vedotin)	BENEFIX 250 UI INJ FL + SRG (Facteur IX de coagulation recombinant Nonacog Alfa)
ADVATE 1 000 UI INJ FL + FL 2 ML + N (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	BENEFIX 250 UI INJ FL + FL (Facteur IX de coagulation recombinant Nonacog Alfa)
ADVATE 1 000 UI PDRE ET SOLV POUR SOL INJ 1 (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	BENEFIX 3 000 UI INJ FL + SRG (Facteur IX de coagulation recombinant Nonacog Alfa)
ADVATE 1 500 UI INJ FL + FL 2 ML + N (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	BENEFIX 500 UI INJ FL + SRG (Facteur IX de coagulation recombinant Nonacog Alfa)
ADVATE 1 500 UI PDRE ET SOLV POUR SOL INJ 1 (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	BENEFIX 500 UI INJ FL + FL (Facteur IX de coagulation recombinant Nonacog Alfa)
ADVATE 2 000 UI INJ FL + FL (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	BERINERT 500 U INJ FL + FL (Inhibiteur de C1 estérase humaine)
ADVATE 250 UI INJ FL + FL 2 ML + N (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	BEROMUN 1 MG INJ FL + AMP (Tasonermine)
ADVATE 250 UI PDRE ET SOLV POUR SOL INJ 1 (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	BETAFACT 100 UI/ML FV + FV 10 ML + S (Facteur IX de coagulation humain)
ADVATE 3 000 UI INJ FL + FL (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	BETAFACT 100 UI/ML FV + FV 5 ML + S (Facteur IX de coagulation humain)
ADVATE 500 UI INJ FL + FL 2 ML + N (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	BETAFACT 50 UI/ML INJ FV + FV 10 ML (Facteur IX de coagulation humain)
ADVATE 500 UI PDRE ET SOLV POUR SOL INJ 1 (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	BETAFACT 50 UI/ML INJ FV + FV 20 ML (Facteur IX de coagulation humain)
ALDURAZYME 100 U/ML INJ FL (Laronidase)	BETAFACT 50 UI/ML INJ FV + FV 5 ML (Facteur IX de coagulation humain)
ALIMTA 100 MG PERF FL (Pemetrexed)	BUSILVEX 6 MG/ML INJ AMP 10 ML (Busulfan)
ALIMTA 500 MG PERF FL 1 (Pemetrexed)	BUSILVEX 6 MG/ML INJ FL 10 ML (Busulfan)
AMBISOME 50 MG PERF FL 15 ML (Amphotericine B liposomale)	CAELYX 2 MG/ML PERF FL 10 ML (Doxorubicine [chlorhydrate de])
AMMONAPS 500 MG CPR (Phenulbutyrate sodique)	CAELYX 2 MG/ML PERF FL 25 ML (Doxorubicine [chlorhydrate de])
AMMONAPS 940 MG/G BUV FL 266 G (Phenulbutyrate sodique)	CANCIDAS 50 MG INJ FL (Caspofungine)

ARZERRA 100 MG PERF FL 5 ML	CANCIDAS 70 MG INJ FL (Caspofungine)
ARZERRA 1 000 MG PERF FL 50 ML	CARBAGLU 200 MG CPR DISP (Acide carglumique)
ATRIANCE 5 MG/ML PERF FL 50 ML (Neralabine)	CARDIOXANE 500 MG INJ FL (Dexrazoxane [chlorhydrate de])
AVASTIN 25 MG/ML PERF FL 16ML (Bevacizumab)	CEPROTIN 1 000 UI/10 ML INJ F + F (Protéine C humaine)
CEPROTIN 500 UI/5 ML INJ FL + FL(Protéine C humaine)	ENDOBULINE 50 MG/ML FL + FL 100 ML(Immunoglobuline humaine polyvalente)
CEREZYME 400 U INJ FL (Imiglucerase)	ENDOBULINE 50 MG/ML FL + FL 200 ML (Immunoglobuline humaine polyvalente)
CIMZIA 200 MG INJ SRG 1 ML (Certolozumab Pegol)	ENDOBULINE 50 MG/ML FL + FL 50 ML (Immunoglobuline humaine polyvalente)
CINRYZE 500 UI INJ FL + FL (Inhibiteur de la C1 estérase humaine)	EPOPROSTENOL ARW 0,5 MG FL + FL (Epoprostenol)
CLAIRYG 50 MG/ML INJ FL 100 ML (Immunoglobuline humaine normale)	EPOPROSTENOL ARW 1,5 MG FL + FL (Epoprostenol)
CLAIRYG 50 MG/ML INJ FL 20 ML (Immunoglobuline humaine normale)	EPOPROSTENOL INT 0,5 MG FL + FL (Epoprostenol)
CLAIRYG 50 MG/ML INJ FL 200 ML (Immunoglobuline humaine normale)	EPOPROSTENOL INT 1,5 MG FL + FL (Epoprostenol)
CLAIRYG 50 MG/ML INJ FL 400 ML (Immunoglobuline humaine normale)	EPOPROSTENOL PAN 0,5 MG FL + FL (Epoprostenol)
CLAIRYG 50 MG/ML INJ FL 50 ML (Immunoglobuline humaine normale)	EPOPROSTENOL PAN 1,5 MG FL + FL (Epoprostenol)
CLOTTAFACT 1,5 G/100 ML FL + FL (Fibrinogène humain)	EPOPROSTENOL SDZ 0,5 MG FL + FL (Epoprostenol)
CONFIDEX 1000 INJ FL + FL (Complexe prothrombique humain)	EPOPROSTENOL SDZ 1,5 MG FL + FL (Epoprostenol)
CONFIDEX 250 INJ FL + FL (Complexe prothrombique humain)	ERBITUX 2 MG/ML INJ FL 50 ML (Cetuximab)
CONFIDEX 500 INJ FL + FL (Complexe prothrombique humain)	ERBITUX 5 MG/ML PERF FL 100 ML (Cetuximab)
CYRDANAX 20 MG/ML INJ FL 500 MG (Dexrazonaxe)	ERBITUX 5 MG/ML PERF FL 20 ML (Cetuximab)
DAUNOXOME 50 MG/25 ML PERF FL (Daunorubicine [chlorhydrate de])	ETHYOL 50 MG/ML INJ FL (Amifostine trihydraté)
DEPOCYTE 50 MG INJ FL 5 ML (Cytarabine)	ETHYOL 500 MG INJ FL (Amifostine trihydraté)
DIFICLIR 200 MG CPR (Fidaxomicine)	EVOLTRA 1 MG/ML PERF FL 20 ML (Clofarabine)
ENBREL 10 MG PEDIA INJ FL + SRG + NEC (Etanercept)	FABRAZYME 35 MG PERF FL 20 ML (Agalsidase beta)

ENBREL 25 MG INJ FL + SRG + NEC (Etanercept)	FACTANE 100 UI/ML FV + FV 10 ML (Facteur VIII de coagulation humain)
ENBREL 25 MG INJ FL + SRG 0,5 ML + NEC (Etanercept)	FACTANE 100 UI/ML FV + FV 2,5 ML (Facteur VIII de coagulation humain)
ENBREL 25 MG/ML PEDIA FL + SRG + NEC (Etanercept)	FACTANE 100 UI/ML FV + FV 5 ML (Facteur VIII de coagulation humain)
ENBREL 50 MG INJ FL (Etanercept)	FACTANE 200 UI/ML FV + FV 10 ML (Facteur VIII de coagulation humain)
ENBREL 50 MG INJ FL + SRG + NEC (Etanercept)	FACTANE 200 UI/ML FV + FV 5 ML (Facteur VIII de coagulation humain)
ENBREL 50 MG INJ SRG 1 ML + NEC (Etanercept)	FACTEUR VII LFB 500 UI FV + FV (Facteur VII LFB de coagulation humain)
ENBREL 50 MG INJ STY 1 ML + TAMP (Etanercept)	FEIBA 1 000 U INJ FL + FL + BJ (Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII)
FEIBA 1 000 U INJ FL + FL + NEC(Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII)	GLIADEL 7,7 MG IMPL SACH(Carmustine)
FEIBA 500 U INJ FL + FL + BJ (Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII)	HALAVEN 0,44 MG/ML INJ FL 2 ML (Eribuline)
FEIBA 500 U INJ FL + FL + NEC (Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII)	HELIXATE NEXGEN 1 000 UI F + F + NEC (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)
FIBROGAMMIN 62,5 U/ML F + A 20 ML (Facteur XIII de coagulation)	HELIXATE NEXGEN 2 000 UI F + F + NEC (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)
FIBROGAMMIN 62,5 U/ML F + A 4 ML (Facteur XIII de coagulation)	HELIXATE NEXGEN 250 UI F + F + NEC (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)
FIRAZYR 30 MG INJ SRG 3 ML (Icatibant)	HELIXATE NEXGEN 3 000 UI F + F + NEC (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)
FLEBOGAMMADIF 100 MG/ML FL 100 ML (Immunoglobuline humaine normale)	HELIXATE NEXGEN 500 UI F + F + NEC (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)
FLEBOGAMMADIF 100 MG/ML FL 200 ML (Immunoglobuline humaine normale)	HEMOLEVEN 1 000 U INJ FV + FV (Facteur XI de coagulation humain)
FLEBOGAMMADIF 100 MG/ML FL 50 ML (Immunoglobuline humaine normale)	HERCEPTIN 150 MG INJ FL (Trastuzumab)
FLEBOGAMMADIF 50 MG/ML FL 10 ML (Immunoglobuline humaine normale)	HERCEPTIN 600 MG/5 ML INJ FL (Trastuzumab)
FLEBOGAMMADIF 50 MG/ML FL 100 ML (Immunoglobuline humaine normale)	HEXVIX 85 MG VESIC FV + FP (Hexyl aminolévulinate)
FLEBOGAMMADIF 50 MG/ML FL 200 ML (Immunoglobuline humaine normale)	HIZENTRA 200 MG/ML INJ FV 10 ML (Immunoglobuline humaine normale)
FLEBOGAMMADIF 50 MG/ML FL 400 ML (Immunoglobuline humaine normale)	HIZENTRA 200 MG/ML INJ FV 20 ML (Immunoglobuline humaine normale)
FLEBOGAMMADIF 50 MG/ML FL 50 ML (Immunoglobuline humaine normale)	HIZENTRA 200 MG/ML INJ FV 5 ML (Immunoglobuline humaine normale)

FLOLAN 0,5 MG INJ FL + FL (Epoprostenol sodique)	HIZENTRA 200 MG/ML INJ FV 50 ML (Immunoglobuline humaine normale)
FLOLAN 1,5 MG INJ FL + FL (Epoprostenol sodique)	HUMIRA 40 MG INJ FL 0,8 ML + NEC (Adalimumab)
GAMMAGARD 50 MG/ML FL + FL 100 ML (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	HUMIRA 40 MG INJ SRG 0,8 ML + T (Adalimumab)
GAMMAGARD 50 MG/ML FL + FL 200 ML (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	HUMIRA 40 MG INJ STYLO 0,8 ML + T (Adalimumab)
GAMMAGARD 50 MG/ML FL + FL 50 ML (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	IDARUBICINE MYL 1 MG/ML FL 10 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
GAMMANORM 165 MG/ML INJ FL 10 ML (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	IDARUBICINE MYL 1 MG/ML FL 20 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
GAMMANORM 165 MG/ML INJ FL 20 ML (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	IDARUBICINE MYL 1 MG/ML FL 5 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
GAMMANORM 165 MG/ML INJ 1,65 G (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	IDARUBICINE SDZ 1 MG/ML FL 10 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
GAMMANORM 165 MG/ML INJ 16,5 G (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	IDARUBICINE SDZ 1 MG/ML FL 20 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
GAMMANORM 165 MG/ML INJ 33 G (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	IDARUBICINE SDZ 1 MG/ML FL 5 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
IDARUBICINE TVC 1 MG/ML FL 10 ML(Idarubicine [chlorhydrate de])	LEUSTATINE 10 MG INJ FV 10 ML(Cladribine [chlorure de])
IDARUBICINE TVC 1 MG/ML FL 5 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])	LEVACT 2,5 MG/ML INJ FL 26 ML (Bendamustine)
INDUCTOS 12 MG KIT PR IMPLANT (Dibotermine Alfa)	LEVACT 2,5 MG/ML INJ FL 60 ML (Bendamustine)
IVHEBEX 5 000 UI INJ FV + FV (Immunoglobuline humaine de l'hépatite B)	LIPIOCIS INJ FL 2 ML (Esters d'acides gras iodés)
JEVTANA 60 MG PERF FL + FL (Cabazitaxel)	LITAK 2 MG/ML INJ FL 5 ML (Cladribine)
KANOKAD 250 UI INJ FL + FL (Complexe prothrombique humain)	MABTHERA 100 MG PERF FL 10 ML (Rituximab)
KANOKAD 500 UI INJ FL + FL (Complexe prothrombique humain)	MABTHERA 500 MG PERF FL 50 ML (Rituximab)
KASKADIL INJ FV + FV 10 ML (Complexe prothrombique humain)	METASTRON INJ FL 4 ML (Strontium [89 Sr] [chlorure de])
KASKADIL INJ FV + FV 20 ML (Complexe prothrombique humain)	MONONINE 1 000 UI INJ FL + FL + NEC (Facteur IX de coagulation humain)
KEPIVANCE 6,25 MG INJ FL (Palifermine)	MONONINE 500 UI INJ FL + FL + NEC (Facteur IX de coagulation humain)
KIOVIG 100 MG/ML INJ FL + FL 100 ML (Immunoglobuline humaine normale)	MOZOBIL 20 MG/ML INJ FL (Plérixafor)
KIOVIG 100 MG/ML INJ FL + FL 10 ML (Immunoglobuline humaine normale)	MUPHORAN 208 MG INJ FL + AMP (Fotemustine)

KIOVIG 100 MG/ML INJ FL + FL 200 ML (Immunoglobuline humaine normale)	MYCAMINE 100 MG INJ FL 10 ML (Micafungine)
KIOVIG 100 MG/ML INJ FL + FL 25 ML (Immunoglobuline humaine normale)	MYCAMINE 50 MG INJ FL 10 ML (Micafungine)
KIOVIG 100 MG/ML INJ FL + FL 50 ML (Immunoglobuline humaine normale)	MYOCET 50 MG PERF FL + FL + FL (Doxorubicine)
KIOVIG 100 MG/ML INJ FL 300 ML (Immunoglobuline humaine normale)	MYOZYME 50 MG PERF FL (Alpha Alglucosidase)
KOGENATE BAY 1 000 UI INJ FL + FL (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	NAGLAZYME 1 MG/ML PERF FL 5 ML (Galsulfase)
KOGENATE BAY 1 000 UI INJ FL + SET (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	NIPENT 10 MG INJ FL (Pentostatine)
KOGENATE BAY 2 000 UI INJ FL + S BIO (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	NORMOSANG 250 MG INJ AMP 10 ML (Hemine humaine)
KOGENATE BAY 250 UI INJ FL + FL (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	NOVOSEVEN 1 MG (50K UI) INJ FL + FL (Facteur de coagulation VIIa recombinant EPTACOG ALFA [activé])
KOGENATE BAY 250 UI INJ FL + SER (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	NOVOSEVEN 1 MG (50K UI) INJ FL + SRG (Facteur de coagulation VIIa recombinant EPTACOG ALFA [activé])
KOGENATE BAY 3 000 UI INJ FL + S BIO (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	NOVOSEVEN 2 MG (100K UI) INJ FL + FL (Facteur de coagulation VIIa recombinant EPTACOG ALFA [activé])
KOGENATE BAY 500 UI INJ FL + FL (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	NOVOSEVEN 2 MG (100K UI) INJ FL + SRG (Facteur de coagulation VIIa recombinant EPTACOG ALFA [activé])
KOGENATE BAY 500 UI INJ FL + SER (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)	NOVOSEVEN 5 MG (250K UI) INJ FL + FL (Facteur de coagulation VIIa recombinant EPTACOG ALFA [activé])
NOVOSEVEN 5 MG (250K UI) INJ FL + SRG(Facteur de coagulation VIIa recombinant EPTACOG ALFA [activé])	PERJETA 420 MG PERF FL 14 ML(Pertuzumab)
NOVOSEVEN 8 MG (400K UI) INJ FL + FL (Facteur de coagulation VIIa recombinant EPTACOG ALFA [activé])	PHOTOBARR 15 MG INJ FL (Porfimer sodium)
NOVOSEVEN 8 MG (400K UI) INJ FL + SRG (Facteur de coagulation VIIa recombinant EPTACOG ALFA [activé])	PHOTOBARR 75 MG INJ FL (Porfimer sodium)
NOVOSEVEN 120K UI INJ FL + FL (Facteur de coagulation VIIa recombinant EPTACOG ALFA [activé])	PHOTOFRIN 15 MG INJ FL (Porfimer sodium)
NOVOSEVEN 240K UI INJ FL + FL (Facteur de coagulation VIIa recombinant EPTACOG ALFA [activé])	PHOTOFRIN 75 MG INJ FL (Porfimer sodium)
NOVOSEVEN 60K UI INJ FL + FL (Facteur de coagulation VIIa recombinant EPTACOG ALFA [activé])	PRIVIGEN 100 MG/ML FV 100 ML (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])
OCTAFIX 100 UI/ML INJ F + F 10 ML (Facteur IX de coagulation humain)	PRIVIGEN 100 MG/ML FV 200 ML (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])
OCTAFIX 100 UI/ML INJ F + F 5 ML (Facteur IX de coagulation humain)	PRIVIGEN 100 MG/ML FV 25 ML (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])

OCTAGAM 100 MG/ML INJ FL 100 ML (Immunoglobuline humaine normale)	PRIVIGEN 100 MG/ML FV 400 ML (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])
OCTAGAM 100 MG/ML INJ FL 20 ML (Immunoglobuline humaine normale)	PRIVIGEN 100 MG/ML FV 50 ML (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])
OCTAGAM 100 MG/ML INJ FL 200 ML (Immunoglobuline humaine normale)	PROLEUKIN 18 MUI INJ FL (Aldesleukine)
OCTAGAM 100 MG/ML INJ FL 50 ML (Immunoglobuline humaine normale)	PROLEUKIN 18 MUI INJ PERF FL (Aldesleukine)
OCTAGAM 50 MG/ML INJ FL 100 ML (Immunoglobuline humaine normale)	PROTEXEL 50 UI/ML INJ FV + FV (Protéine C humaine)
OCTAGAM 50 MG/ML INJ FL 200 ML (Immunoglobuline humaine normale)	QUADRAMET INJ FL 15 ML (Samarium [153 Sm])
OCTAGAM 50 MG/ML INJ FL 20 ML (Immunoglobuline humaine normale)	RECOMBINATE 1 000 UI INJ F + F + BJ (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)
OCTAGAM 50 MG/ML INJ FL 50 ML (Immunoglobuline humaine normale)	RECOMBINATE 250 UI INJ F + F + BJ (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)
OCTAGAM 50 MG/ML INJ FL 500 ML (Immunoglobuline humaine normale)	RECOMBINATE 500 UI INJ F + F + BJ (Facteur VIII de coagulation recombinant Octocog Alfa)
OCTANATE 100 UI/ML INJ F + F 10 ML (Facteur VIII de coagulation humain)	REFACTO AF 1 000 UI INJ FL + SRG + NEC (Facteur VIII de coagulation recombinant Moroctocog Alfa)
OCTANATE 50 UI/ML INJ F + F 10 ML (Facteur VIII de coagulation humain)	REFACTO AF 1 000 UI INJ SRG (Facteur VIII de coagulation recombinant Moroctocog Alfa)
OCTANATE 50 UI/ML INJ F + F 5 ML (Facteur VIII de coagulation humain)	REFACTO AF 2 000 UI INJ FL + SRG + NEC (Facteur VIII de coagulation recombinant Moroctocog Alfa)
OCTAPLEX INJ FL + FL + NEC (Complexe prothrombotique humain)	REFACTO AF 2 000 UI INJ SRG (Facteur VIII de coagulation recombinant Moroctocog Alfa)
ORENCIA 125 MG INJ SRG 1 ML + P/A (Abatacept)	REFACTO AF 250 UI INJ FL + SRG + NEC (Facteur VIII de coagulation recombinant Moroctocog Alfa)
ORENCIA 250 MG PERF FL + SRG (Abatacept)	REFACTO AF 250 UI INJ SRG + MAT (Facteur VIII de coagulation recombinant Moroctocog Alfa)
OSIGRAFT 3,5 MG INJ FL (Eptotermine Alfa)	REFACTO AF 3 000 UI INJ SRG (Facteur VIII de coagulation recombinant Moroctocog Alfa)
REFACTO AF 500 UI INJ FL + SRG + NEC(Facteur VIII de coagulation recombinant Moroctocog Alfa)	SIMPONI 50 MG INJ STY 0,5 ML(Golimumab)
REFACTO AF 500 UI INJ SRG (Facteur VIII de coagulation recombinant Moroctocog Alfa)	SOLIRIS 300 MG PERF FL 30 ML (Eculizumab)
REMICADE 100 MG PERF FL (Infliximab)	STELARA 45 MG INJ FL 0,5 ML (Ustekinumab)
REMODULIN 1 MG/ML PERF FV 20 ML (Treprostinil sodique)	STELARA 45 MG INJ SRG 0,5 ML (Ustekinumab)
REMODULIN 10 MG/ML PERF FV 20 ML (Treprostinil sodique)	STELARA 90 MG INJ SRG 1 ML (Ustekinumab)
REMODULIN 2,5 MG/ML PERF FV 20 ML (Treprostinil sodique)	SUBCUVIA 160 MG/ML INJ FV 0,8 G (Immunoglobuline humaine normale ([plasmatique])

REMODULIN 5 MG/ML PERF FV 20 ML (Treprostinil sodique)	SUBCUVIA 160 MG/ML INJ FV 1,6 G (Immunoglobuline humaine normale ([plasmatique])
REPLAGAL 1 MG/ML FL 1 ML (Agalsidase Alfa)	SUBCUVIA 160 MG/ML INJ FV 16 G (Immunoglobuline humaine normale ([plasmatique])
REPLAGAL 1 MG/ML PERF FL 3,5 ML (Agalsidase Alfa)	SUBCUVIA 160 MG/ML INJ FV 32 G (Immunoglobuline humaine normale ([plasmatique])
RIASTAP 1 G INJ FL (Fibrinogène humain)	TRISENOX 1 MG/ML INJ AMP 10 ML (Arsenic trioxide)
ROACTEMRA 20 MG/ML INJ FL 10 ML (Tocilizumab)	TYSABRI 300 MG PERF FL 15 ML (Natalizumab)
ROACTEMRA 20 MG/ML INJ FL 20 ML (Tocilizumab)	VECTIBIX 20 MG/ML PERF FL 10 ML (Panitumumab)
ROACTEMRA 20 MG/ML INJ FL 4 ML (Tocilizumab)	VECTIBIX 20 MG/ML PERF FL 20 ML (Panitumumab)
RUCONEST 2100 UI INJ FL (Conestat Alpha)	VECTIBIX 20 MG/ML PERF FL 5 ML (Panitumumab)
SANDOGLOBULINE 120 MG/ML FL 100 ML SOL PR PERF (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	VELCADE 1 MG INJ FL (Bortezomib)
SANDOGLOBULINE 120 MG/ML FL 50 ML SOL PR PERF (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	VELCADE 3,5 MG INJ FL 1 (Bortezomib)
SANDOGLOBULINE 1 G INJ FL + FL POUDRE (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	VENTAVIS 10 MCG/ML NEB A 1 ML (Iloprost)
SANDOGLOBULINE 12 G INJ FL + FL POUDRE (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	VENTAVIS 10 MCG/ML NEB A 2 ML (Iloprost)
SANDOGLOBULINE 3 G INJ FL + FL POUDRE (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	VFEND 200 MG INJ FL (Voriconazole)
SANDOGLOBULINE 6 G INJ FL + FL POUDRE (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	VIDAZA 25 MG/ML INJ FL (Azacitidine)
SAVENE 20 MG/ML IV FL + POC(3) (Dexrazoxane)	VIVAGLOBIN 160 MG/ML AMP 0,8 G non commercialisé (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])
SIMPONI 100 MG INJ SRG 1 ML (Golimumab)	VIVAGLOBIN 160 MG/ML AMP 1,6 G (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])
SIMPONI 100 MG INJ STY 1 ML (Golimumab)	VIVAGLOBIN 160 MG/ML AMP 16 G (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])
SIMPONI 50 MG INJ SRG 0,5 ML (Golimumab)	VIVAGLOBIN 160 MG/ML AMP 32 G non commercialisé (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])
VIVAGLOBIN 160 MG/ML AMP 8 G non commercialisé(Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	
VIVAGLOBIN 160 MG/ML FV 0,48 G (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	
VIVAGLOBIN 160 MG/ML FV 3,2 G (Immunoglobuline humaine normale [plasmatique])	
VPRIV 400 U PERF FL (Velaglucerase Alfa)	

WILFACTIN 100 UI/ML INJ FL + FL 1 (Facteur Willebrand humain)
WILSTART 1 000 UI/ML INJ FL + FL 1 (Facteur Willebrand humain et facteur VIII de coagulation humain)
YERVOY 5 MG/ML PERF FL 10 ML (Ipilimumab)
YERVOY 5 MG/ML PERF FL 40 ML (Ipilimumab)
YONDELIS 0,25 MG PERF FL (Trabectedine)
YONDELIS 1 MG PERF FL (Trabectedine)
YTRACIS SOL FL 2 ML (Yttrium chloride)
ZALTRAP 25 MG/ML PERF FL 4 ML (Aflibercept)
ZALTRAP 25 MG/ML PERF FL 8 ML (Aflibercept)
ZAVEDOS 10 MG INJ FP 10 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
ZAVEDOS 10 MG INJ FV 10 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
ZAVEDOS 10 MG LYOT INJ FL (Idarubicine [chlorhydrate de])
ZAVEDOS 20 MG INJ FP 20 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
ZAVEDOS 20 MG INJ FV 20 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
ZAVEDOS 5 MG INJ FP 5 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
ZAVEDOS 5 MG INJ FV 5 ML (Idarubicine [chlorhydrate de])
ZAVEDOS 5 MG LYOT INJ FL (Idarubicine [chlorhydrate de])
ZEVALIN 1,6 MG/ML TROUS FL 4 (Ibritumomab - Tiuxetan)

Annexe 2 : Fiche de justifications de l'utilisation des médicaments facturés en sus des GHS pour toute initiation de traitement dans une indication hors AMM ou hors-PTT en Haute-Normandie

OMéDIT Haute-Normandie	**Médicaments facturés en sus des GHS** **Fiche de recueil** **à compléter pour toute initiation de traitement hors AMM ou hors PTT (sauf essais cliniques)**	Date de rédaction Janvier 2010

Prescripteur	*INITIALES PATIENT (3 PREMIÈRES LETTRES DU NOM ET 2 PREMIERES DU PRENOM)*	Date
Nom : ..... Etablissement : ..... e-mail : ..... Téléphone :	— — — — —	— — / — — / — —

INDICATION *(à compléter obligatoirement)*

.....

.....

MÉDICAMENTS PRESCRITS	
MEDICAMENTS HORS GHS	MEDICAMENTS ASSOCIES
.....	.....
.....	.....
.....	.....
.....	.....
.....	.....

Si médicament de cancérologie, préciser :
Protocole de chimiothérapie : .....
Stade avancé ☐ adjuvant ☐ néo-adjuvant ☐ Si métastatique ligne ? 1ère ☐ 2ème ☐ 3ème☐ au-delà 3ème ☐

ARGUMENTATION DE L'UTILISATION HORS RÉFÉRENTIEL
(A COMPLÉTER UNIQUEMENT DANS LES INITIATIONS)

TRAITEMENTS ANTÉRIEURS :

.....

.....

.....

.....

ARGUMENTATION QUI A CONDUIT A PRESCRIRE (CLINIQUE OU BIBLIOGRAPHIQUE) :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

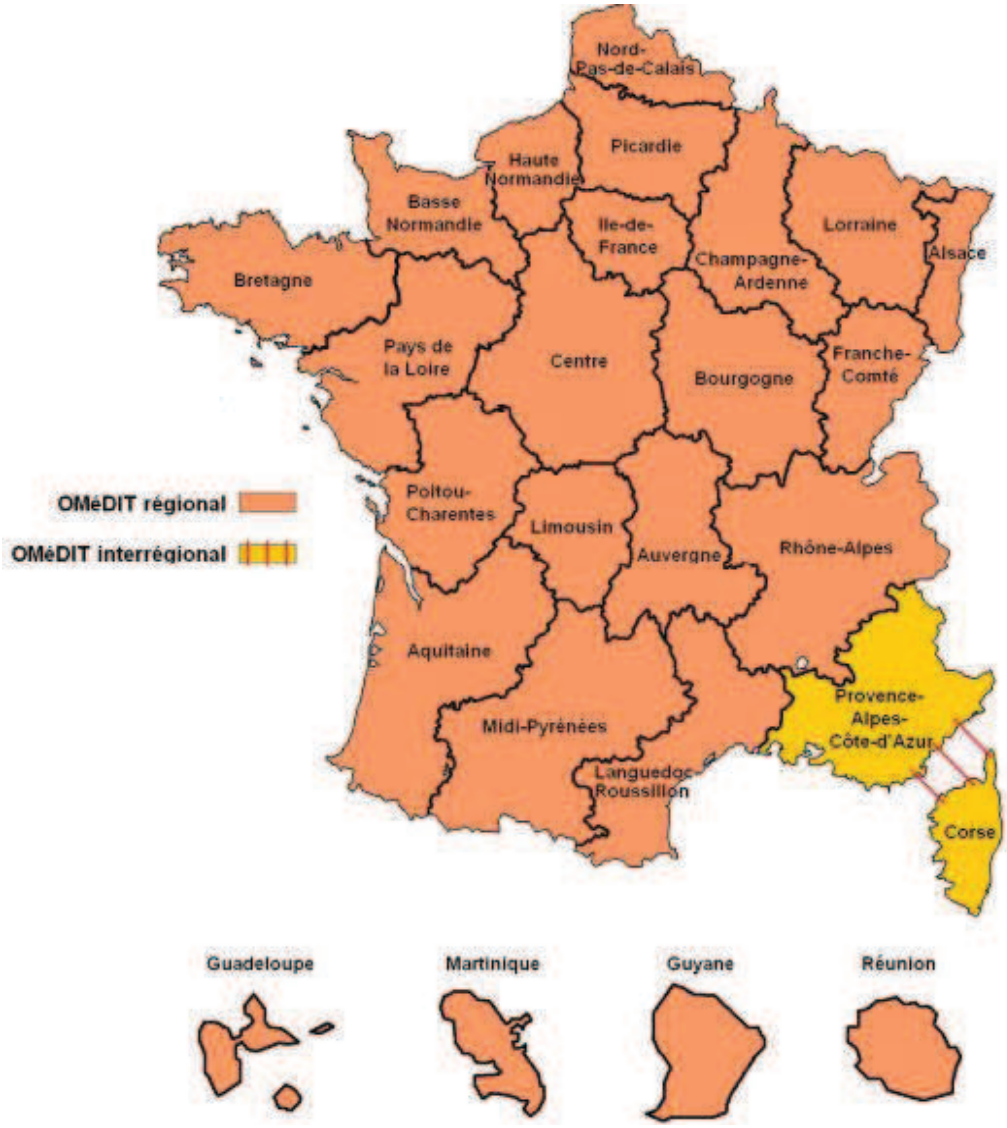
.....

DATE DE PASSAGE EN RCP :

Fiche en double exemplaire : l'une à conserver dans le dossier patient et l'autre à transmettre à la COMEDIMS (ou commission équivalente) pour analyse

OMéDIT de Haute-Normandie - omedit.HN@chu-rouen.fr - 02.32.88.92.81
Disponible sur www.omedit-hautenormandie.fr

Annexe 3 : Répartition des 25 OMéDIT régionaux et inter-régionaux français



Annexe 4 : Indications de 6 biothérapies inscrites sur la liste en sus : bevacizumab, cetuximab, panitumumab, pemetrexed, rituximab et trastuzumab (selon RCP au 01/07/2014)

Bevacizumab (AVASTIN®)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique.

Bevacizumab en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), référez-vous à la rubrique 5.1.

Bevacizumab en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin en association à la capécitabine. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique 5.1.

Bevacizumab, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

Bevacizumab, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

Bevacizumab, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique)III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes.

Bevacizumab, en association au carboplatine et à la gemcitabine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récidive, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.

Cetuximab (ERBITUX®) :

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan,
- en association au FOLFOX, en 1ère ligne,
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

Pour plus de précisions, voir rubrique 5.1.

Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou

- en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée,
- en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

Panitumumab (VECTIBIX®)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vectibix est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut *RAS* non muté (type sauvage) :

- en première ligne en association avec un protocole FOLFOX.
- en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan).
- en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

Pemetrexed (ALIMTA®)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mésothéliome pleural malin
ALIMTA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Cancer bronchique non à petites cellules
ALIMTA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

ALIMTA est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé (voir rubrique 5.1).

ALIMTA est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).

Rituximab (MABTHERA®)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MabThera est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes :

Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

MabThera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

MabThera en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

MabThera en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera en association à une chimiothérapie.

Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations.

Polyarthrite rhumatoïde

MabThera en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Granulomatose avec polyangéite et Polyangéite microscopique

MabThera, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de Granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de Polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.

Trastuzumab (HERCEPTIN®)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein

Cancer du sein métastatique

Herceptin est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :

- en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.

- en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.

- en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

Cancer du sein précoce

Herceptin est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (voir rubrique 5.1).

- après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel.

- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.

- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Cancer gastrique métastatique

Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.

Herceptin doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Annexe 5 : Présentation du fichier de recueil de données sur l'utilisation hors référentiels en cancérologie de 6 produits « traceurs »

a - Volet « Méthodologie »

Présentation fichier | **Méthodologie** | Retour Tableau

Période du recueil **du 01/12/13 au 28/02/2014**

Objectifs :
Ce recueil correspond à une phase d'expérimentation de recueil de donées sur **l'utilisation du hors AMM.**
Il permettra de réaliser une **synthèse nationale** anonymisée des indications hors AMM et hors PTT/RTU pour ces 6 traceurs.
Cette phase d'expérimentation permettra de recueillir également **les limites, les difficultés** rencontrées pour colliger ces informations à la fois en région et au niveau national.
Le recueil de ces situations courantes hors AMM permettra de connaître le nombre de patients concernés et d'aboutir à une évaluation dans le cadre d'une **potentielle RTU** (Recommandation Temporaire d'Utilisation) . Pour certaines indications, il permettra d'améliorer **le bon usage** de la molécule.

Recueil de données :
- toutes les **initiations de traitement (patients naïfs, changement de ligne)** en cancérologie
- sur **l'ensemble des patients**
- **traité par au moins l'une des molécules** traceurs suivantes : **ALIMTA** (pemetrexed), **AVASTIN** (bevacizumab), **ERBITUX** (cetuximab), **HERCEPTIN** (trastuzumab), **MABTHERA** (rituximab), **VECTIBIX** (panitumumab)

*Rq : Ce recueil de données reste un recueil **déclaratif** mais* ***toute prescription stricto sensu hors AMM doit figurer dans le tableau, volet "Autres que AMM", même si il s'agit d'une situation courante*** *(ex : Alimta-carboplatine dans le CBNPC doit apparaître dans le hors AMM). Des **indications "sensibles"** hors AMM (fréquentes mais très souvent non déclarées) sont précisées dans l'onglet "Indications sensibles" pour vous aider.*
Il est indispensable de déclarer ces situations afin d'être en capacité de les remonter au niveau régional puis national en vue d'une éventuelle re-évaluation de ces indications (RTU).

Données à recueillir :
*** AMM : recueil quantitatif**
- **nombre** de prescriptions dans l'**AMM** (colonne "n1" dans le volet "Synthese par molécule")

*** Autres que AMM : recueil de données quantitatives et qualitatives**
- **nombre** de prescriptions dans un **PTT** ou **RTU** (colonne "n2" et "n3" dans le volet "Synthese par molécule")
- **nombre** de prescriptions "**Hors AMM et Hors PTT/RTU"** (colonne "n4" dans le volet "Synthese par molécule")
- **données détaillées pour chaque prescription** : localisation, indication, protocole/molécules associés, type de traitement, ligne de traitement, nombre de patient concerné, bibliographie

Rq : **Busilvex et Tomudex** : le nombre de patients (initiations de traitement) dans les PTT de ces 2 molécules doivent être indiqués (volet "Synthèse par molécule")

Cas particuliers :
1) Association de plusieurs molécules hors GHS :
- Détailler **une seule fois la situation**
- Renseigner les tableaux (volets "Autres que AMM" **et** "Synthèse par molécule") en prenant comme règle **l'ordre alphabétique de la DCI**
(ex : association ALIMTA (pemetrexed) /AVASTIN (bevacizumab) --> renseigner les tableaux à bévacizumab = AVASTIN)
- Bien **indiquer dans la colonne "Protocole ou molécules associées"** le/les autres molecules hors GHS associés (ex : ALIMTA) en police rouge (pour faciliter la visualisation lors de la synthèse finale des données)

2) Situation pour laquelle l'indication est identique à une situation déjà indiquée dans le tableau mais dont le " protocole/molécules associées" et/ou "type de traitement" et/ou "ligne de traitements" sont différents :
- Insérer une nouvelle ligne, copier l'indication identique mais changer les données dans la(les) colonne(s) concernée(s)

Rq : Il y aura donc multiplication des lignes pour un même traceur et une même indication

Remarques - Aides :
- Pour chaque prescritpion, **s'assurer que la situation n'est pas déjà listée dans le tableau avant d'insérer une nouvelle ligne** et incrémenter dans ce cas directement la colonne "Nombre de patients"

- **Justification bibliographique** : si une justification bibliographique est fournie, la référence doit être indiquée dans la colonne prévue (colonne "Références bibliographique", volet "Autres que AMM") .
Afin de vous aider, les références bibliographiques connues sont regroupées dans les différents onglets par molécule, et vous pouvez donc copier/coller une référence déjà existante pour renseigner la ligne correspondante à la situation clinique.
Ces pages de bibliographie pour chaque traceur peuvent être complétée (insertion de ligne) afin de faciliter l'usage du fichier *a posteriori* et d'obtenir une base de données bibliographiques plus riche.

b - Volet « Présentation du fichier »

Modèle du suivi prospectif des molécules hors GHS
- Présentation du fichier -

Le présent outil Excel « Suivi prospectif des indications » proposé par le réseau des OMéDIT doit permettre de structurer le recueil de données et de faciliter l'analyse régionale puis nationale. Il sera utilisé pour la restitution des résultats du suivi prospectif des molécules hors GHS.

NB : Ne pas transmettre de fichier au format PDF.

Volet « Synthèse par molécule » : Synthèse molécule

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

PTT : Protocole Thérapeutique Temporaire

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

n_1 : nombre de patients traités dans le cadre de l'AMM

n_2 : nombre de patients traités dans le cadre d'un PTT

n_3 : nombre de patients traités dans le cadre d'un RTU

n_4 : nombre de patients traités dans le cadre d'une situation Hors AMM et Hors PTT/RTU

N : Nombre total de patients traités par cette classe thérapeutique/molécule

Pourcentage de patients traités dans chacune des différentes situations
(calculé automatiquement)

Cas particulier de TOMUDEX et BUSILVEX : renseigner le nombre de patient (initiation de traitement) uniquement pour les indications PTT.

Volet « Autres que AMM » : Retour Tableau

- **Détailler** le plus possible chaque situation clinique dans le volet dans le tableau (insertion de ligne possible).

- Le système de "Filtre" permet de faciliter l'utilisation de ce fichier

- Des **liens d'accès rapide** vers les **références bibliographiques** pour chaque molécule sont intégrés dans la case "Références bilbliographique"

Volet « Rappel AMM » : Rappels AMM

Les indications AMM (en date d'octobre 2013) des 6 traceurs sont indiquées pour rappel.

Volet « Indications sensibles » Indications sensibles à déclarer

Rappel des "indications sensibles ", stricto sensu hors AMM, devant figurer dans le tableau (volet "Autres que AMM") même si il s'agit de situation fréquente en pratique clinique mais très souvent non déclarées.

c - Volet « Synthèse par molécule »

RAPPEL : Ce suivi ne concerne que les initiations de traitements

Méthodologie

Retour Tableau

DATE:

Code ATC	Spécialité	DCI	CLASSE ANSM	AMM		PTT		RTU		Hors AMM et Hors PTT/RTU		N total
				n_1	%	n_2	%	n_3	%	n_4	%	
L01BA04	ALIMTA	Pemetrexed	ANTICANCEREUX		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!	0
L01XC07	AVASTIN	Bévacizumab	ANTICANCEREUX		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!	0
L01XC06	ERBITUX	Cétuximab	ANTICANCEREUX		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!	0
L01XC03	HERCEPTIN	Trastuzumab	ANTICANCEREUX		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!	0
L01XC02	MABTHERA CANCEROLOGIE	Rituximab CANCEROLOGIE	ANTICANCEREUX		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!	0
L01XC08	VECTIBIX	Panitumumab	ANTICANCEREUX		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!		#DIV/0!	0
			TOTAL	**0**	**#DIV/0!**	**0**	**#DIV/0!**	**0**	**#DIV/0!**	**0**	**#DIV/0!**	**0**

Busilvex / Tomudex :
En vue de la réévaluation des indications (évolution éventuelle des PTT en RTU), seul le suivi des PTT est demandé.

				nb PTT
L01AB01	BUSILVEX	Busulfan	ANTICANCEREUX	
L01BA03	TOMUDEX	Raltitrexed	ANTICANCEREUX	

d - Volet « Hors AMM/hors PTT et RTU » : exemple sur une partie du fichier concernant le pemetrexed (Alimta®) et le bevacizumab (Avastin®)

ETABLISSEMENT 0
N° FINESS 0

------ : situation avec insuffisance de données dans RBU
------ : situation non acceptable dans RBU

Rappels AMM | Méthodologie | Présentation fichier

RAPPEL : Ce suivi ne concerne que les initiations de traitements
Détailler le plus possible chaque situation clinique "Hors AMM et Hors PTT/RTU" dans le tableau ci-dessous (texte libre)

Indications sensibles à déclarer | Synthèse molécule

DATE: ########

Code ATC	Spécialité	DCI	Localisation du cancer par organe	Justification (PTT, RTU, Hors AMM et Hors PTT/RTU)	Situation clinique (à décrire précisément si non listées)	Protocole ou molécules associées	Type de traitement	Ligne de traitement	Nombre de patients	Biblio ALIMTA / Biblio AVASTIN / Biblio ERBITUX / Biblio HERCEPTIN / Biblio MABTHERA / Biblio VECTIBIX — Références bibliographiques (Titre / Journal / Date / N° / Auteur principal)
L01BA04	ALIMTA	Pemetrexed	Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	Hors AMM et Hors PTT/RTU	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, localement avancé ou métastatique, en rechute, en monothérapie					
L01BA04	ALIMTA	Pemetrexed	Vessie	Hors AMM et Hors PTT/RTU	Cancers urothéliaux avancés ou métastatiques					
L01BA04	ALIMTA	Pemetrexed	Poumon	Hors AMM et Hors PTT/RTU	Cancer bronchique à petites cellules					
L01BA04	ALIMTA	Pemetrexed	Colon/Rectum	Hors AMM et Hors PTT/RTU	Cancer colorectal métastatique					
L01BA04	ALIMTA	Pemetrexed	Pancréas	Hors AMM et Hors PTT/RTU	Cancer du pancréas avancé ou métastatique					
L01BA04	ALIMTA	Pemetrexed	Sein	Hors AMM et Hors PTT/RTU	Toutes situations					
L01BA04	ALIMTA	Pemetrexed								
L01XC07	AVASTIN	Bévacizumab	Foie	Hors AMM et Hors PTT/RTU	Cancer hépatocellulaire					
L01XC07	AVASTIN	Bévacizumab	Colon/Rectum	Hors AMM et Hors PTT/RTU	Traitement adjuvant après résection d'un cancer colorectal de stade II ou III					
				Hors AMM et	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)					

e - Volet « Rappel des AMM »

Indications sensibles à déclarer | **Rappel des AMM** | Retour Tableau

ALIMTA (pemetrexed)

Alimta®, **en association avec le cisplatine**, est indiqué dans le traitement des patients atteints de **mésothéliome pleural malin** non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure (1ère ligne)

Alimta®, en **association avec le cisplatine**, est indiqué dans le traitement en 1ère ligne des patients atteints de **cancer bronchique non à petites cellules** localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

Alimta® est indiqué en **monothérapie** dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de **cancer bronchique non à petites cellules,** localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

En maintenance : Alimta® est indiqué en **monothérapie** dans le traitement de maintenance **cancer bronchique non à petites cellules** localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. Le traitement en première ligne doit être un doublet de platine avec la gemcitabine, le paclitaxel ou le docétaxel *(Ciuleanu, Lancet 09 AMM janv 2010, Etude Paramount 2011 AMM 2011)*

AVASTIN (bevacizumab)

Avastin® est indiqué chez les patients atteints de **cancer colorectal métastatique**, **en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine** (RCP février 2008)
Posologie : 5 mg/kg ou 10 mg/kg administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines

Avastin® **en association au paclitaxel,** est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de **cancer du sein métastatique** *(Décision de l'EMA du 28/02/2011 - Etude E2100, Miller 07 RCP avril 2007)*
Posologie : bevacizumab : 10 mg/kg/14 jours ou 15 mg/kg/21 jours et paclitaxel : 90 mg/m2/J1 J8 J15 - Avastin® peut cependant être poursuivi en monothérapie d'entretien après un traitement de 1ère ligne en association au paclitaxel dans les cancers du sein métastatiques

Avastin® **en association à la capécitabine** est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients atteints de **cancer du sein métastatique,** pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois doivent être exclus d'un traitement par Avastin® en association à la capécitabine *(AMM juillet 2011).*

Avastin®, **en association à une chimiothérapie à base de sels de platine,** est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de **cancer bronchique non à petites cellules,** avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde
(Sandler 07 AVAIL ASCO 07 - AMM septembre 2007)
Posologie : bevacizumab : 7.5 mg/kg ou 15 mg/kg/21 jours - Avastin® est administré en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis d'Avastin en monothérapie jusqu'à progression de la maladie (Vidal Posologie)

En association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients atteints de **cancer du rein avancé et/ou métastatique**.
(RCP février 2008 Escudier 07)
Posologie : 10 mg/kg/14 jours

Avastin®, **en association au carboplatine et au paclitaxel**, est indiqué dans le traitement de première ligne de :
- **Cancer épithélial de l'ovaire** (stades FIGO IIB, IIIC et IV)
- **Cancer primitif de la cavité péritonéale** (stades FIGO IIB, IIIC et IV)
- **Cancer des trompes de Fallope avancé** (stades FIGO IIB, IIIC et IV)

Avastin®, **en association au carboplatine et à la gemcitabine**, est indiqué chez les patientes adultes atteintes de :
- **Cancer épithélial de l'ovaire**
- **Cancer des trompes de Fallope**
- **Cancer péritonéal primitif,**

en première récidive, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bévacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF *(Aghajanian OCEAN JCO 2012 AMM octobre 2012)*

ERBITUX (cetuximab)

Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un **cancer colorectal métastatique** avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR)* :
• En **association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan** *(RCP février 2012)*
• En **association avec le protocole FOLFOX** en 1e ligne *(RCP février 2012)*
• En **monothérapie** après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan *(Van Custem Crystal ASCO 07 A4000, Van Custem ASCO 08 A2, C.Bokemeyer Opus ASCO 08 A 4000, EPIC Eng ASCO 07 A4003 RCP 09 2008)*

*la recherche du récepteur EGFR, jugée comme non pertinente, ne sera plus considérée comme un critère nécessaire pour la classification dans l'AMM *(Décision AG Obs Cancer 11 janv2011)*

Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un **carcinome épidermoïde de la tête et du cou :**
• En **association avec la radiothérapie** en cas de maladie localement avancée *(Bonner 06)*
• En **association avec la chimiothérapie** à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique *(Vermorken A EXTREME N Enj Med 08)* .

HERCEPTIN (trastuzumab)

Herceptin® ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou en situation adjuvante dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validé.

Cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2 :
• **En monothérapie** chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
• **En association avec le paclitaxel,** chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut être envisagé.
• **En association avec le docetaxel,** chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
• **En association à un inhibiteur de l'aromatase,** chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

Cancer du sein en situation adjuvante : Herceptin® est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2 ou amplification du gène HER2 :
• Après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) *(Piccart-Gehhart MJ Héra 05)*
• Après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, **en association avec le paclitaxel ou le docétaxel**
• **En association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.**
• **En association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec trastuzumab,** chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.*(Rectificatif AMM européenne 17/01/2013)*

Traitement de l'**adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique**, avec surexpression tumorale de HER2, **en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine** chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique. Herceptin® doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 déterminée par une méthode précise et validée, définie par IHC2+ confirmé par un résultat FISH, ou par IHC3+. *(Van Custem ASCO 09 Abstract No LBA4509)*

MABTHERA (rituximab)

Lymphome non hodgkinien (LNH) :

• En **association à une chimiothérapie** pour le traitement des patients présentant un **lymphome folliculaire** de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités

• Mabthéra® en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un **lymphome folliculaire** répondant à un traitement d'induction *(Salles Lancet 11)*

• En **monothérapie** pour le traitement des patients atteints de **lymphomes folliculaires** de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

• En **association à une chimiothérapie CHOP** (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone) pour le traitement des patients présentant un **lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20+.**

Mabthéra®, **en association à une chimiothérapie**, est indiqué pour le traitement des patients atteints de **LLC (leucémie lymphoïde chronique)**, non précédemment traités et en rechute ou réfractaire *(AMM 2009)*. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par Mabthéra® en association à une chimiothérapie.

VECTIBIX (panitumumab)

Vectibix® est indiqué pour le traitement des patients atteints de **cancer colorectal métastatique** de type sauvage RAS (exons 2, 3 et 4 de KRAS et de NRAS) *(ANSM août 2013 Douillard JY NEJM 2013)* :

• **En monothérapie** après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan *(AMM 2008. Van custem JCO 2007, Amado JCO 2008)*

• En 1e ligne **en association** avec un protocole de chimiothérapie **FOLFOX** *(Etude PRIME JY Douillard JCO 10)*

• En 2e ligne **en association** avec un protocole **FOLFIRI** pour les patients qui ont reçu en 1e ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) *(Peters JCO 2010)*

f - Volet « Indications sensibles »

Rappels AMM | **Indications sensibles à déclarer dans l'onglet "Autres que AMM"** | Retour Tableau

ALIMTA (pemetrexed) : CBNPC en association avec carboplatine si CI au cisplatine documentée
(Scagliotti Clin Cancer Res 05 ; Zinner Cancer 05 ; Gronberg J Clin Oncol 07 ; INCa recommandations 2010 ; Azzoli JCO 2011 ; Peters Annals of Oncology 2012)

AVASTIN (bevacizumab) : Cancer du sein au delà de la 1e ligne métastatique surtout au dela de la 2e ligne en raison du mode d'action de ce médicament (action précoce) But = Amélioration du bon usage

MABTHERA (rituximab) :
LNH du manteau : Nouvelles publications soumises aux Institutions depuis la version de juillet 2011
Maladie de Waldenström : Nouvelles publications soumises aux Institutions depuis la version de juillet 2011

VECTIBIX (panitumumab) : **Cancer colorectal métastatique** associé à la chimiothérapie **au-delà de la 2e ligne : risque de toxicité** (évaluation en cours sur 2011-2013 B PL) : but = amélioration du bon usage

g - Volet « Références bibliographiques » : exemple de du pemetrexed (Alimta®)

Rappel AMM

Indications sensibles à déclarer

Bibliographie ALIMTA

Retour Tableau

------ : situation avec insuffisance de données dans RBU

------ : situation non acceptable dans RBU

------ : bibliographies remontées des établissements en 2012

	Organe	Auteur principal / Titre / Journal / Date / N°	Article
2	Poumon	Socinski MA, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009 October 1;27(28):4787-92.	
3	Poumon	Gronberg BH, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009 July 1;27(19):3217-24.	
4	Poumon	Zinner RG. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer. 2005 Dec 1;104(11):2449-56	
5	Poumon	Scagliotti GV et al. Pemetrexed combined with oxaliplatine or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial.) Clin Cancer Res. 2005, Jan 15; 11 (2 Pt1):690-6	
23	Poumon	Smit EF et al. Randomized phase II and pharmacogenetics study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27(12): 2038-2045.	JCO-2009-Smit-2038-45.pdf
24	Poumon	Karapanagiotou EM, Boura PG, Papamichalis G, et al. Carboplatin-pemetrexed adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer (NSCLC): a phase II study.	Karapanagiotou.pdf

Annexe 6 : Détail du questionnaire envoyé aux pharmaciens via réseau de l'ES (version française)

Rôle du pharmacien en cancérologie et utilisation hors AMM des anticancéreux

Ce questionnaire vise à décrire et à comprendre votre rôle en tant que pharmacien dans la prise en charge du cancer, la façon dont vous analysez les prescriptions de chimiothérapies, et plus particulièrement la façon dont vous gérez les prescriptions hors AMM.
Ce formulaire sera envoyé aux pharmaciens en oncologie dans différents pays européens et les réponses seront analysées afin de comparer les pratiques européennes.

*Obligatoire

Généralités

1. **Quelle est votre ville ?** *

2. **Quel est votre pays ?** *

Description de votre établissement

3. **Dans quels types d'établissement de santé travaillez-vous ?**
Plusieurs réponses possibles.
   - [ ] Hôpital public
   - [ ] Hôpital privé
   - [ ] Centre de lutte contre le cancer
   - [ ] Etablissement universitaire
   - [ ] Autre

4. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

5. **Combien de lits y a t-il dans votre établissement?**

6. **Combien de lits dédiés à la prise en charge du cancer (chimiothérapies) y a t-il dans votre établissement ?**

7. **Combien de chimiothérapies (poches, seringues etc.) préparez-vous chaque année dans votre établissement ?**

Agence nationale dédiée au cancer

8. **Y a t-il dans votre pays une agence nationales dédiée à la prise en charge du cancer qui émet des recommandations spécifiques ?**
Une seule réponse possible.
   - ( ) Oui
   - ( ) Non *Passez à la question 12.*

Agence nationale dédiée au cancer

9. **Merci de nommer cette agence**

10. **Pouvez-vous expliquer brièvement ses rôles ?**
Plusieurs réponses possibles.
   - [ ] Rédaction de recommandations de prise en charge
   - [ ] Veille bibliographique
   - [ ] Autre

11. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

Informatisation des prescriptions

12. **Au sein de votre établissement, la prescription des chimiothérapies est-elle informatisée ?**
Sont inclus dans le terme "chimiothérapie" : les anticorps monoclonaux et autres biothérapies, les chimiothérapies cytotoxiques et les chimiothérapies orales
Une seule réponse possible.

- ( ) Oui, complètement *Passez à la question 15.*
- ( ) Oui, partiellement *Passez à la question 13.*
- ( ) Non

Informatisation des prescriptions

13. **Votre réponse précédente était "Oui, partiellement", merci de cocher le type de prescriptions qui n'est pas informatisée.**
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Thérapies ciblées
- [ ] Chimiothérapies orales
- [ ] Chimiothérapies cytotoxiques
- [ ] Autre

14. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

Logiciel

15. **Quel est le nom de votre logiciel de prescription ?**

16. **Les indications des anticancéreux/protocoles sont ils indiquées dans le logiciel ?**
Une seule réponse possible.

- ( ) Oui
- ( ) Non *Passez à la question 19.*

Utilisation des logiciels

17. **Dans le logiciel, qui sélectionne l'indication appropriée pour chaque prescription?**
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Le médecin lorsqu'il prescrit
- [ ] Le pharmacien lorsqu'il réalise l'analyse pharamceutique
- [ ] Autre

18. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

Pharmacie clinique - Intervention du pharmacien

19. **Lorsqu'un traitement anticancéreux est initié (1ère ligne de traitement ou changement de ligne), est-ce que le pharmacien participe au choix du traitement avec l'équipe médical ?**
Une seule réponse possible.

- ( ) Oui, toujours *Passez à la question 21.*
- ( ) Oui, dans certains cas
- ( ) Non *Passez à la question 23.*

Pharmacie clinique - Intervention du pharmacien

20. **Dans quels cas participez vous à ce choix de traitement ?**

Pharmacie clinique - Intervention du pharmacien

21. **Comment participez vous au choix thérapeutiques ?**
multiple answers possible
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] En participant au réunions de concertations pluridisciplinaire
- [ ] Pharmacie clinique : le pharmacien se trouve dans le service de soin
- [ ] Aurtre

22. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

Analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies

23. **Est-ce qu'un membre de l'équipe pharmaceutique réalise l'analyse pharmaceutique des prescription d'anticancéreux ?**
Une seule réponse possible.

- Oui, pour chaque prescription *Passez à la question 25.*
- Oui, parfois *Passez à la question 24.*
- Non *Passez à la question 34.*

Analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies

24. **Dans quel cas réalisez-vous cette analyse pharmaceutique?**

Analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies

25. **Qui réalise l'analyse des prescriptions d'anticancéreux ?**
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Pharmacien
- [ ] Interne en pharmacien
- [ ] Préparateur en pharmacie
- [ ] Etudiant en pharmacie
- [ ] Autre

26. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

Critères d'analyse de prescription

27. **Avez-vous accès au dossier médical du patient ?**
Une seule réponse possible.

- Oui, entièrement
- Oui, partiellement
- Non

28. **Quel(s) élément(s) vérifiez-vous lors de l'analyse de la prescription ?**
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Indication
- [ ] Posologie
- [ ] Interactions médicamenteuses
- [ ] Critères patient : poids, taille, fonction rénale, fonction cardiaque
- [ ] Contre-indication
- [ ] Prescription de produit de soutien (antiémétiques, hyperhydratation, antiallergique)
- [ ] Antécédents médicaux / historique des traitement
- [ ] Autre

29. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

Rôle du pharmacien dans l'analyse des prescriptions

30. **Lorsqu'un ou plusieurs paramètres ne sont pas conformes/adaptés, quelle(s) mesure(s) mettez vous en place ?**
Une seule réponse possible.

- ( ) Validation de la prescription sans demande de données complémentaires au médecin *Passez à la question 31.*
- ( ) Consultation du dossier médical du patient avant validation de la prescription (sans contact avec le prescripteur) *Passez à la question 34.*
- ( ) Demande de justifications complémentaires au prescripteur avant validation de la prescription *Passez à la question 32.*

Interactions avec les médecins

31. **Après avoir valider la prescription, informez-vous le prescripteur des non conformités relevées ?**
Une seule réponse possible.

- ( ) Oui *Passez à la question 32.*
- ( ) Non *Passez à la question 34.*

Interactions avec les médecins

32. **Comment l'informez vous ?**
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Note écrite
- [ ] Appel téléphonique
- [ ] Les deux (note écrite + appel téléphonique)
- [ ] Rencontre, face à face, avec le médecin
- [ ] Autre

33. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

_____
_____
_____
_____
_____

Gestion des prescriptions hors AMM en cancérologie

34. **Selon vous, à quel taux estimez-vous la prévalence de l'utilisation des traitements anticancéreux dans une situation hors AMM dans votre établissement ? dans votre pays ?**

_____
_____
_____
_____
_____

Gestion des prescriptions hors AMM en cancérologie

35. **Lorsqu'il est prévu de prescrire une chimiothérapie dans une situation hors AMM, quel est l'impact du point de vue du pharmacien sur la décision médicale ?**
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Aucune participation du pharmacien dans le processus de décision thérapeutique
- [ ] Avis consultatif uniquement
- [ ] Décision finale / autorisation donnée par le pharmacien
- [ ] Autre

36. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

_____
_____
_____
_____
_____

Recommandations en cancérologie

37. **Quels sont les documents à votre disposition pour vous aider dans la validation des prescriptions hors AMM en cancérologie ?**
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Recommandations internationales (NCCN, ESMO...)
- [ ] Recommandations nationales
- [ ] Recommandations régionales
- [ ] Recommandations locale / de l'établissement
- [ ] Bases de données sur le médicament
- [ ] Données bibliographiques
- [ ] Autre

38. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

39. **Merci de citer les recommandations que vous utilisez le plus souvent.**

Sociétés savantes en pharmacie

40. **Sur le plan national, vos sociétés savantes vous fournissent t-elles des outils spécifiques pour vous aider sur cette problématique de l'utilisation hors AMM ?**
Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

41. **Merci de nommer ces sociétés savantes et détailler les outils mis à votre disposition.**

Prescriptions hors AMM

42. **Y a-t-il des situations hors AMM reconnues/approuvées par une instance (régionale, nationale) ou par votre établissement ?**
exemple : utilisation fréquente du pemetrexed en association au carboplatine dans le cancer du poumon
Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 44.*

Prescriptions hors AMM

43. **Merci de préciser que entités approuve/reconnait ce type de situations hors AMM**
Agence nationale du médicament, agence spécifique à la cancérologie, hôpital, recommandations d'experts etc.

Remboursement

44. **L'utilisation hors AMM des anticancéreux est-elle remboursée ?**
Une seule réponse possible.

- Oui, toujours *Passez à la question 53.*
- Oui, seulement si la situation est justifiée *Passez à la question 47.*
- Oui, jusqu'à une certaine limite (coût, nombre de patient, etc.) *Passez à la question 49.*
- Non, jamais

Remboursement

45. **Qui paye pour ces utilisations hors AMM des chimiothérapies ?**
coût du médicament, coût d'hospitalisation etc.
Une seule réponse possible.

- Hopital *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 57.*
- Patient *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 57.*
- Entreprises pharmaceutiques (usage compassionnel) *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 57.*
- A la fois le patient et l'hôpital *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 57.*
- A la fois l'hôpital et l'entreprise pharmaceutique *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 57.*
- A la fois le patient et l'entreprise pharmaceutique *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 57.*
- A la fois l'hôpital, le patient et l'entreprise pharmaceutique *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 57.*
- Autre *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 57.*

46. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

Justifications des prescriptions et remboursement

47. **Quelles sont les justifications conditionnant le remboursement ?**
Une seule réponse possible.

- Justifications bibliographiques *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 50.*
- Justifications cliniques (antécédents médicaux spécifiques : allergie, contre-indication, insuffisance rénale/cardiaque/hépatique) *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 50.*
- A la fois justifications cliniques et bibliographiques *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 50.*
- Autre *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 50.*

48. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**
Non obligatoire

Limites

49. **Quelles sont les limites au remboursement ?**
nombre de chimiothérapies, limite de prix etc.

Payeurs

50. **Si la situation est justifiée, quelle organisation/administration rembourse l'utilisation hors AMM des anticancéreux ?**
ex: Sécurité Sociale en Frane, NHS aux UK , ou assurance privée

Remboursement

51. **Qui paye pour l'utilisation hors AMM des anticancéreux lorsque ce n'est pas l'agence payeur usuel (pour les situations cliniques non justifiées)**
coût du médicament, coûts d'hospitalisation etc.
Une seule réponse possible.

- Hôpital *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 54.*
- Patient *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 54.*
- Entreprise pharmaceutique (usage compassionnel) *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 54.*
- A la fois l'hôpital et la patient *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 54.*
- A la fois l'hôpital et l'entreprise pharmaceutique *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 54.*
- A la fois le patient et l'entreprise pharmaceutique *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 54.*
- A la fois le patient, l'hôpital et l'entreprise phamaceutique *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 54.*
- Autre *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 54.*

52. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**

Payeurs

53. **Quelle organisation/administration rembourse l'utilisation hors AMM des anticancéreux ?**
ex: Sécurité Sociale en Frane, NHS aux UK , ou assurance privée

Contrôles

54. **Les agences/organisations "payeurs" conduisent-elles des contrôles sur le bon usage des médicaments en cancérologie ?**
en particulier sur l'utilisation hors AMM, le nombre de chimiothérapies etc.
Une seule réponse possible.

- Oui, occasionellement
- Oui, de manière régulière
- Non *Passez à la question 57.*

Controls

55. **A quelle fréquences ces contrôles sont-ils menés ?**

56. **Qui organise ces contrôles ?**

Suivi de l'utilisation hors AMM

57. **Y a-t-il au sein de votre établissement et/ou région et/ou pays un suivi spécifique sur l'utilisation hors AMM des anticancéreux ?**
nombre de prescription, nombre et nature des prescriptions hors AMM etc.
Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 63.*

Suivi de l'utilisation hors AMM

58. **A quel niveau ce suivi est-il conduit ?**
Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Niveau local (établissement ou regroupement d'établissements)
- [ ] Niveau régional
- [ ] Niveau national
- [ ] Autre

59. **Si votre réponse est "Autre", pouvez-vous détailler ?**

60. **Comment ce suivi est-il organisé ?**
Une seule réponse possible.

- Sur une base institutionnelle et/ou de manière systématique (ex: suivi de l'ensemble des prescriptions hors AMM)
- Ponctuellement (sur une situation clinique spécifique ou sur une période spécifique)

61. **Quelles sont les informations recueillies lors de ce suivi spécifique sur l'utilisation hors AMM ?**
Suivi quantitatif (nombre de prescriptions hors AMM, proportion de l'utilisation des anticancéreux dans des situations hors AMM) ou données qualitatives (description des situations cliniques concernées, des types de cancers concernés)

62. **Quel est l'objectif final de ce suivi ?**
(modification du taux de remboursement, évolution des pratiques cliniques, suivi des dépenses de santé etc.)

Situations hors AMM émergentes

63. **Avez-vous connaissance de situations hors AMM émergentes en cancérologie ?**
Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 65.*

Situations hors AMM émergentes

64. **Merci de détailler ces situations.**

Evolution du rôle du pharmacien : perspectives

65. **Comment voyez-vous l'évolution de la profession de pharmacien en cancérologie dans votre pays ?**
(en particulier l'émergence de la pharmacie clinique)

66. **D'un point de vue personnel, comment vous sentez-vous sur les changements décrits ci-dessus? Dans quelles directions souhaitez-vous que notre profession évolue?**

Merci !

67. **Nous vous remercions pour votre participation. Merci de nous indiquer vos coordonnées afin que nous vous fassions parvenir les résultats de l'étude une fois terminée.**

Fourni par
Google Forms

Annexe 7 : Newsletter ayant assuré la diffusion du questionnaire à l'ensemble des membres de l'ESOP (envoi le 3 juin 2014)

Role of the pharmacist in cancer care: Focus on off-label use of chemotherapies

Off-label use in cancer care is an issue for oncology pharmacists given ongoing evolution of therapeutic innovation and cost constraints in this area.

We carry out a survey among oncology pharmacists in different European countries to establish an inventory of pharmacists' intervention in cancer care and compare European practices. This questionnaire attempts to understand your role as a pharmacist in cancer care, the way you analyse chemotherapy prescriptions and manage an off-label prescription. This survey also focuses on the issue of reimbursement of off-label use in cancer care.

The results will be presented at upcoming ESOP events and will be sent at the participant's request.

We thank you in advance for your participation!

Click on the link below to access the survey (filling time : about 15 minutes):
https://docs.google.com/forms/d/1kPPtThlwC8pmrLrwV4r_kIaz59T-cmqkwIZ8muKfLHw/viewform

Mikael Daouphars
Executive Vice President ESOP

European Society of Oncology Pharmacy
Veritaskai 6. D 21079 Hamburg
Tel.: 0049 40 / 790 33 56 **Fax:** 0049 40 / 79 14 36 01
Mail: membershipservice@esop.li **Web:** www.esop.li

Annexe 8 : Répartition des 43 participants à l'enquête au sein de l'Union Européenne (en date du 30/08/2014)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Plan Cancer 2009-2013 : Rapport final, Juin 2013 : www.e-cancer.fr

2. Code de la Sécurité Sociale, Article L162-22-7.

3. Circulaire N°DSS/SD1C/DGOS/PF2/2014/108 du 9 avril 2014 relative à la mise en œuvre en 2014 des nouvelles dispositions rapprochant la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus et le contrat de bon usage.

4. ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation : www.atih.sante.fr.

5. Démolis P, Do A, Lebbé G, et al. Statut des anti-cancéreux, AMM européenne, quoi de neuf ? Oncologie. Avr 2005; 7(2):89-92.

6. ANSM, Autorisations de Mise sur le Marché : www.ansm.sante.fr.

7. Human regulatory : www.ema.europa.eu.

8. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale, Michel Cucherat, UMR CNRS 5558, Faculté de Médecine Lyon Laennec : www.spc.univ-lyon1.fr, consulté le 1er juillet 2014.

9. Bégué D. La prescription de médicaments hors AMM. Ann Chir Plast Esthét. Fév 2004; 49(1):49-60.

10. Code de la Santé Publique, Code de déontologie, Articles R.4127-1 à R.4127-112.

11. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

12. Code de la santé publique, Article L5121-12-1.

13. Carré-Auger E, Charpiat B. Les prescriptions hors AMM : revue de la littérature. J Pharm Clin. Jan 1999; 17(4):187-94.

14. Casagrande T. Les prescriptions «hors AMM» en cancérologie: point de vue juridique. Oncologie. Avr 2005; 7(2):128-31.

15. Haute Autorité de Santé, Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonnes pratiques, Avril 2013. www.has-sante.fr, consulté le 5 juillet 2014.

16. Hamilton EP, Lyman GH, Peppercorn J. Availability of experimental therapy outside oncology randomized clinical trials in the United States. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Déc 2010; 28(34):5067-73.

17. Situation de la chimiothérapie des cancers, Rapport 2013-2014, Avril 2014 : www.e-cancer.fr.

18. ANSM, Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) : www.ansm.sante.fr, consulté le 3 juillet 2014.

19. Evidence Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA J Am Med Assoc. Nov 1992; 268(17):2420-25.

20. Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. Lancet Oncol. Nov 2008; 9(11):1102-7.

21. Laetz T, Silberman G. Reimbursement policies constrain the practice of oncology. JAMA J Am Med Assoc. Déc 1991; 266(21):2996‑9.

22. Debrix I, André T, Flahault A, et al. Anticancer drugs use evaluation: limits of the approved labeling]. Bull Cancer. Mai 2004; 91(5):437-43.

23. Gota V, Patial P. Off-label use of anti-cancer drugs in India: To be or not to be! J Cancer Res Ther. Jan 2011 ;7(1):35.

24. Krzyzanowska MK. Off-Label Use of Cancer Drugs: A Benchmark Is Established. J Clin Oncol. Mar 2013; 31(9):1125-27.

25. Conti RM, Bernstein AC, Villaflor VM, et al. Prevalence of Off-Label Use and Spending in 2010 Among Patent-Protected Chemotherapies in a Population-Based Cohort of Medical Oncologists. J Clin Oncol. Mar 2013; 31(9):1134-9.

26. Wang W, Zhu M, Guo D, et al. Off-Label and Off-NCCN Guidelines Uses of Antineoplastic Drugs in China. Iran J Public Health. Mai 2013; 42(5):472-9.

27. Radley DC FS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med. Mai 2006;166(9):1021-6.

28. American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for Cancer Treatment: Coverage of Off-Label Drug Indications. J Clin Oncol. Jan 2006 ;24(19):3206-8.

29. Gendrin E, Le Goff J. Traitement par rituximab: résultats et analyse de patients traités par Mabthéra® dans le service d'hématologie clinique du CHU de Rennes dans le cadre d'un indication hors AMM. Th D Pharm, Université de Rennes 1, 2006.

30. Van Allen EM, Miyake T, Gunn N, et al. Off-Label Use of Rituximab in a Multipayer Insurance System. J Oncol Pract. Mar 2011; 7(2):76-9.

31. Wong D, Kyle G. Some ethical considerations for the « off-label » use of drugs such as Avastin. Br J Ophthalmol. Oct 2006; 90(10):1218-9.

32. De Souza JA, Polite B, Perkins M, et al. Unsupported off-label chemotherapy in metastatic colon cancer. BMC Health Serv Res. Jan 2012; 12(1):481-7.

33. Levêque D, Michallat AC, Schaller C, et al. Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy. Bull Cancer. Mai 2005; 92(5):498-500.

34. Debrix I, André T, Becker A, et al. Anticancer drugs off label used of: what do the experts think about? Bull Cancer. Oct 2004; 91(10):769-77.

35. Grangeasse L, Coudert B, Pivot X, et al. Appropriate cytotoxic drug usages in solid tumors: conformity to official labelling and level of scientific evidence. Bull Cancer. Oct 2006; 93(10):1047-54.

36. Dr G. Duhamel, Dr A. Morelle. Inspection générale des affaires sociales. Evaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé : www.igas.gouv.fr

37. Loi n°83-25 du 19 janvier 1983 portant diverses mesures relatives à la sécurité sociale, Loi dite loi Bérégovoy. Version consolidée au 28 décembre 2009.

38. C. Andréoletti. La tarification des établissements de santé ; Rappel des enjeux des modalités des schémas cibles et transitoires : www.sante.gouv.fr.

39. Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004.

40. J. Le Menn et A. Milon. Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur le financement des établissements de santé, Rapport n°703, 25 juillet 2012 : www.senat.fr.

41. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

42. Circulaire DHOS/E2/DSS/1C n°2006/30 du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale.

43. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

44. Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

45. Décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

46. Décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

47. Instruction DGOS/PF2/DSS/2013/404 du 10 décembre 2013 relative à la mise en œuvre du décret du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

48. Arrêté du 18 novembre 2013 fixant le modèle de rapport d'étape annuel servant de base à l'évaluation du contrat de bon usage mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

49. Circulaire DSS/FSS/DHOS/E2/SG/2009/180 du 16 juin 2009 relative aux actions locales à conduire (contrôle des contrats de bon usage, application du dispositif de régulation) pour la maîtrise des produits de santé des listes en sus.

50. Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014.

51. Mellor JD, Van Koeverden P, Yip SWK, et al. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. Intern Med J. Fev 2012; 42(11):1224-9.

52. Haute Autorité de Santé, Méthodologie générale d'élaboration des protocoles thérapeutiques hors-GHS, Novembre 2005 : www.has-sante.fr.

53. Institut National du Cancer, Référentiels de Bon Usage hors GHS, Protocoles thérapeutiques hors GHS, Cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins, Mars 2012.

54. Institut National du Cancer, Référentiels de Bon Usage hors GHS, Protocoles thérapeutiques hors GHS, Cancers digestifs, Mars 2012.

55. Institut National du Cancer, Référentiels de Bon Usage hors GHS, Protocoles thérapeutiques hors GHS, Cancers gynécologiques, Mars 2012.

56. Institut National du Cancer, Référentiels de Bon Usage hors GHS, Protocoles thérapeutiques hors GHS, Cancers hématologiques de l'adulte, Mars 2012.

57. Institut National du Cancer, Référentiels de Bon Usage hors GHS, Protocoles thérapeutiques hors GHS, Cancers pédiatriques, Mars 2012.

58. Institut National du Cancer, Référentiels de Bon Usage hors GHS, Protocoles thérapeutiques hors GHS, Cancers urologiques et génitaux de l'homme, Mars 2012.

59. Institut National du Cancer, Référentiels de Bon Usage hors GHS, Protocoles thérapeutiques hors GHS, Cancers du sein, Mars 2012.

60. Institut National du Cancer, Référentiels de Bon Usage hors GHS, Protocoles thérapeutiques hors GHS, Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, Mars 2012.

61. Institut National du Cancer, Référentiels de Bon Usage hors GHS, Protocoles thérapeutiques hors GHS, Tumeurs cérébrales malignes de l'adulte, Mars 2012.

62. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France’s New Framework for Regulating Off-Label Drug Use. N Engl J Med. Oct 2012; 367(14):1279-81.

63. Principes généraux et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre des RTU par l'ANSM, Septembre 2012 : www.ansm.sante.fr.

64. Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d’utilisation des spécialités pharmaceutiques.

65. Grudé F, Bessard R, Bourgeois H, et al. Optimizing good use and costs of anticancer drugs: A French inter regional study of the Observatory of Cancer. Bull Cancer. Mar 2013; 100(3):271-82.

66. Ferry S. L’usage du médicament. Information pour le bon usage du médicament. 2000e éd. Médicales Internationales ; p 235-248.

67. Collet JP. Drug prescription and current data of the science: factors of the discrepancies. Thérapie. juin 1996;51(3):221-4.

68. Société Française de Pharmacie Oncologique, Protocole IMPACTO, version du 4 avril 2013 : www.sfpo.

69. Martelet Farce S, Blandin S, Berthonnaud E, et al. Développement des réunions de concertation pluridisciplinaire et respect des référentiels : un engagement du Plan cancer et du Contrat de bon usage du médicament. Pharm Hosp Clin. Sep 2012; 47(3):177-88.

70. Shah S, Dowell J, Greene S. Evaluation of clinical pharmacy services in a hematology/oncology outpatient setting. Ann Pharmacother. Sep 2006; 40(9):1527-33.

71. Mancini R. Implementing a standardized pharmacist assessment and evaluating the role of a pharmacist in a multidisciplinary supportive oncology clinic. J Support Oncol. Jui 2012; 10(3):99-106.

72. Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. Fev 2004; 12(2):73-9.

73. Rupp MT. The pharmacist's role in off-label prescribing. Arch Intern Med. Avr 2010; 170(7):658.

74. Circulaire N°DHOS/E2/AFSSAPS/HAS/INCA/2008/240 du 18 juillet 2008 relative au dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription des produits facturables en sus des prestations d'hospitalisation, ciblés au niveau national.

75. Circulaire DSS/SD1C/DGOS/PF2 no 2013-36 du 31 janvier 2013 relative à la mise en œuvre de dispositions relatives à la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus/actions locales à conduire en 2013 (application du dispositif de régulation).

76. Roila F, Ballatori E, Labianca R, et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. Tumori. Déc 2009; 95(6):647-51.

77. Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol. Jui 2014; 70(6):719-25.

78. Casali PG. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). Ann Oncol. Déc 2007; 18(12):1923-5.

79. Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. Mai 2004; 12(5):302-5.

80. McCabe C, Bergmann L, Bosanquet N, et al. Market and patient access to new oncology products in Europe: a current, multidisciplinary perspective. Ann Oncol. Mar 2009; 20(3):403-12.

81. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence : www.has-sante.fr.

82. Sermet C. La prise en compte de l'innovation thérapeutique dans les politiques de prix et de remboursement des médicaments. Rev Fr Aff Soc. Sep 2007; 3-4(3):319-41.

83. Garattini S, Bertele' V, Godman B, et al. Enhancing the rational use of new medicines across European health care systems. Eur J Clin Pharmacol. Déc 2008; 64(12):1137-8.

84. Henschke C, Bäumler M, Weid S, et al. Extrabudgetary ('NUB') payments: A gateway for introducing new medical devices into the German inpatient reimbursement system? J Manag Mark Healthc. Jui 2010; 3(2):119-33.

85. The Cancer Drugs Fund, National Health Service, England : www.england.nhs.uk

86. Chapman S, Reeve E, Rajaratnam G, et al. Setting up an outcomes guarantee for pharmaceuticals: new approach to risk sharing in primary care. BMJ. Mar 2003; 326(7391):707-9.

87. De Pouvourville G. Risk-sharing agreements for innovative drugs: a new solution to old problems? Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. Sep 2006; 7(3):155-7.

88. Scheller-Kreinsen D, Quentin W, Busse R. DRG-based hospital payment systems and technological innovation in 12 European countries. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. Déc 2011; 14(8):1166-72.

89. Nils Wilking, Bengt Jönsson, Daniel Högberg, - Comparator report on patient access to cancer drugs in Europe, Jan 2009.

90. Pauwels K, Huys I, Casteels M, et al. Market access of cancer drugs in European countries: improving resource allocation. Target Oncol. Jui 2014; 9(2):95-110.

91. DGOS, ATIH ; Etat des lieux des systèmes d'information hospitaliers, Mai 2013 : www.

92. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Jan 2012; 23(suppl 7):vii56‑64.

93. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. The Oncologist. Jan 2009; 14(3):253-63.

94. Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. Jan 2005; 11:690-6.

95. Zinner RG, Fossella FV, Gladish GW, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer. Déc 2005; 104(11):2449-56.

96. Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Juil 2009; 27(19):3217-24.

97. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Aoû 2013; 31(23):2849-53.

98. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-small cell lung cancer, Version 4.2014 : www.nccn.org

99. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. Jan 2013; 24(1):20-30.

100. Lima ABC, Macedo LT, Sasse AD. Addition of Bevacizumab to Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plos one. Aoû 2011; 6(8): 22681.

101. European Medicines Agency, Refusal of a change to the marketing authorisation for Avastin (bevacizumab), 27 Juin 2014 : www.ema.europa.eu

102. R. Stupp, M. Brada, M. J. van den Bent et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. Avr 2014; 00: 1–9.

103. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. Fév 2014; 370(8):699-708.

104. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. Fév 2014; 370(8):709-22.

105. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Oct 2009; 27(28):4733-40.

106. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Fév 2009; 27(5):740-5.

107. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. Fév 2007; 13(4):1253-59.

108. Référentiel de l'ANOCEF pour les gliomes de l'adulte, 21 décembre 2012 : www.annocef.org

109. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, Version 1.2014 : www.nccn.org

110. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. N Engl J Med. Juil 2009; 361(4):358-67.

111. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. J Neurooncol. Aoû 2012; 109(1):187-93.

112. ARCAGY. Essai de phase II évaluant l'association éribuline (Halaven®) + bévacizumab (Avastin®) en 1ère ligne chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique Her2-. Essai Sein Métastatique ERibuline HALaven Doublé d'Avastin. Etude ESMERALDA.

113. Tewari KS, Sill M, Long HJ, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. 2013 ASCO Annual Meeting, Abstract 3.

114. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Avr 2005; 23(11):2544-55.

115. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. Déc 2006; 355(24):2542-50.

116. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon cancer, Version 3.2014 : www.nccn.org.

117. Cutsem EV, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Ann Oncol. Jan 2010; 21(suppl 5):v93-7.

118. Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Jan 2010;21(suppl 5):v184-6.

119. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers, Version 2.2014 : www.nccn.org.

120. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 3.2014 : www.nccn.org.

121. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippen JE. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. Jui 2004; 5(2):142-7.

122. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Oct 2012; 23(suppl 7):11-9.

123. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto N-J, et al. Phase II Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Trastuzumab Monotherapy Administered on a 3-Weekly Schedule. J Clin Oncol. Jan 2005; 23(10):2162-71.

124. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. Jan 2002; 20(3):719-26.

125. Haute Autorité de Santé, Guide - Affection de longue durée; Tumeur maligne, Affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique -Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte, Mars 2012 : www.has-sante.fr

126. Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. Neuro-Oncol. Jan 2010; 12(7):736-44.

127. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. Oct 2009; 64(5):907-16.

128. López A, Gutiérrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study: GEMOX-R in salvage of patients with DLCL. Eur J Haematol. Nov 2007; 80(2):127-32.

129. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. Oct 2013; 31(17):2103-9.

130. Horn J, Kleber M, Hieke S, et al. Treatment option of bendamustine in combination with rituximab in elderly and frail patients with aggressive B-non-Hodgkin lymphoma: rational, efficacy, and tolerance. Ann Hematol. Oct 2012; 91(10):1579-86.

131. Weidmann E, Neumann A, Fauth F, et al. Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. Ann Oncol. Jan 2011 ;22(8):1839-44.

132. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. J Clin Oncol. Sep 2010; 28(27):4184-90.

133. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Jan 2012; 23(suppl 7):78-82.

134. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3.2014 : www.nccn.org

135. Robinson KS, Williams ME, Jagt RH van der, et al. Phase II Multicenter Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed Indolent B-Cell and Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. Sep 2008; 26(27):4473-9.

136. M. Dreyling, M. Ghielmini, R. Marcus, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology .Sep 2011; (suppl 6): 59–63.

137. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Jan 2013; 24(suppl 6):155-9.

138. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Waldenström's Macroglobulinemia / Lymphoplasmatic Lymphoma, Version 1.2015 : www.nccn.org

139. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis M-C, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. Aoû 2007; 25(22):3344-9.

140. Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, et al. Pemetrexed Combined with Oxaliplatin or Carboplatin as First-Line Treatment in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer: A Multicenter, Randomized, Phase II Trial. Clin Cancer Res. Jan 2005; 11(2):690-6.

141. Zinner RG, Fossella FV, Gladish GW, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. Cancer. Dec 2005; 104(11):2449-56.

142. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Jan 2012; 23(suppl 7):56-64.

143. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Bet al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. Jan 2011; 29(28):3825-31.

144. Référentiel de l'ANOCEF pour les gliomes de l'adulte, 21 décembre 2012 : www.annocef.org

145. Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the

prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. Lancet Oncol. Fév 2012; 13(2):196-206.

146. Oncomip, Référentiel régional de prise en charge - Lymphomes de l'adulte, Actualisation fde février 2014, www.oncomip.org

147. Burotto M, Stetler-Stevenson M, Arons E, et al. Bendamustine and rituximab in relapsed and refractory hairy cell leukemia. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. Nov 2013; 19(22):6313-21.

148. Blaes AH, Cao Q, Wagner JE, et al. Monitoring and preemptive rituximab therapy for Epstein-Barr virus reactivation after antithymocyte globulin containing nonmyeloablative conditioning for umbilical cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. Fév 2010; 16(2):287-91.

149. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Overall Survival in Patients With Indolent or Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. Mai 2007; 99(9):706-14.

150. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. Cancer. Juil 2006; 107(1):125-35.

151. Lochard-Lefrancois A, Blandin A-C, Fagnoni P, et al. Bon usage des anticancéreux dans les tumeurs solides : impact des référentiels de bon usage. Pharm Hosp Clin. Mar 2012; 47(1):30-6.

152. Burstein HJ. Off-Label Use of Oncology Drugs: Too Much, Too Little, or Just Right? J Natl Compr Canc Netw. Janv 2013; 11(5):505-6.

153. Ray-Coquard I, Philip T, de Laroche G, et al. A controlled « before-after » study: impact of a clinical guidelines programme and regional cancer network organization on medical practice. Br J Cancer. Fev 2002; 86(3):313-21.

154. Décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire.

155. Abernethy AP, Raman G, Balk EM, et al. Systematic review: reliability of compendia methods for off-label oncology indications. Ann Intern Med. Mar 2009; 150(5):336-43.

156. Kleinke JD. The Price Of Progress: Prescription Drugs In The Health Care Market. Health Aff (Millwood). Jan 2001; 20(5):43-60.

157. Nguyen PL, Gu X, Lipsitz SR, et al. Cost Implications of the Rapid Adoption of Newer Technologies for Treating Prostate Cancer. J Clin Oncol. Avr 2011; 29(12):1517-24.

158. La revue prescrire - Prix des anticancéreux : trop c'est trop, Juillet 2014/Tome 34 n°369

159. Vaz Carneiro A, Costa J. Off-label prescription: Practice and problems. Rev Port Cardiol Engl Ed. Sep 2013; 32(9):681-6.

160. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. Jan 1996; 312(7023):71-2.

161. Bernardi A, Pegoraro R. The ethics of off-label use of drugs: oncology pharmacy in Italy. J Clin Pharm Ther. avr 2008;33(2):95‑9.

162. Geissler K. A shared fight against cancer: the complementary roles of oncology physicians and oncology pharmacists. Expert Rev Anticancer Ther. Jan 2013; 13(1):13-5.

163. Boos J. Off label use—label off use? Ann Oncol. 1 janv 2003;14(1):1‑5.

164. Cioffi P, Antonelli D, Belfiglio M,et al. The impact of a pharmacist as a member of healthcare team on facilitating evidenced-based prescribing of innovative drugs in an Italian oncology department. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. Jui 2012;18(2):207-12.

165. Bremberg ER, Hising C, Nylén U, et al. An evaluation of pharmacist contribution to an oncology ward in a Swedish hospital. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.Jui 2006; 12(2):75-81.

166. Cancer treatment : not just a question of costs. Lancet. Mai 2007; 369(9574):1665.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

BOREL Céline

Organisation du suivi des prescriptions hors AMM en cancérologie : illustration par une analyse des prescriptions de six biothérapies en région Haute-Normandie et comparaison France/Europe.

RESUME

Les prescriptions hors référentiels (hors AMM et hors PTT/RTU) sont fréquentes en cancérologie. Un recueil national des prescriptions de six biothérapies de la liste en sus a été mis en place et coordonné par les OMEDIT en lien avec l'INCa. Cette thèse présente la méthodologie de ce travail de recueil de données et les résultats pour la région Haute-Normandie.

Durant la période de l'étude (décembre 2013 – février 2014), 617 prescriptions (initiation de traitement uniquement) ont été réalisées pour les 6 biothérapies concernées (bevacizumab, pemetrexed, rituximab, cetuximab, panitumumab et trastuzumab). Au total, 75,2 % des prescriptions respectent le cadre de l'AMM, 2,2 % celui d'un PTT et 22,2 % correspondent à des prescriptions hors référentiels. Le taux de prescriptions hors référentiels était variable selon les molécules. La majorité des situations cliniques dans lesquelles une prescription hors référentiels est réalisée correspond à des situations décrites dans les RBU et/ou validées par des recommandations internationales.

Les résultats nationaux de ce travail permettront de compléter cette analyse régionale et de comparer les pratiques de prescription entre régions.

Par ailleurs, nous avons interrogé des pharmaciens travaillant en oncologie à travers l'Europe afin de comparer les organisations pour le suivi des prescriptions hors AMM, les modalités d'accès au remboursement et le rôle des pharmaciens en cancérologie face à ce type de prescriptions.

A la lumière des réponses reçues, il apparaît d'importantes disparités de fonctionnement entre systèmes de santé notamment sur les modalités de financement et de contrôle des prescriptions hors référentiels. L'implication du pharmacien dans la prise en charge du patient semble également variable au sein de l'Union Européenne, bien que la majorité de ceux-ci souhaitent développer leur rôle vers une plus grande implication au sein des services de soins.

MOTS CLES : prescription hors AMM - référentiels - cancer - Europe

---

JURY

Président : Mr VARIN Rémi, Professeur des Universités - Praticien hospitalier
Membres : Mme REMY Elise, Praticien hospitalier
Mr ALBIN Nicolas, Médecin oncologue médical
Mr DAOUPHARS Mikaël, Praticien hospitalier
Mr LEMARE François, Maitre de conférences des Universités- Praticien hospitalier

---

SOUTENANCE : le 30 septembre 2014, Faculté de Pharmacie de Rouen