



**HAL**  
open science

# Le bon usage du médicament au coeur des préoccupations des entreprises pharmaceutiques, situation en France et en Europe

Dorothee Joud

► **To cite this version:**

Dorothee Joud. Le bon usage du médicament au coeur des préoccupations des entreprises pharmaceutiques, situation en France et en Europe. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01344270

**HAL Id: dumas-01344270**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01344270>**

Submitted on 11 Jul 2016

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2016

N°

**LE BON USAGE DU MEDICAMENT AU CŒUR DES PREOCCUPATIONS  
DES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES, SITUATION EN FRANCE ET  
EN EUROPE**

THÈSE  
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

Dorothee JOUD

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 5 Juillet 2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Dr Martine DELETRAZ-DELPORTE

Membres :

Dr Marie JOYEUX-FAURE (Directrice de thèse)

Dr. Jean TELLIER

Dr. Didier LEGEAIS

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



Doyen : SEVE Michel  
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	Christophe	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

**MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

**PROFESSEURS CERTIFIES**

FITE	Andrée
GOUBIER	Laurence

**PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)**

BELLETT	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

**PROFESSEURS AGREGES (PRAG)**

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

---

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

## REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE pour avoir accepté de présider mon jury de thèse aujourd'hui, et également pour tout ce que vous m'avez appris depuis la première année de pharmacie. Veuillez accepter mes remerciements les plus respectueux.

A ma directrice de thèse Madame le Docteur Marie JOYEUX-FAURE pour votre enseignement et votre bienveillance. Merci pour m'avoir si bien accompagnée tout au long de mes études, jusqu'à ma thèse aujourd'hui. Je suis très heureuse que vous soyez ma directrice de thèse. Veuillez accepter l'expression de toute ma considération et ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean TELLIER pour m'avoir ouvert les portes des Affaires Règlementaires de MSD France et avoir encadré ce stage si enrichissant et formateur. Un grand merci également pour avoir rendu possible ce projet de thèse, pour m'avoir aidée et soutenue dans toutes mes entreprises. Veuillez accepter l'expression de toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Didier LEGEAIS pour avoir accepté d'évaluer mon travail avec l'œil d'un médecin et de participer au jury de ma thèse. Je suis très reconnaissante de vous compter dans mon jury aujourd'hui. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

A tout le département des Affaires Règlementaires de MSD France dirigé par Jocelyne GASTEAU pour m'avoir accueillie si chaleureusement. Un grand merci particulièrement à Corinne SULGER qui m'a beaucoup appris, et à mes voisines de bureau Magda OKUPNA et Chantal COPPIN avec qui j'ai travaillé durant ces six mois de stage.

A Amandine LOUYS, Marie BREHAMET et Emmanuelle DACLIN pour m'avoir aidée dans ce travail, et m'avoir présenté le bon usage des médicaments au sein du département des Affaires Règlementaires chez MSD France.

A Anne TRAN JOLY, Aude GRAMBOULAN, Sabrina CALANVILLE, François-Xavier BAIZEAU et Hawoly WANE, pour m'avoir expliqué le rôle de leur département dans le bon usage des médicaments chez MSD France.

A Julia HEHR pour m'avoir tant aidée dans mes recherches sur le bon usage des médicaments en Allemagne, également à Susanna OSKARSSON en Suède, et Isabelle ROOSELEER en Belgique.

A Christelle QUERCETANI et Elsa MULLER pour leur relecture attentive, et surtout pour leur amitié si précieuse.

A mes parents, à ma grand-mère pour leur soutien dans tout ce que j'entreprends, et à ma tante pour m'avoir rendue la vie parisienne fantastique.

Et enfin, à toutes les personnes présentes à mes côtés ce 5 juillet 2016 pour partager avec moi ce grand moment.



## TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION .....	15
II.	CONTEXTE DU BON USAGE DES MÉDICAMENTS.....	16
A.	Exemples emblématiques de mauvais usages : .....	17
1.	Benzodiazépines.....	17
2.	Contraceptifs oraux de troisième et quatrième génération.....	18
3.	Vaccin contre l'hépatite B en 1994.....	19
4.	Benfluorex MEDIATOR®.....	19
B.	Réforme du médicament en 2012 et suites .....	20
C.	Définitions et Cadre réglementaire .....	21
1.	Bon Usage et usage hors-AMM autorisé.....	21
2.	Liberté de prescription des médecins .....	24
3.	Obligation des entreprises à veiller au bon usage de leurs médicaments .....	26
D.	Procédure de signalement à l'ANSM des usages non-conformes dans le Guide ANSM de septembre 2015.....	27
E.	Contexte économique .....	31
III.	ROLES DES DIFFERENTS DEPARTEMENTS MSD FRANCE DANS LA VEILLE AU BON USAGE .....	34
A.	Affaires réglementaires.....	35
B.	« Dedicated Point Of Contact » .....	37
C.	Pharmacovigilance .....	41
D.	Assurance Qualité .....	42
E.	Visite médicale .....	43
1.	Délégués médicaux et bon usage .....	43
2.	Contexte de méfiance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique .....	45
F.	Marketing : Documents promotionnels et mise en avant du bon usage .....	48
1.	Différents types de matériel liés au bon usage : .....	48
2.	Visas de l'ANSM obligatoires pour les documents promotionnels.....	50
3.	Circuit de validation interne .....	51

G.	Conclusion.....	51
IV.	BON USAGE MERCK A L'INTERNATIONAL .....	53
A.	Cadre réglementaire Européen.....	53
B.	Allemagne.....	56
1.	Cadres juridiques concernant les soins et les médicaments en Allemagne .....	56
2.	Encadrement des prescriptions en Allemagne .....	57
3.	Encadrement du hors-AMM en Allemagne .....	58
4.	Remboursement des prescriptions Hors-AMM en Allemagne.....	61
5.	Surveillance des usages non-conformes en Allemagne.....	65
C.	Royaume Uni .....	66
1.	System de santé britannique.....	66
2.	Encadrement des prescriptions au Royaume Uni .....	67
3.	Prix des médicaments et remboursement au Royaume-Uni.....	67
4.	Usages hors-AMM au Royaume-Uni .....	68
5.	Etude analysant la jurisprudence de la promotion hors-AMM de médicaments au Royaume-Uni .....	69
D.	Belgique .....	71
1.	Système de santé Belge.....	71
2.	Programme d'usage compassionnel.....	72
3.	Recommandation de l'Agence Belge AFMPS concernant les cas à signaler :.....	73
4.	Promotion des médicaments en Belgique.....	73
5.	Procédures MSD en Belgique: .....	75
E.	Suède.....	75
1.	Système de santé Suédois .....	75
2.	Encadrement des prescriptions en Suède .....	76
3.	Remboursement des médicaments en Suède.....	76
4.	Surveillance des usages hors-AMM en Suède .....	76
5.	Promotion des médicaments en Suède :.....	77

F.	Comparaison de la veille au bon usage en France, Allemagne, Royaume-Uni, Belgique et Suède .....	78
1.	Système de santé.....	78
2.	Encadrement des prescriptions.....	78
3.	Indications hors-AMM autorisées .....	79
4.	Remboursement des médicaments pour un usage hors-AMM .....	80
5.	Surveillance des usages hors-AMM.....	81
6.	Promotion des médicaments .....	81
G.	Enquête auprès des différentes filiales Merck & Co. de l'Union Européenne à propos de la surveillance et l'encadrement des usages hors-AMM .....	82
1.	Introduction.....	82
2.	Matériel et Méthode .....	82
3.	Résultats .....	85
4.	Conclusion .....	90
V.	ILLUSTRATIONS DE VEILLE AU BON USAGE .....	93
A.	CANCIDAS® 50 mg et 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion .....	93
B.	CELESTENE®, solution injectable .....	95
C.	NOXAFIL® 100 mg comprimé gastro-résistant & NOXAFIL 40 mg/ml suspension buvable.....	96
VI.	CONCLUSION .....	100

## INDEX DES FIGURES

- Fig.1 : Organisation générale de la veille au bon usage chez MSD France en 2016 p.34
- Fig.2 : Cumul annuel 2015 hors bon usage MSD extrait à partir du tableau de suivi du département d'information médicale p.40
- Fig.3 : Evolution du nombre de délégués médicaux par année entre 2005 et 2014 p.45
- Fig.4 : « Score Trust and value » en fonction de l'âge des médecins en 2015 p.46
- Fig.5 : Encadrement des prescriptions hors-AMM en Allemagne et de la prise en charge par l'Assurance de Santé statutaire en Allemagne en 2016 p.63
- Fig.6 : Modèle d'avertissement du statut non-approuvé d'une indication en Allemagne en 2016 p.66
- Fig.7 : Décisions de justice prises à propos de la promotion hors-AMM de médicament entre 2003 et 2012 au Royaume-Uni p.69
- Fig.8 : Questionnaire sur la surveillance et l'encadrement des usages hors-AMM dans les pays de l'Union Européenne en 2016 p.83
- Fig.9 : Conditionnement primaire de NOXAFIL® suspension buvable aux Etats-Unis avec une mention d'alerte ajoutée en avril 2016 pour ne pas substituer cette formulation aux comprimés gastro-résistants. p.98
- Fig.10 : Conditionnement primaire de NOXAFIL® comprimés gastro-résistants aux Etats-Unis avec une mention d'alerte ajoutée en avril 2016 pour ne pas substituer cette formulation à la suspension buvable. p.98

## INDEX DES TABLEAUX

Tab.1 :	Exemples types de ce qui constitue un cas hors-bon-usage versus ce qui n'en n'est pas un	p.38
Tab.2 :	Thèmes abordés dans l'ouvrage "Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre" de l'OMS, traduit et propose aux étudiants en médecine par la HAS en 2013	p.47
Tab.3 :	Exemples d'indications hors-AMM autorisées en Allemagne pour des produits MSD en 2016	p.65
Tab..4 :	Organes politiques et Agences nationales du médicament en France, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Belgique et en Suède en 2016	p.78
Tab.5 :	Système autorisant l'usage de médicament hors-AMM en France, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Belgique et en Suède en 2016	p.79
Tab.6:	Système permettant le remboursement de médicament prescrit hors-AMM en France, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Belgique et en Suède en 2016	p.80
Tab.7	Réponse à la question au sujet de la procédure locale MSD de surveillance des cas hors-AMM dans les pays de l'Union Européenne en 2016	p.86
Tab.8:	Réponse à la question au sujet de la quantification par le titulaire de l'AMM des usages non-conformes de ses médicaments dans les pays de l'Union Européenne en 2016.	p.87
Tab.9:	Réponse à la question au sujet de l'obligation du titulaire d'AMM de mettre en place des mesures visant à limiter l'usage hors-AMM de ses médicaments dans les pays de l'union Européenne en 2016	p.88
Tab.10 :	Usages autorisés de la Caspofungine en France en 2013	p.94

## LISTE DES ABREVIATIONS ET ACCRONYMES

- ABPI : Association of the British Pharmaceutical Industry
- e-ADV : Aide de visite informatique
- AFMPS : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé en Belgique
- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (de 1999 à 2012)
- AIP : Autorisation d'importation parallèle
- AMG : Loi allemande sur les médicaments
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- AMR : Directive allemande sur les indications hors-AMM
- ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- APG : Loi allemande sur la pharmacie
- ASS : Assurance de santé statutaire allemande
- ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
- AVC : Accident vasculaire cérébral
- BCPH : Belgian Centre for Pharmacovigilance
- BfArm : Federal Institute for Drugs and Medical Devices
- BMG : Ministère fédéral de la santé en Allemagne
- BSG : Cour sociale fédérale allemande
- BVerfG : Cour constitutionnelle fédérale allemande
- CBUS : Comité de bon usage des spécialités
- CCGs : Clinical Commissioning Groups
- CEPS : Comité économique des produits de santé
- CNAM : Caisse nationale de l'assurance maladie
- CSP : Code de santé publique
- CSS : Code de sécurité sociale
- CTPV : Comité technique de pharmacovigilance
- DESP : Département des études en Santé publique
- DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge
- DPOC : Dedicated point of contact
- EC : European Commission
- EFPIA : European federation of pharmaceutical industries & associations
- EMA : European Medicine Agency
- FDA : Food and drug administration (USA)
- G-BA : Comité fédéral allemand
- GSL : General sales list medicines (UK)
- GVP : Good pharmacovigilance practices
- HAI : Health action international
- HAS : Haute autorité de santé
- HSAN : Commission de responsabilité médicale suédoise
- IC : Intervalle de confiance
- ICSR : Individual cases safety report
- IGAS : Inspection générale des affaires sociales
- INAMI : Institut National d'Assurances Maladie-Invalidité belge
- MHPRA : Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (UK)
- MPA : Agence des Produits Médicaux en Suède
- MSD : Merck Sharp & Dohme
- MTD : Maximal tolerated dose
- NHS : National health service (UK)
- NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)
- NOAEL : No observed adverse effect level
- NOEL : No observed effect level
- NYHA : New York Heart Association
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- ONDAM : Objectif national des dépenses de l'assurance maladie
- ONM : Ordre national des médecins
- ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
- PCT : Primary Care Trusts
- PGR : Plan de gestion des risques
- POM : prescription only medicines (UK)
- PMCPA : Prescription Medicines Code of Practice Authority (UK)
- PPRS : Pharmaceutical Price Regulation Scheme (UK)
- PSUR : Periodic Safety Update Report
- RAR : Responsable Affaires Réglementaires
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit
- RÉBUS : Réunion de bon usage des spécialités
- RMO : références médicales opposables
- RTU : Recommandation temporaire d'utilisation
- SGB-V : 5<sup>ème</sup> code de sécurité social allemand en vigueur
- SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
- SPF : Service Public Fédéral belge
- SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française
- TLV : Agence des soins dentaires et pharmaceutiques en Suède
- VEGF : Vascular endothelial growth factor

# I. INTRODUCTION

Le pharmacien a pour rôle d'assurer le bon usage des médicaments c'est à dire de surveiller qu'ils soient bien utilisés dans les indications dans lesquels ils sont autorisés. Cela permet d'une part d'assurer la sécurité des patients en leur apportant le traitement le plus efficace et en minimisant les effets indésirables, et d'autre part de rendre plus efficaces les dépenses de santé. Dans ce travail nous allons donc analyser la veille au bon usage des médicaments par les entreprises pharmaceutiques en France et en Europe, notamment au sein de l'entreprise internationale Merck & Co. et souligner les spécificités de chaque pays.

Dans un premier temps nous introduirons le contexte de la veille au bon usage des médicaments. Nous rappellerons les évènements de ces dernières années qui ont contribué à l'émergence des lois actuelles pour assurer la plus grande sécurité d'utilisation des médicaments, avec notamment les systèmes qui encadrent les prescriptions hors-AMM, ainsi que la liberté qu'ont les médecins de prescrire des médicaments hors-AMM. Nous nous intéresserons aux obligations françaises qu'ont les entreprises pharmaceutiques. Puis nous aborderons l'intérêt d'assurer un bon usage des médicaments en terme d'économie pour la Sécurité Sociale.

Dans un second temps, nous nous intéresserons au système de veille au bon usage des médicaments chez MSD France en décrivant le rôle de chaque département, et notamment le rôle central du département des Affaires Règlementaires. Nous élargirons ensuite la question du bon usage des médicaments à l'international. Nous rappellerons les exigences au niveau européen, puis nous étudierons plus particulièrement la gestion des prescriptions hors-AMM en Allemagne, au Royaume-Uni, en Belgique et en Suède ainsi qu'au système de surveillance des cas d'usage hors-AMM par les filiales Merck & Co. de ces pays. De plus, nous analyserons les réponses à une enquête menée auprès de toutes les filiales européennes Merck & Co. à propos du système de surveillance des cas d'usage hors-AMM, de la quantification de ces usages hors-AMM, et à propos des exigences de mise en place de mesures correctives par les industriels. Enfin, nous terminerons par trois exemples de veille au bon usage de médicaments MSD-France qui illustrent notre propos.

### III. CONTEXTE DU BON USAGE DES MÉDICAMENTS

Durant le développement du médicament, après les phases de recherche en réponse à un besoin thérapeutique, différentes études permettent de valider la sécurité du médicament avant qu'il puisse être mis sur le marché.

Il y a tout d'abord les essais précliniques chez l'animal où sont mesurées la dose maximale tolérée (MTD), la dose sans effet observable (NOEL) et la dose sans effet toxique observable (NOAEL) à partir desquelles la dose maximale sécuritaire est calculée ainsi que son équivalence chez l'homme.

Il y a ensuite les essais cliniques de phase 1 chez un petit nombre de volontaires sains où est évaluée la tolérance. Ensuite les essais de phase 2 où l'on étudie chez les patients malades l'efficacité du médicament, sa dose thérapeutique optimale ainsi que les premiers effets indésirables. Puis les essais de phase 3 sur un très grand nombre de patients où l'on étudie l'efficacité versus placebo.

Après avoir franchi toutes ces étapes, le médicament peut être mis sur le marché après obtention de l'autorisation mais il reste sous surveillance toute sa vie afin de dépister des effets indésirables rares ou tardifs. Ainsi il fait l'objet de rapports auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou de l'agence européenne du médicament (EMA) à propos :

- d'études sur l'utilisation du médicament ou d'observatoire

- d'évaluations de la balance bénéfices-risques du médicament via les PSUR (Periodic Safety Update Reports) tous les 6 mois durant les 2 premières années suivant la mise sur le marché, puis tous les ans pendant 2 ans, puis tous les 3 ans.

La question de la sécurité est donc une question centrale tout au long de la vie d'un médicament. Une autre question également très importante est celle du bon usage des médicaments qui prend en considération d'avantage de paramètres.

En effet un mauvais usage des médicaments peut donner lieu à différentes problématiques. En premier lieu, cela peut entraîner des conséquences sur la santé : du fait qu'il soit mal prescrit, un médicament peut ne pas soigner ou mal soigner la pathologie ciblée, ou même entraîner des effets indésirables qui peuvent être graves. Lors de l'utilisation de médicaments dans une indication qui n'a pas été avérée scientifiquement sans risque pour la santé, aucune garantie ne peut être donnée à propos des conséquences éventuelles possiblement graves. Lors d'une utilisation non-autorisée ni les risques potentiels pour la santé du patient, ni les preuves d'efficacité n'ont été correctement établis. Du fait du manque de preuve d'efficacité et de sécurité, il est d'autant plus nécessaire d'évaluer la sécurité et la balance bénéfice-risque de l'utilisation du médicament dans l'indication considérée.

Par ailleurs, un mauvais usage des médicaments peut entraîner des conséquences sur les dépenses de l'assurance maladie : un médicament prescrit qui n'a pas lieu d'être entraîne des frais inutiles.

Ainsi, veiller au bon usage des médicaments, c'est-à-dire à leur usage dans le champs de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou bien plus largement des indications autorisées, permet d'une part de minimiser les effets indésirables et d'autre part de rendre plus efficaces les dépenses de santé.

## **A. Exemples emblématiques de mauvais usages :**

Les médicaments sont indispensables pour la santé (par exemple pour le traitement d'un diabète, d'un cancer, d'une maladie infectieuse ...) mais leur usage n'est pas anodin. En effet un mauvais usage des médicaments, qui peut se matérialiser par une prescription dans une indication non adaptée, la prescription d'une posologie non-adaptée excessive ou inefficace, ou bien par l'utilisation d'une mauvaise voie d'administration, peut parfois se révéler lourd de conséquences.

Nous allons voir quelques exemples de mauvais usages emblématiques et les conséquences que cela a pu entraîner.

### **1. Benzodiazépines**

La classe des benzodiazépines fait l'objet d'un mésusage patent de par le non-respect des indications et des durées de traitement. (1) En effet les durées de consommation observées sont 2 à 7 fois plus longues que celles recommandées. Selon les données de la cohorte PAQUID (cohorte populationnelle constituée en 1988 pour un suivi de 24 ans chez 3777 sujets âgés de 65 ans et plus), la durée moyenne est de 7 mois en population générale et de plusieurs années chez les personnes de plus de 65 ans alors que les recommandations officielles fixent 1 mois pour les hypnotiques et 3 mois pour les anxiolytiques. De plus, en 2012 le rapport d'expertise de l'agence du médicament AFSSAPS sur la consommation de benzodiazépines en France confirme que 55 % des sujets se voient prescrire un hypnotique plus de 3 mois, ce qui est contraire à la fois au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), aux recommandations et aux données de la science (2). Le risque est une perte d'efficacité au bout de quelques semaines et des effets indésirables à type de dépendance, chutes, fractures et troubles de la cognition. En effet, les données de la littérature permettent d'estimer que 20 à 30 % des chutes graves (compliquées au minimum d'une fracture) survenant en France chez le sujet âgé (soit plus de 10 000 par an) pourraient être attribuables à l'usage de ces médicaments (1). Les projections en nombre de cas attribuables sont encore plus préoccupantes pour les cas de démence pouvant être induits par un usage prolongé de ces médicaments (3).

## 2. Contraceptifs oraux de troisième et quatrième génération

Depuis l'introduction des contraceptifs oraux combinés sur le marché en 1961, le risque de thrombose veineuse est bien établi (1). Les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, au vu de leurs indications et de ce risque thromboembolique élevé constituent une prescription de seconde intention. Cependant, en 2009, les contraceptifs oraux de 2<sup>nde</sup> génération totalisaient 30,3 millions de boîtes vendues, soit 49,5 % des ventes de contraceptifs oraux (théoriquement positionnés en première intention). Au même moment, les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération totalisaient 34 millions de boîtes, soit 51,5% des ventes bien qu'il leur soit connu un risque thromboembolique plus important et des indications spécifiques (4).

Ce risque a fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature et est suivi au niveau national, européen et mondial par les autorités de santé. En 2009, la publication d'une étude menée au Danemark concernant le risque de thrombose veineuse avec les contraceptifs oraux combinés de 4<sup>ème</sup> génération contenant de la drospirénone déclenche une réflexion européenne sur ce risque ( PhWP Summary Assessment report May 2011 - Lines to take EMA octobre 2011). Ce sur-risque serait similaire à celui observé avec les contraceptifs oraux combinés de troisième génération contenant du gestodène ou du désogestrel et deux fois plus élevé que celui observé avec les contraceptifs oraux combinés de 2<sup>nde</sup> génération contenant du lévonorgestrel (5).

L'ANSM a alors mis en place un rapport pharmaco-épidémiologique sur le risque thromboembolique veineux attribuable aux contraceptifs oraux combinés depuis 10 ans en France et un suivi de l'évolution de l'utilisation des pilules estroprogestatives et des autres moyens de contraception (6).

Dans le rapport final du 26 juin 2013 du Département des études en santé publique (DESP) de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM), le risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné en France est établi d'après une étude de cohorte incluant toutes les femmes de 15 à 49 ans résidant en France et ayant eu au moins un contraceptif oral combiné remboursé par l'assurance maladie entre le 1<sup>er</sup> juillet 2010 et le 31 décembre 2011, à l'exclusion des femmes ayant des antécédents de cancers ou d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels. Cela représente 4,3 millions de femmes d'après la base de données du Système d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SIIRAM) (7).

Au total, sur les 4,3 millions de femmes, 1 717 femmes ont eu une hospitalisation pour le critère composite (991 embolies pulmonaires, 500 accidents vasculaires cérébraux et 226 infarctus du myocarde) et parmi ces femmes, 29 (1,7%) sont décédées lors de l'hospitalisation. Le taux de décès était plus élevé pour les accidents ischémiques artériels (2,1%) que pour les embolies pulmonaires (1,1%). On observait un taux brut plus élevé pour les contraceptifs oraux combinés de 2<sup>nd</sup> génération (2,2%).

Le risque relatif des contraceptifs oraux combinés de 3<sup>ème</sup> génération par rapport aux 2<sup>nde</sup> génération :

- est de 2,04 (IC95% : 1,76 à 2,37) pour les embolies pulmonaires
- ne diffère pas significativement pour les AVC ischémique et infarctus du myocarde
- est de 1,52 (IC95% : 1,34 à 1,72) pour les événements composites

Suite à la médiatisation de l'affaire et au plan d'actions sur les contraceptifs oraux combinés de l'ANSM en 2013, les chiffres de vente se sont inversés avec de janvier à décembre 2013 et de janvier à avril 2014 une diminution totale des ventes de contraceptifs oraux combinés de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération de 48% (4).

### **3. Vaccin contre l'hépatite B en 1994**

La campagne de vaccination contre l'hépatite B décidée en 1994 par le Ministre de la Santé de l'époque (Mr Philippe Douste-Blazy) visait une couverture totale de la population française. Pour ce faire la recommandation était de vacciner :

- tous les nourrissons systématiquement
- les enfants de 10-11 ans à titre de « rattrapage » jusqu'en 2005
- les sujets à risque élevé suivant les recommandations et pratiques antérieures.

Du fait qu'aucun dispositif de surveillance n'avait été mis en place (étude pharmaco-épidémiologique ou observatoire), ce n'est que trois ans plus tard (1997) qu'on s'est aperçu d'une déviation massive d'usage grâce aux remontées de la pharmacovigilance. (1) En effet, les deux tiers des personnes vaccinées étaient des adultes (et pas les nourrissons et enfants de 10 à 11 ans qui étaient la population initialement ciblée). Soit plus de 50 millions de vaccins administrés hors de la cible initiale. Cette vague de vaccination massive des adultes était certainement due aux messages promotionnels aberrants, mentionnant des voies de transmissions fausses et un nombre de victimes excessivement exagéré qui ont été diffusés à l'occasion de cette campagne.

La France possède alors le record mondial d'exposition à ce vaccin avec 89 millions de doses vendues et remboursées entre 1994 et 2000 (soit une moyenne de 1,5 dose par habitant).

Cet usage massif hors recommandation a engendré une situation de crise sanitaire majeure avec une sous-protection de la population (immunisation de seulement 30% des nourrissons et enfants environ) et une iatrogénie importante non justifiée : un millier de cas d'atteintes démyélinisantes chez les adultes (1).

### **4. Benfluorex MEDIATOR®**

Le benfluorex était un médicament indiqué comme adjuvant au régime dans le diabète de type 2 (non-insulino-dépendant) chez des patients en surcharge pondérale et dans les troubles du métabolisme des lipides (hypertriglycémies). Il a été commercialisé de 1976 à 2009 par les laboratoires Servier et a fait l'objet d'un très grand nombre de prescriptions hors-AMM pour la perte de poids, de par ses propriétés anorexigènes. Un de ses effets indésirables, la valvulopathie, a entraîné des conséquences désastreuses.

En novembre 2010, le service de biostatistique et d'épidémiologie de l'Institut Gustave-Roussy estimait à partir des enquêtes CNAM qu'on pouvait attribuer 465 à 500 décès et 3500 hospitalisations pour insuffisance valvulaire au

benfluorex (8). Deux ans plus tard en avril 2012, ces chiffres ont été remis en question dans la revue «*Pharmacoepidemiology and Drug Safety*», A. Fournier et M. Zureik ont publié une étude estimant que le benfluorex était susceptible d'être la cause d'au moins 3100 hospitalisations et 1300 décès par insuffisance valvulaire, avec au total 2000 décès imputables au benfluorex (9). Cette étude était basée sur 4 critères :

- l'exposition au benfluorex dans la population française calculée à partir des chiffres de ventes pour la période 1976-2009 et des principales caractéristiques d'utilisation fournies par l'AFSSAPS

- le risque relatif d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire chez les exposés par rapport aux personnes non-exposées atteintes de diabète sur une base de données médico-administrative française évalué en 2006

- l'incidence de l'hospitalisation pour insuffisance valvulaire chez les personnes exposées, provenant de la même base de données

- la mortalité associée à une maladie cardiaque valvulaire.

Le Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) de janvier 2011 (RM2011-001P) a passé en revue toute l'histoire du benfluorex et des fenfluramines depuis les années soixante (10). En 1995 la pharmacologie du benfluorex a été réévaluée mettant en évidence que le benfluorex est immédiatement métabolisé en son métabolite S422, puis en métabolite S1475 et en norfenfluramine (S585) qui a des propriétés anorexigènes puissantes. Ce rapport établit également que le benfluorex faisait l'objet d'un mésusage important avec environ 20% de prescription hors-AMM pour la perte de poids, indication dans laquelle en tant que médicament anorexigène, il est particulièrement efficace.

Etant donné que son métabolite est anorexigène, le benfluorex ne constitue pas en lui-même un anorexigène, il n'a donc pas été impacté par les restrictions d'indication décidées en mai 1995 (traitement de 2<sup>ème</sup> intention après échec d'un traitement diététique adapté, obésité patente avec un indice de masse corporelle supérieure à 30, limitation de la durée de traitement à 3 mois et contre-indication chez l'enfant). Le benfluorex a fait l'objet de nombreuses réunions du Comité Technique de pharmacovigilance (CTPV) à partir de septembre 1998 avec une demande de l'agence italienne du médicament et des rapports italiens sur la toxicité de la norfenfluramine. Le 3 octobre 2003 c'est l'agence espagnole du médicament qui informe l'Agence européenne d'un cas de valvulopathie cardiaque. Le benfluorex sera alors retiré du marché en Italie et en Espagne. Le 27 octobre 2009 un rapport préliminaire sur benfluorex et valvulopathies cardiaques est adressé au directeur général de l'AFSSAPS par le Médecin conseil national, accompagné d'un courrier précisant que les conclusions de l'étude réalisée par la CNAM suggèrent fortement l'existence d'un effet indésirable sévère lié à l'utilisation du benfluorex, avec un risque relatif très élevé.

## **B. Réforme du médicament en 2012 et suites**

Suite à l'affaire du MEDIATOR®, la réforme du médicament a vu le jour avec la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, plus communément appelée « Loi Bertrand » en référence à Xavier Bertrand qui était alors ministre de la santé (11).

L'une des principales mesures de cette loi étant la création de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui se substitue à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), dont elle a repris les missions, les droits et les obligations. Suite à la publication du décret de gouvernance relatif à l'ANSM le 29 avril 2012, cette mesure est devenue effective le 1er mai 2012 (12).

La loi Bertrand n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 (11) se décompose plus précisément en 5 parties :

- 1 Transparence et conflits d'intérêts
- 2 Gouvernance des produits de santé
- 3 Médicaments pour usage humain
- 4 Dispositifs médicaux
- 5 Dispositions diverses

Au total 48 articles couvrent l'ensemble des sujets. En ce qui concerne la veille au bon usage et plus précisément les prescriptions hors recommandation, plusieurs articles sont mis à jour :

- **Article 18** qui encadre les prescriptions hors-AMM ou autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
- **Article 21** qui instaure des sanctions financières auprès des laboratoires pharmaceutiques si aucune action n'est mise en œuvre alors qu'un usage hors AMM de leurs spécialités a été identifié.
- **Article 27** qui concerne le remboursement des produits de prescriptions hors AMM
- **Article 31** qui exige que les laboratoires pharmaceutiques s'assurent du bon usage de leurs médicaments

## C. Définitions et Cadre réglementaire

### 1. Bon Usage et usage hors-AMM autorisé

Le bon usage des médicaments correspond à l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, selon les bonnes modalités et exclut donc tout usage inapproprié.

Le terme « mésusage » a été redéfini dans l'article R5121-152 du code de la Santé Publique (CSP) par le Décret 2012-1244 du 8 novembre 2012 : « *utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques* » (13).

Ainsi, le mésusage constitue un mauvais usage intentionnel à l'inverse des erreurs médicamenteuses qui se caractérisent par leur aspect involontaire.

Lors de l'enregistrement du médicament, les indications qui sont autorisées sont incluses dans son dossier d'AMM et constituent un cadre solide pour utiliser les médicaments de manière rationnelle. Le terme hors-AMM est utilisé depuis la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé où les médecins prescripteurs sont tenus de faire figurer la mention : " *Prescription hors autorisation de mise sur le marché* " sur l'ordonnance de médicament destiné à une utilisation non-conforme à l'AMM. (Article L5121-12-1 CSP) (13).

Néanmoins, le bon usage ne se limite pas à l'utilisation stricte d'un médicament dans le cadre de son AMM. En effet dans certaines situations particulières des prescriptions hors-AMM sont justifiées.

Le progrès médical et le niveau scientifique des connaissances chez les médecins et sociétés savantes à propos des médicaments et de leur efficacité clinique est souvent bien plus avancé que la procédure d'approbation. Par exemple la durée de la notification d'une variation pour une extension d'indication nécessite des mois avant de pouvoir être implémentée. Ainsi il est possible, après que des experts scientifiques aient prouvé la plausibilité et le profil d'efficacité d'un médicament dans une nouvelle indication, de retrouver cette indication non encore approuvée dans des documents d'information spécialisés et des recommandations médicales.

D'autre part, il est important de savoir que l'investissement financier nécessaire pour les études permettant l'extension d'indications d'un médicament déjà autorisé est sensiblement le même que l'investissement nécessaire pour l'autorisation d'un nouveau médicament. De plus le titulaire de l'AMM ne reçoit qu'une année supplémentaire d'exclusivité dans le cas d'une extension d'indication et seulement si l'extension est autorisée moins de huit ans après l'AMM initiale. Donc, si les études nécessaires à l'extension d'indication durent plusieurs années, cela devient complètement désavantageux.

De ce fait il existe différents dispositifs permettant d'autoriser l'utilisation de médicaments en dehors du champ de leur AMM :

#### *a) Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)*

Cette recommandation, possible pour une durée de 3 ans renouvelable, se présente comme un instrument de sécurisation et de maîtrise des coûts (15). Elle permet de sécuriser l'utilisation de médicaments prescrits dans un cadre non-conforme à l'AMM, puisque le laboratoire concerné doit mettre en place un suivi des patients traités dans le cadre de cette RTU (16). Une RTU ne peut être initiée que par l'ANSM, lorsqu'aucune spécialité équivalente ne dispose d'une AMM ou ATU dans l'indication voulue et que la balance-risque du médicament est présumée favorable. Il est important de noter que les RTU sont mises en place par l'ANSM lorsqu'un réel besoin est mis en évidence par les remontées des médecins. En effet, l'ANSM ne considère un tel besoin que d'après les remontées des médecins et services hospitaliers, mais pas d'après les remontées des laboratoires pharmaceutiques. Ainsi il est nécessaire qu'un nombre suffisant de

médecins fassent remonter le besoin d'une RTU pour tel médicament dans telle indication afin que l'ANSM adresse au titulaire de l'AMM le projet de RTU et son protocole.

Ex : RTU Baclofène LIORESAL® dans le traitement de la dépendance à l'alcool depuis mars 2014 (17).

### ***b) Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) avant l'obtention d'une AMM***

L'ATU est une procédure française exceptionnelle pour l'utilisation de spécialités ne bénéficiant pas d'une AMM sur le moment et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique dans l'indication voulue. Une ATU n'est possible que pour des maladies graves ou rares, quand il n'existe pas de traitement approprié et que l'efficacité et sécurité d'emploi sont présumées (18). Il en existe deux types :

-les ATU de cohorte qui s'adressent à un groupe de patients et qui sont délivrées à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

-les ATU nominatives qui s'adressent à un seul patient nommément désigné. Elles sont délivrées à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient.

Ex : ATU de cohorte Sacubitril-Valsartan ENTRESTO® octroyée en avril 2015 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche symptomatique (classe NYHA II, III ou IV fonctionnelle)(19).

### ***c) Raison économique***

Lorsqu'un médicament constitue une alternative économique majeure par rapport aux traitements déjà approuvés alors les stratégies thérapeutiques et le bon usage peuvent être remis en question.

Ex : en juin 2015 l'ANSM a autorisé la RTU de Bevacizumab AVASTIN® anticorps dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) à la place de Ranibizumab LUCENTIS®. Puis l'arrêté du ministère de la santé du 27 août 2015, a autorisé son remboursement. En France où la DMLA concerne 900 000 personnes, LUCENTIS représentait en 2013 un des premiers postes de dépense de l'Assurance maladie avec 428,6 millions d'euros remboursés. Selon l'arrêté, une seringue de 0.10 ml d'AVASTIN sera facturée 10 euros TTC par comparaison avec le flacon de 0.23 ml de LUCENTIS à 738,69 euros TTC (20).

### ***d) Recommandations émises par la Haute Autorité de Santé (HAS)***

En tant qu'autorité publique indépendante, la HAS élabore des recommandations sur les stratégies de prise en charge.

(15) En effet d'après l'article L161.37 du Code de la sécurité Sociale (CSS), la HAS est chargée d' « élaborer ou mettre à jour des fiches sur le bon usage de certains médicaments permettant notamment de définir leur place dans la stratégie

*thérapeutique* » (14). Dans certaines situations (essentiellement pour les patients résistants aux traitements autorisés), la HAS recommande des médicaments en dehors du cadre de leur AMM.

Ex : traitement de seconde ligne du Purpura thrombopénique immunologique : la Dapsone ou le Danazol peuvent être utilisés hors AMM au cours de formes persistantes dans l'attente d'une éventuelle splénectomie, le Cyclophosphamide, la Ciclosporine A ou le Mycophénolate Mofétil dans les rares formes de Purpura thrombopénique immunologique sévères réfractaires à la splénectomie et aux traitements de première ligne (21).

### *e) Remboursement*

Le remboursement des produits de prescriptions hors-AMM est encadré dans l'article 27 du Chapitre V de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (11). En effet tout médicament faisant l'objet d'une RTU ou tout médicament prescrit en dehors du périmètre de biens et de services remboursables, lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée, peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge ou d'un remboursement. Cependant pour que la prise en charge soit possible il faut que l'indication dans laquelle on veut utiliser le médicament soit incluse dans la stratégie de prise en charge et donc mentionnée dans les recommandations de la HAS. « *La spécialité, le produit ou la prestation doit figurer dans un avis ou une recommandation relatifs à une catégorie de malades formulés par la HAS, après consultation de l'ANSM* » (14).

Une fois que le remboursement est décidé, il est fixé par arrêté : « *La prise en charge ou le remboursement sont décidés par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale après avis de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie.* » (Article L. 162-17-2-1 CSS) (14).

## **2. Liberté de prescription des médecins**

Dans la question du bon usage des médicaments, un des premiers paramètres à prendre en compte est la prescription du médicament par le médecin. En effet, c'est sur le médecin prescripteur que repose la responsabilité de choisir quel médicament est le plus à-même de soigner la pathologie de son patient. Au-delà du cadre imposé par les indications de prescription et les conditions de remboursement, sa liberté de prescription donne au médecin la responsabilité de choisir quel est le médicament le plus adapté au cas particulier de son patient (13).

« *Dans les limites fixée par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance* » (Article R4127-8 CSP).

Cependant, cette liberté de choisir a été plus restreinte dans un premier temps avec le décret 94-1030 du 2 février 1994 (JORF 3/12/1994) transposant la directive européenne 92-26 du 31 mars 1992 (JOUE du 30 avril 1992 page 5

), puis avec loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (11) où a été créé l'article 18 du Chapitre II qui encadre les prescriptions de médicament dans des indications hors-AMM et les médicaments faisant l'objet d'ATU. En effet, une telle prescription peut avoir lieu lorsqu'aucun autre traitement n'est disponible dans cette indication et lorsque le médecin considère que le recours à ce médicament est indispensable pour soigner son patient (13).

*« Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :*

*1° Que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans ;*

*2° Ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. [...] » (Article L5121-12-1 CSP)*

Si tel est le cas, alors le médecin peut prescrire mais il est tenu d'informer le patient que ce médicament n'est pas approuvé dans l'indication correspondant à sa maladie et de lui expliquer les raisons qui motivent son choix de prescription : pourquoi dans sa situation particulière, c'est ce médicament qui lui apportera le plus de bénéfices et le moins de risques. Il doit également expliquer à son patient comment celui-ci sera pris en charge par l'assurance maladie. D'autre part, le médecin a également le devoir de mentionner le caractère hors-AMM de la prescription à son patient comme évoqué précédemment, et de détailler les raisons qui motivent ce choix de prescription dans le dossier médical de son patient (13).

*« Le prescripteur informe le patient*

*-que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché,*

*-de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée,*

*-des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament*

*Il porte sur l'ordonnance la mention : "Prescription hors autorisation de mise sur le marché".*

*Il informe le patient sur les conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, de la spécialité pharmaceutique prescrite. Il motive sa prescription dans le dossier médical du patient. » (Article L5121-12-1 CSP)*

On peut cependant s'arrêter sur la mention « *au regard des données acquises de la science* » de cet article de loi qui relève d'une approche quelque peu subjective puisqu'aucune méthodologie systématique n'est mise en place pour établir quelles données sont acquises et peuvent être prise en compte dans une telle décision.

Les prescriptions non-conformes à l'AMM sont donc possibles et même assez fréquentes. Un sondage auprès de 429 professionnels de santé a été réalisé sur le site « *Journal International de Médecine* » du 6 au 18 mars 2013 en leur

demandant s'ils étaient amenés à prescrire hors-AMM « souvent », « rarement » ou bien « jamais ». Les résultats de ce sondage confirment que de telles prescriptions ne sont pas rares, puisque 37 % des médecins ont déclaré prescrire « souvent » hors-AMM, 41 % ont indiqué le faire « rarement » et 19 % ont affirmé ne « jamais » aller au-delà de l'indication de l'AMM (22).

En effet, selon la littérature les prescriptions hors-AMM constituent entre 15 et 20% de la totalité des prescriptions et certainement d'avantage dans des domaines comme la pédiatrie où il faut très souvent s'adapter à des situations compliquées. A ce propos, l'analyse d'une enquête de terrain sur le hors-AMM en pédiatrie parue en janvier 2015 dans « *Pediatrics* » montre que malgré les incitations et sensibilisations, les prescriptions hors-AMM dans ce secteur restent toujours aussi fréquentes (37,6 %), mais sans augmentation évidente des éventuels effets indésirables associés (23).

### **3. Obligation des entreprises à veiller au bon usage de leurs médicaments**

L'article 31 du Chapitre VII de loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (11) encadre les informations et publicités sur le médicament à usage humain et stipule que les entreprises pharmaceutiques sont tenues de veiller au bon usage de leurs médicaments :

*« L'entreprise qui exploite une spécialité contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce qu'elle soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché (AMM), des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), de son autorisation temporaire d'utilisation (ATU), de son enregistrement ou de son autorisation d'importation parallèle (AIP). »*

Pour ce faire, l'entreprise doit communiquer aux professionnels de santé pour promouvoir le bon usage de ses médicaments et limiter les prescriptions hors-AMM (13) :

*« Elle prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité tel que défini au premier alinéa et en avise sans délai l'ANSM. »* (Article L. 5121-14-3 CSP)

Comme évoqué précédemment la prise en charge des médicaments ou prestations prescrits en dehors du périmètre des biens et services remboursables est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. L'arrêté peut fixer des conditions de prise en charge et comporter un certain nombre d'obligations pour le laboratoire pharmaceutique. Une condition peut être l'obligation d'engagement de l'entreprise de mettre en œuvre des moyens tendant à limiter l'usage constaté des médicaments en dehors des indications autorisées (14).

*Si « passé un délai de vingt-quatre mois après la publication de l'arrêté, cette obligation n'a pas été respectée, le comité économique des produits de santé peut fixer, après que l'entreprise a été mise en mesure de présenter ses observations, une pénalité annuelle à la charge du laboratoire ou du fabricant. Le montant de la pénalité ne peut être supérieur à 10 %*

*du chiffre d'affaires réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le produit considéré ; elle est reconductible, le cas échéant, chaque année.» (Article L. 162-17-2-1 CSS)*

Cet article 21 du Chapitre II de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (11) précise ces sanctions financières auprès des laboratoires pharmaceutiques. Elles s'appliquent aux laboratoires qui, dans le cadre de leurs conventions avec le Comité économique des produits de santé (CEPS), se sont engagés à établir des actions pour limiter l'usage hors-AMM de leurs médicaments, lorsque aucune action n'est mise en œuvre après qu'un usage hors-AMM soit identifié pour un de leurs médicaments (14).

*« L'engagement de l'entreprise ou du groupe d'entreprises de 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. Ces moyens consistent notamment en des actions d'information spécifiques mises en œuvre par l'entreprise ou le groupe d'entreprises en direction des prescripteurs. En cas de manquement d'une entreprise ou d'un groupe d'entreprises à un engagement souscrit, le comité économique des produits de santé peut prononcer, après qu'ils ont été mis en mesure de présenter leurs observations, une pénalité financière à l'encontre de cette entreprise ou de ce groupe d'entreprises. La pénalité est reconductible chaque année, dans les mêmes conditions, en cas de persistance du manquement. Le montant de cette pénalité ne peut être supérieur à 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par l'entreprise ou le groupe d'entreprises au titre du ou des médicaments objets de l'engagement souscrit durant les douze mois précédant la constatation du manquement. Le montant de la pénalité est fixé en fonction de la gravité du manquement. » (Article L162-17-4-1 CSS).*

Si l'entreprise n'a pas pris d'engagement dans le cadre de ses conventions avec le CESP, elle risque tout de même une amende administrative prononcée par l'ANSM (Art. L. 5421-8 -9° de la Loi n-° 2011-2012) (11).

## **D. Procédure de signalement à l'ANSM des usages non-conformes dans le Guide ANSM de septembre 2015**

Si les laboratoires pharmaceutiques ont le devoir de veiller au bon usage de leurs médicaments depuis plusieurs années, il aura fallu attendre 2015 pour que l'ANSM établisse des guidelines pour le signalement des prescriptions non-conformes par les entreprises. (24) Ainsi, depuis 2015, les entreprises qui exploitent une spécialité pharmaceutique sont tenues de signaler à l'ANSM toute prescription non-conforme dont elles ont connaissance dès que les conclusions d'une analyse de risque et les projets de mesures correctives envisagées sont disponibles.

Dans ce guide, l'ANSM commence par définir ce que constitue un cas d'usage non-conforme : *« Les signalements ne doivent concerner que les usages médicamenteux non conformes intentionnels et dans un but médical, constatés sur le territoire national. Les cas d'usage non conforme non intentionnel tel qu'une erreur médicamenteuse ou les usages non*

*conformes intentionnels et sans but médical tels que l'abus, pour lesquels il existe déjà des systèmes de déclaration spécifiques, ne sont pas concernés par le présent guide. »*

On retrouve la notion d'usage intentionnel (contrairement par exemple aux erreurs médicamenteuses qui se définissent par leur caractère non-voulu).

Donc les cas d'usage non-conforme que l'ANSM demande de signaler peuvent être :

- les cas d'usage d'un médicament non-approprié, pour lequel il n'y a aucun résultat dans l'indication voulue : *« un usage médicamenteux non-justifié, c'est-à-dire pour lequel le rapport bénéfice/risque n'est pas connu ou n'a pas été jugé positif, et qui présente un risque pour la santé des patients, en termes de sécurité d'emploi ou de perte de chance »*

- les cas d'usage d'un médicament à l'étude dans l'indication voulue, mais pour lequel aucune conclusion n'a encore été démontrée : *« un usage faisant l'objet d'un développement mais non encore autorisé sur la base d'un rapport bénéfice-risque démontré positif, même si des études sont en cours à cette fin »*

- les cas d'usage d'un médicament dans une indication correspondant à un besoin thérapeutique avéré: *« une situation où l'usage non-conforme répond à un besoin médical, et pour lequel un développement susceptible d'aboutir à une nouvelle AMM ou à une modification de l'AMM existante devrait être envisagé ».*

L'ANSM précise que ces signalements d'usage non-conforme sont d'autant plus importants que :

- ils sont fréquemment rencontrés
- ils sont potentiellement dangereux pour les patients
- ils concernent une population fragile (personnes âgées, femmes enceintes, enfants...)
- ils traitent une maladie rare donc pour laquelle il est difficile d'avoir beaucoup de données

*« Le signalement est particulièrement requis lorsque l'usage non conforme dont a connaissance l'entreprise est répandu, et/ou expose les patients à un risque important, et/ou concerne une population fragile ou une maladie rare. L'analyse de risque préalable au signalement permet d'arriver à ces conclusions. »*

Le dossier à transmettre à l'ANSM comporte en plus des informations administratives trois éléments essentiels :

- 1- une description détaillée de l'usage non conforme,
- 2- une analyse de risques
- 3- les projets de mesures correctives envisagées (éventuellement)

La description détaillée de l'usage non-conforme et l'analyse de risques sont systématiques mais les mesures correctives qui sont décidées en fonction des résultats de l'analyse de risques peuvent être présentes ou non.

**1- Description de l'usage non conforme:**

Cette description est détaillée en 7 points différents :

- Le contexte d'utilisation : indication non-autorisée, dosage non-autorisé ou voie d'administration non autorisée : *« S'il s'agit d'un usage hors indication ou hors modalités d'utilisation de l'autorisation »*
- Le contexte clinique : caractéristiques et spécificité de l'indication thérapeutique pour laquelle le médicament non-autorisé est utilisé : *« s'il s'agit d'une maladie rare, d'une situation particulière, ou toute autre information utile »*
- Les caractéristiques des patients impliqués : *« âge, sexe, spécificités, ou toute autre information utile »*
- Les caractéristiques des prescripteurs concernés : *« spécialité médicale, mode d'exercice, âge, ou toute autre information utile »*
- Les modalités de cet usage non-conforme: *« voie d'administration, posologie, durée de traitement, ou toute autre information utile »*
- les sources principales de remontée de l'information : *« le contexte de remontée de l'information : professionnels de santé, particuliers ou institutionnels »*
- Le contexte d'informations sur le sujet : *« congrès, veille bibliographique, visite médicale, information médicale, pharmacovigilance ; situation de rupture de stock ou d'arrêt de commercialisation»*
- Justification de cet usage non-conforme: *« recommandations, publications scientifiques, AMM à l'étranger, ou tout autre document »*

## **2- Analyse de risques liée à l'usage non conforme**

Une analyse de risques est réalisée afin de pouvoir décider s'il faut prendre des mesures et lesquelles. Cette analyse repose notamment sur les données suivantes :

- L'estimation du nombre de patients concernés en France et de la proportion qu'ils représentent dans la population traitée par ce médicament, avec les sources de ces estimations.
- La synthèse des données existantes sur le sujet qui pourraient aider à l'analyse de la balance bénéfico-risque de cet usage: données de la littérature, des congrès, de la pharmacovigilance, d'expériences à l'étranger, de bases de données disponibles
- Les hypothèses des conséquences possibles de cet usage en termes de santé publique
- La conclusion d'après l'estimation de la balance bénéfico-risque de cet usage, de la nécessité ou non de prendre des mesures visant à limiter cet usage ou bien à le rendre conforme.

Par la suite si elle dispose de nouvelles données, l'entreprise doit actualiser cette analyse de risque.

## **3- Mesures pour limiter l'usage non conforme :**

Suite aux conclusions de l'analyse de risques, des mesures correctives sont envisagées pour limiter l'usage non-conforme ou bien à l'inverse pour rendre cet usage conforme.

Ces mesures peuvent consister, par exemple, en une communication préalablement validée par l'ANSM, auquel cas il faut prévoir le plan de communication :

- le projet de mode de diffusion de l'information,
- la ou les cibles,
- le calendrier
- le contenu des documents proposés

Ces mesures peuvent également consister en une demande de modification de l'autorisation visant

- à rendre l'usage conforme
- à renforcer ou compléter l'information du produit validée destinée aux professionnels de santé et/ou aux patients (RCP / notice / étiquetage)
- à créer ou la mettre à jour le PGR dans le dossier d'AMM

Le calendrier prévisionnel de soumission des demandes de modification concernées doit alors faire partie du dossier.

Toute autre mesure visant à limiter l'usage non-conforme ou à promouvoir sa bonne utilisation peut également être présentée dans le dossier.

Il est également important que l'entreprise prévoit de mettre en place un suivi de l'impact des mesures prises sur l'usage non-conforme avec une évaluation de l'efficacité de ces mesures. Le mode de suivi et les résultats de cette évaluation sont également à transmettre à l'ANSM dès que disponibles.

Ce dossier de signalement envoyé à l'ANSM est donc un dossier perdurant sur le long terme qu'il convient de mettre à jour avec les nouvelles données scientifiques à propos de l'usage non-conforme et l'évaluation de l'impact des mesures prises. Il constitue donc un support pour le suivi des entreprises pharmaceutiques sur le bon usage de leurs médicaments.

## **E. Contexte économique**

Le bon usage des médicaments vise également des soins de santé plus efficaces qui permettraient de réduire les dépenses de l'Assurance Maladie et ainsi d'amoindrir le déficit de la sécurité sociale en France (15).

Les dépenses que l'on peut relier directement à un mauvais usage des médicaments peuvent être induites par différents facteurs comme notamment :

- La iatrogénie, comme par exemple une infection nosocomiale
- Les maladies qui ne sont pas prises en charge correctement et qui peuvent donc se prolonger ou se compliquer. Par exemple une infection bactérienne, si elle est prise en charge par le bon antibiotique dès le début, verra son inoculum neutralisé rapidement et ne laissera pas la possibilité à la bactérie de développer des résistances.
- Les remboursements de médicaments non-justifiés (1), comme par exemple les inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole, ezoméprazole) prescrits en prévention de l'ulcère de stress lors d'une hospitalisation, qui sont maintenus sur l'ordonnance du patient à sa sortie et seront de ce fait vraisemblablement prolongés par la suite.

Un mauvais usage des médicaments peut donc entraîner ce qu'on appelle la iatrogénie médicamenteuse qui se définit comme : « *Toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement* » d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1969).

La iatrogénie médicamenteuse est responsable d'un nombre d'hospitalisations et donc de dépenses très importants en matière de santé (25):

- 128 000 hospitalisations par an (Ministère des affaires sociales et de la santé)
- 20% des hospitalisations des patients de plus de 80 ans

Il n'existe pas d'estimation fiable du coût du mauvais usage des médicaments supporté chaque année par l'Assurance Maladie (toutes branches confondues) mais ce coût doit probablement être très élevé si l'on considère les coûts induits par la iatrogénie, les maladies mal prises en charge, les remboursements de médicaments non-justifiés, les consultations et actes biologiques etc... (1).

Le bon usage des médicaments visant à une meilleure prise en charge des patients et également à des dépenses de santé plus efficaces, constitue un axe majeur de maîtrise des dépenses de santé, de la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2016 (26) :

- Efficacité des dépenses hospitalières pour 0,7 milliard d'euros d'économies
- Virage ambulatoire des établissements hospitaliers pour 0,5 milliard d'euros d'économie
- Baisse du prix des produits de santé pour 1,0 milliard d'euros d'économies
- Amélioration de la pertinence des soins et du bon usage pour 1,2 milliard d'euros d'économies

Ce dernier axe « *amélioration de la pertinence des soins et du bon usage* » vise à mobiliser toutes les marges d'efficience via la réduction des actes et prescriptions inutiles ou redondants. Il est donc centré sur notre problématique de bon usage des médicaments (26). De plus, il constitue un axe majeur puisqu'il correspond au principal levier de maîtrise des dépenses à hauteur de 1,2 milliard d'euros d'économie pour 2016 selon la loi de financement de la Sécurité Sociale. L'objectif national des dépenses de l'Assurance Maladie ONDAM étant fixé à 1,75% soit 3,4 milliards d'euros d'économie en 2016, cet axe centré sur le bon usage représente plus de 35% de cet objectif.

Ces chiffres mettent d'autant plus en évidence l'importance du bon usage des médicaments et l'impact conséquent qu'il a sur les dépenses de santé.

Pour réaliser cet objectif, cet axe s'articule de différentes manières (26) :

- La maîtrise du volume de prescriptions de médicament, qui peut donc se référer aux remboursements de médicaments non-justifiés que l'on a évoqué précédemment.
- La lutte contre la iatrogénie qui, comme nous l'avons vu, est la cause d'un grand nombre d'hospitalisations évitables.
- Des actions de maîtrise médicalisée, dans une démarche qualité auprès des professionnels de santé en ville et des établissements de santé avec notamment l'adaptation de l'offre de soins uniquement aux besoins des patients, la coordination des soins pour les rendre plus efficaces, et l'évaluation continue du système et des pratiques.
- L'optimisation des transports des patients avec le choix du véhicule le plus adapté au besoin du patient et l'optimisation de la commande des transports.

Après cette introduction où nous avons pu souligner l'importance du bon usage des médicaments, tant sur le plan de la sécurité d'emploi que de l'efficacité, nous allons maintenant nous intéresser au management de veille au bon usage chez MSD France.

## IV. ROLES DES DIFFERENTS DEPARTEMENTS MSD FRANCE DANS LA VEILLE AU BON USAGE

MSD France (Merck Sharpe & Dohme) étant la filiale française du laboratoire pharmaceutique américain Merck & Co., doit veiller au bon usage de ses médicaments selon les exigences françaises.

La veille au bon usage menée selon la procédure de l'ANSM avec la collecte des cas d'usage non-conforme, l'établissement d'une analyse de risque et les projets de mesures correctives éventuels, nécessite une organisation bien spécifique impliquant différents départements.

Nous allons voir dans cette partie le rôle de chaque département et les interactions qui existent (transmission d'information, prise de décision) afin de permettre la surveillance du bon usage des médicaments de MSD France (28).

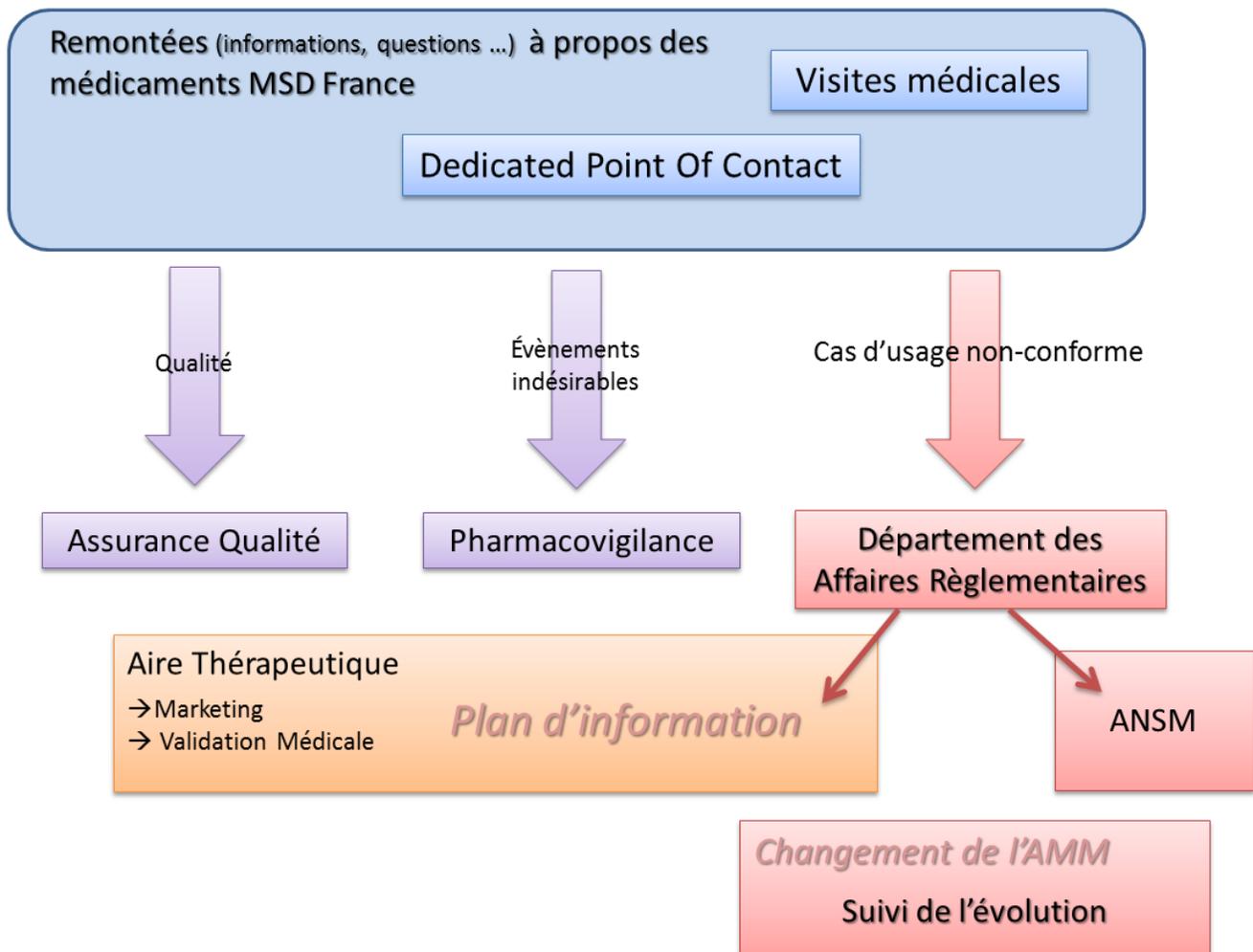


Figure 1: Organisation générale de la veille au bon usage chez MSD France en 2016

## A. Affaires règlementaires

Le département des affaires règlementaires a un rôle central dans la veille au bon usage chez MSD France (27). Il est chargé :

- De centraliser toutes les informations remontées
- D'évaluer ces informations
- De coordonner la préparation d'une recommandation sur la conduite à tenir avec les autres départements impliqués
- D'informer l'ANSM si nécessaire
- De prendre en charge les éventuelles variations d'AMM qui en découlent
- De suivre l'impact des mesures correctives entreprises.

Les départements Information médicale, pharmacovigilance, assurance qualité et les délégués médicaux diffusent les informations relatives à une prescription hors bon usage au Responsable Affaires Règlementaires RAR en charge de la spécialité qui va les centraliser et les traiter.

Suite à cela, le RAR évalue la pertinence du cas de prescription non-conforme et peut investiguer d'avantage pour obtenir plus d'informations via le point d'information dédié du département d'information médicale DPOC (voir partie suivante).

Il va ensuite coordonner la préparation d'une recommandation au cours d'une réunion dédiée au Bon Usage appelée « RÉBUS » avec l'aide des autres départements impliqués : Médical, Information médicale, pharmacovigilance, assurance qualité, Aire Thérapeutique concernée, études de marché, (la pertinence des départements impliqués est établie en fonction de la spécialité) (27).

Ensemble, les membres du RÉBUS vont expliciter les 7 points suivants, afin d'être en mesure de proposer la recommandation la plus adaptée :

- 1) Description de l'usage hors-AMM constaté : quelle indication, quelle posologie, quel type de prescripteurs... ou toute information caractéristique pertinente.
- 2) Recommandations officielles à propos du médicament et de l'indication dont il est question. Ces recommandations, pouvant justifier la prescription hors-AMM chez certains patients, peuvent provenir de la HAS, mais aussi de conférences, de consensus, de sociétés savantes.. que ce soit en France ou à l'étranger. En effet l'indication peut provenir de celles des AMM hors-France du médicament.
- 3) Listing des alternatives thérapeutiques possibles dans cette indication.

- 4) Source d'identification initiale de l'usage hors-AMM constaté.
- 5) Importance quantitative de l'usage hors-AMM constaté.
- 6) Type de risque pour le patient et autres impacts possible.
- 7) Problématique ou enjeux relié.

Une fois que tous les 7 points ont été complétés, la dernière étape est la rédaction de la proposition de recommandation qui doit comprendre :

-les actions à mettre en place, comme par exemple un plan d'information à entreprendre auprès des professionnels de santé afin de rappeler le bon usage de la spécialité ou bien une modification de l'AMM.

-l' information à transmettre à l'ANSM

-le niveau de priorité

Le RAR présente alors la recommandation préparée lors de la réunion du Comité de Bon usage des Spécialités CBUS. Ce comité, après avoir pris connaissance des 7 points de description, valide les actions à entreprendre envers l'ANSM et les professionnels de santé (27).

Suivant la recommandation qui a été décidée en CBUS, le RAR peut être en charge de différente chose. D'une part, s'il a été validé que l'usage hors-AMM est à risque pour le patient ou bien fortement répandu ou encore implique une population fragile ou une maladie rare et qu'il faut en informe l'ANSM alors, il prépare le courrier d'information qui est ensuite signé par le Directeur Affaires Réglementaires et les membres du CBUS. D'autre part, si un plan d'information auprès des professionnels de santé a été décidé lors du CBUS, il en informe l'Aire Thérapeutique concernée qui va alors coordonner les actions d'information décidées et préparer un calendrier de mise en place des actions d'information. Enfin si une modification de l'AMM est nécessaire il va s'occuper des variations nécessaires.

Par la suite, en cas de demande d'information de la part de l'ANSM, c'est encore le RAR qui est chargé de la coordination de la réponse. Il est également chargé de suivre l'impact des mesures entreprises (avec l'aide des autres départements) et d'en présenter le bilan lors d'un nouveau CBUS (27).

Il est important de noter aussi que c'est le RAR qui est chargé d'archiver tous les éléments relatifs à l'information sur la prescription non-conforme, à la décision prise en CBUS, au courriers d'information et mesures entreprises pour une durée de 10 ans (27).

## **B. « Dedicated Point Of Contact »**

Le DPOC du département d'Information Médicale est le département composé de médecins et pharmaciens qui répond à toutes questions écrites ou téléphoniques à propos des produits de MSD-France de la part des pharmacies d'officine, des médecins, des patients ....C'est donc une des sources importantes de remontées de cas de hors-bon usage (29).

Le bon usage d'une spécialité pharmaceutique est par définition cadré par l'AMM, l'ATU ou de la RTU dont elle bénéficie. Ainsi, un cas hors-bon usage correspond donc au non-respect de l'AMM, RTU ou ATU en terme d'indications, de contre-indications, de posologie, de voie d'administration etc...

Depuis 2016, les cas de hors-bon-usage comprennent non seulement les cas de prescriptions de médicament en dehors des champs de leur AMM/ATU/RTU, mais également toutes questions portant sur une utilisation hors-autorisation, même si le médicament n'a pas été prescrit.

Cas hors-bon usage	Autres
<p>-Un pharmacien d'officine ayant un patient avec une sonde gastrique demande si l'on peut ouvrir les gélules d'un médicament MSD pour l'administrer par sonde ? (pas de prescription hors AMM et pas de cas de pharmacovigilance associé).</p>	<p>-Demande de recherche bibliographique sur l'administration par sonde de sirop, gélules, comprimés écrasés. Il convient alors de s'assurer s'il y a ou non un patient relié à cette demande</p> <p>- Demande d'articles sur une indication hors AMM</p>
<p>- Une mère traitée par un médicament MSD demande si elle peut allaiter car ce n'est pas recommandé mais il n'y a pas de contre-indication formelle</p>	<p>- Question d'un pharmacien/médecin uniquement pour information : utilisation d'un médicament MSD tant qu'il n'est pas commercialisé /à partir de sa commercialisation</p>
<p>- Demande Urgente d'un médecin d'une bibliographie sur l'efficacité d'un médicament MSD dans une indication précise hors-AMM (pas de cas de pharmacovigilance car le patient n'est pas encore traité). Le médecin souhaite placer son patient sous ce médicament mais demande d'abord des informations sur l'efficacité de ce médicament dans cette indication</p> <p>→ Cas à remonter afin que l'utilisation dans cette indication hors AMM ressorte dans les bilans mensuels</p>	<p>l'allaitement pour lequel le RCP mentionne : « <i>Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme</i> » mais qu'il n'y a pas de contre-indication formelle.</p>
<p>- Un pharmacien d'officine souhaite savoir si un médicament MSD peut s'administrer en sous-cutanée, en précisant qu'il s'agit d'une question d'un médecin pour un patient sans abord veineux qui n'a jamais reçu ce médicament et qu'elle n'a pas de prescription.</p>	<p>- un pharmacien d'officine demande si l'on a des données sur l'administration d'un médicament MSD par sonde nasogastrique (pas de prescription ou de cas de pharmacovigilance associés).</p>
<p>- Un pharmacien d'officine souhaite savoir si un comprimé de médicament MSD peut être écrasé pour un patient en initiation de traitement qui des difficultés à avaler. Il n'est pas mentionné sur la prescription qu'il faut écraser le comprimé.</p>	
<p>- question à propos d'un médicament MSD en préventif pour un patient</p>	

Tableau 1 : Exemples types de ce qui constitue un cas de hors bon usage versus ce qui n'en n'est pas un

En pratique la surveillance des cas d'usage non autorisé par le DPCO se fait selon 4 étapes (29) :

1) Détection toute demande concernant un usage non-conforme, en précisant notamment s'il s'agit d'un usage hors indication ou hors modalités d'utilisation de l'autorisation.

Ce « Hors Bon usage » est détecté lors de la prise d'appel ou pour chaque demande écrite parvenant aux équipes. Ces cas sont enregistrés évalués et traités qu'il y ait prescription médicale ou bien qu'il s'agisse simplement d'une question à propos d'une utilisation hors- AMM/ATU/RTU.

2) Obtention des deux renseignements suivants qui doivent être explicitement indiqués :

- Y a-t-il un patient impliqué dans la question ?

- Y a-t-il ou non prise de médicament par le patient ?

S'il y a prise de médicament ce cas constitue également un cas de pharmacovigilance. S'il n'y a pas de prise de médicament alors le cas ne peut être classifié que parmi les cas de hors-bon usage.

3) Renseignement de la colonne « hors bon usage » dans le tableau de suivi à partir duquel sont faites des extractions mensuelles et des cumuls annuels (voir Fig 2 ci-après).

4) Comme contrôle qualité en fin de journée, les équipes doivent s'assurer que :

- tous les cas hors bon usage ont bien été détectés et identifiés

- la précision « avec prise » ou « sans prise du médicament » est clairement indiquée

- le tableau de suivi est rempli en cohérence

Ce tableau de suivi permet d'adresser un bilan mensuel des cas de hors bon usage au département Affaires Réglementaires. Grace à ces bilans, un cumul annuel de toutes les spécialités MSD France est fait chaque fin d'année, comme présenté en Figure 8. Ce cumul qui présente les spécialités MSD-France en ordonnée et le nombre de cas d'usage hors-AMM en abscisse, permet d'avoir une vision d'ensemble des cas d'usages Hors-AMM et de repérer rapidement les spécialités les plus sujettes à des usage hors-AMM.

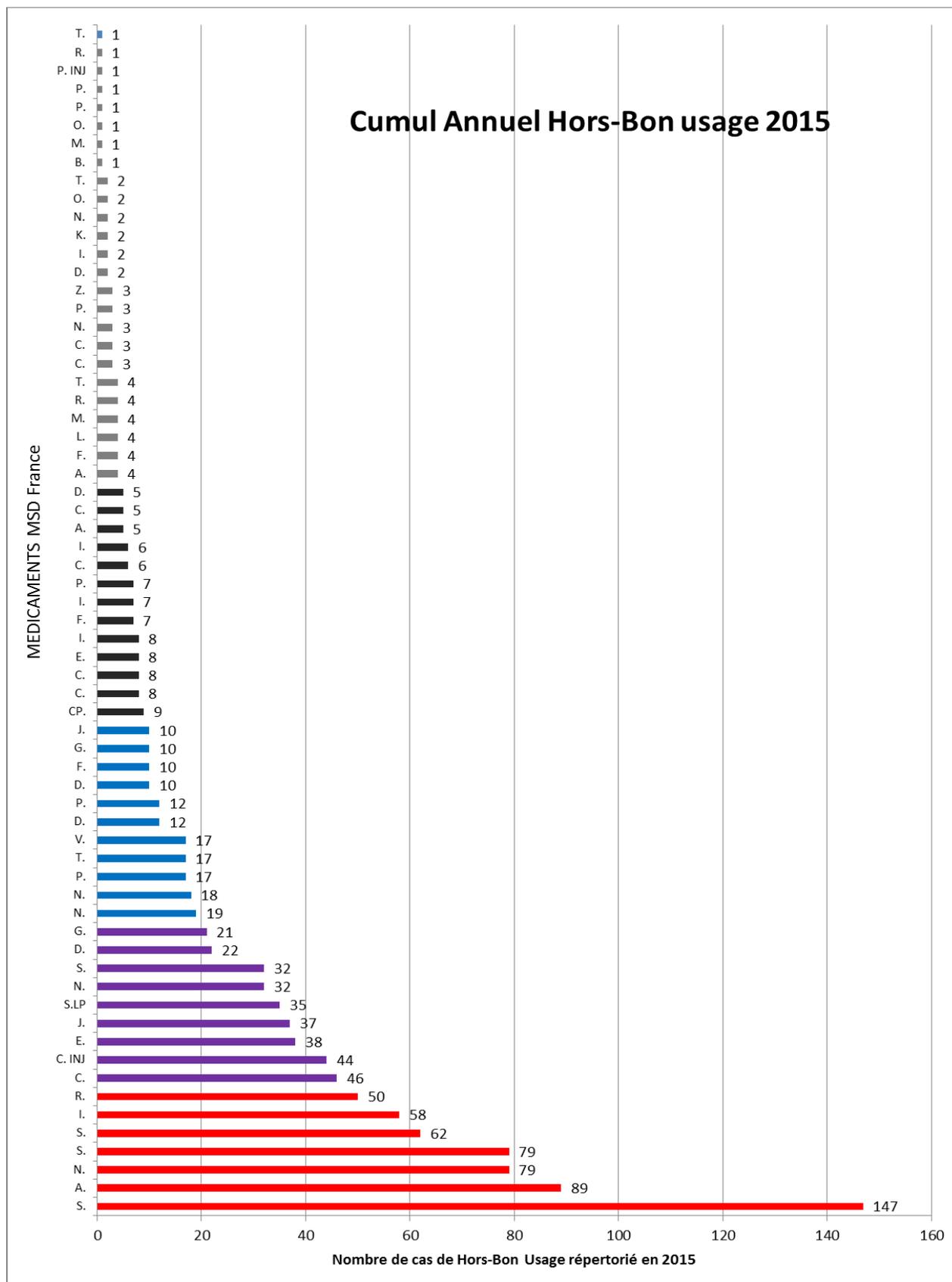


Figure 2 : Cumul annuel 2015 hors-bon-usage MSD extrait à partir du tableau de Suivi du département d'information médicale

## C. Pharmacovigilance

Tous les collaborateurs MSD France ont le devoir de signaler immédiatement au département de pharmacovigilance ou au département d'information médicale :

- Tout évènement indésirable (connu ou non, grave ou non) qui concerne un produit MSD
- Tout cas de surdosage avec ou sans évènements indésirables
- Tout cas de mésusage et utilisation hors-AMM
- Toutes erreur médicamenteuse avérée ou potentielle
- Tout cas de suspicion de transmission d'agent infectieux par un produit MSD
- Toute potentielle absence d'efficacité d'un produit MSD
- Tout effet bénéfique inattendu
- Tout cas de dépendance ou abus d'un produit MSD
- Tout évènement lié à l'insertion ou le retrait d'un implant contraceptif
- Toutes grossesses (désirée ou non) traitée par un produit MSD
- Tout allaitement si la femme est traitée par un produit MSD.

Un cas de pharmacovigilance se définit par la prise du médicament par le patient et la survenue d'un évènement indésirable. Contrairement au cas de hors-bon-usage, il faut donc nécessairement qu'il y ait prise du médicament par le patient et pas simplement une question (comme par exemple l'appel d'un pharmacien d'officine qui s'interroge sur une ordonnance avant de la délivrer).

Pour l'analyse d'un cas de pharmacovigilance, quatre informations sont essentielles à transmettre (lorsque cela est possible) :

- Qui est le notificateur (son nom, sa qualité, ses coordonnées)
- Qui est le patient (sexe, âge, initiale ...)
- Quel est le produit MSD impliqué (dosage, forme, numéro de lot ...)
- Quel est l'évènement

Ainsi, dans la situation où le cas traité est à la fois un cas de pharmacovigilance et un cas de hors-bon-usage, ces quatre informations devront être transmises.

Le département de pharmacovigilance évalue la relation potentielle entre l'évènement et le produit MSD au travers de quatre points essentiels :

- La chronologie entre la prise du produit et le début de l'évènement
- La confirmation de lien de causalité par des examens biologiques
- La relation dose-dépendance
- Les autres facteurs éventuels qui pourraient être la cause de l'évènement

Suite à cette analyse, l'effet indésirable est déclaré aux autorités de santé immédiatement et sous forme de rapport périodique (PSUR). Cela permet d'actualiser continuellement le profil de tolérance des médicaments et participe au suivi du plan de gestion des risques.

Donc, en ce qui concerne l'implication du département de pharmacovigilance dans la veille au bon usage des médicaments, les cas hors-bon-usage sont remontés que s'il y a prise du médicament par le patient et survenue d'un évènement indésirable.

Lorsque cette situation d'un cas de pharmacovigilance hors-bon-usage ressort beaucoup sur une période donnée pour un médicament donné, les personnes chargées de pharmacovigilance notifient ce cas au département affaires réglementaires.

Il est à noter cependant que le caractère « hors-bon-usage » n'est pas systématiquement mis en évidence selon la grille d'analyse des cas de pharmacovigilance.

A l'inverse, le département des affaires réglementaires peut demander au département de pharmacovigilance, dans le cadre de la préparation d'une réunion RÉBUS, de faire des recherches dans leur base de données sur l'utilisation d'un médicament dans une indication précise.

## **D. Assurance Qualité**

Il arrive que des réclamations qualité, après investigation, mettent en évidence une utilisation hors-bon usage d'un produit. Ainsi, dans le cadre de la préparation d'une réunion RÉBUS, le département Assurance Qualité doit rechercher dans sa base de données s'il a des informations liées à l'utilisation hors-AMM dont il est question.

Lorsqu'une réclamation arrivant au DPOC du département d'information médicale est classifié comme une réclamation liée à la qualité d'un produit, toutes les informations nécessaires sont enregistrées (date de la réclamation et de survenue du problème, nom du produit, dosage et forme pharmaceutique, n° de lot, date de péremption, défaut constaté, disponibilité du produit défectueux pour analyse, qualité de l'appelant, coordonnées complètes ...)

Suite à cela le DPOC diffuse la réclamation le jour-même à l'Assurance Qualité qui va alors prendre en charge le traitement de cette réclamation. Le département Assurance Qualité vérifie les informations nécessaires et leur cohérence. Il communique immédiatement au Pharmacien Responsable toute réclamation liée à un évènement indésirable grave ou susceptible d'avoir un impact sur la santé publique afin que celui-ci puisse la déclarer auprès de l'ANSM et/ou envisager un rappel de lot. Chaque réclamation est enregistrée dans la base de données, et classifiée en fonction la criticité du défaut qualité rapporté (30).

Ensuite, la réclamation est transmise dans les délais impartis (1 à 3 jours selon la criticité) au site en charge de l'investigation :

- Site de fabrication si le défaut qualité impacte la fabrication du produit
- Site de conditionnement si le défaut impacte le conditionnement du produit
- S'il s'agit d'un retour client, le cas sera transmis au DPOC Global ainsi qu'au Pharmacien Affaire Réglementaire responsable du produit. Le cas pourra également être transmis à tout autre service susceptible d'apporter des informations complémentaires ou de mener une action particulière en réponse à ce retour client.

Le département Assurance Qualité organise alors l'envoi du produit incriminé vers le site en charge de l'investigation et s'assure de la réception du rapport d'investigation dans les délais impartis (30 à 60 jours calendaires en fonction de la criticité), de la cohérence de la réponse fournie en fonction du défaut rapporté ainsi que de la mise en oeuvre d'actions correctrices (si applicable) puis enregistre les données.

D'autre part, les professionnels de santé peuvent remonter au DPOC un discours mal-orienté ou déplacé d'un visiteur médical lors d'une visite (30). Par exemple une discussion à propos d'une utilisation hors-bon usage, l'omission d'une information importante (ex : changement de dosage) ou bien une information inexacte (ex : sur les modalités de conservation). Le département Assurance Qualité vérifie alors que les informations nécessaires au traitement de la réclamation ont bien été collectées par le DPOC et informe le Pharmacien Responsable. Puis après enregistrement de la réclamation dans la base de données, celle-ci est transmise au Directeur de la Business Unit concernée dans un délai d'1 jour ouvré. Celui-ci effectue alors les investigations nécessaires à la compréhension de la réclamation et met en place des éventuelles actions correctives. Celles-ci sont documentées par écrit et transmises au département Assurance Qualité qui s'assure de leur réalisation et de l'enregistrement des données de suivi.

Il est également important de noter que le département Assurance Qualité met à jour chaque année la formation « Signalement » destiné à tous les employés MSD France.

## **E. Visite médicale**

### **1. Délégués médicaux et bon usage**

Les laboratoires ont le devoir de donner une information scientifiquement contrôlée sur leurs médicaments, destinée à renforcer leur bon usage, mais ils ont également besoin de convaincre les médecins de prescrire leurs produits par préférence à ceux de leurs concurrents. Le rôle des délégués médicaux est d'apporter au corps médical cette information de qualité sur les spécialités pharmaceutiques commercialisées par l'entreprise qui l'emploie. La promotion du bon usage des médicaments est donc au cœur de leur activité.

En effet, la charte de la visite médicale devenue « *charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments* » (31) a pour objectif premier la promotion du bon usage :

« *Conformément à la loi, la présente charte a pour but de renforcer la qualité de l'information visant à la promotion sur les médicaments pour en assurer le bon usage auprès des acteurs de santé.* »

« *L'activité d'information par démarchage ou prospection implique d'informer les professionnels de santé sur tous les aspects réglementaires, pharmaco-thérapeutiques et médico-économiques relatifs au médicament présenté :*

- *indications thérapeutiques de l'autorisation de mise sur le marché,*
- *posologies (en particulier les posologies pédiatriques si elles existent),*
- *durées de traitement,*
- *effets indésirables,*
- *contre-indications,*
- *interactions médicamenteuses et éléments de surveillance,*
- *conditions de prescription,*
- *prix et modalités de prise en charge (indications remboursées aux assurés sociaux et taux de remboursement),*
- *inscription sur les listes des médicaments coûteux hors groupes homogènes de séjours pour les médicaments à usage interne et des médicaments rétrocédables »*

Les délégués médicaux MSD France dans le cadre de leur formation initiale, puis de leur formation continue, doivent effectuer des mises en situation individuelles ou collectives par les Responsables Scientifiques et Médicaux mandatés par le Pharmacien Responsable (32). Cette mise en situation donne lieu à une note et un commentaire du Responsable Scientifique et Médical d'après une grille d'évaluation précise basée sur les critères suivants :

- Informations relatives au bon usage du médicament → sur 16 points
- Conformité du message délivré à l'avis de la commission de transparence → sur 2 points
- Présentation du positionnement du médicament par rapport à son taux de remboursement, aux conditions de remboursement, au TFR... → sur 2 points
- Présentation générale selon les règles de déontologie → 0 à -9 points
- Respect de règles de la publicité comparative → 0 à -4 points
- Déroulement général de la mise en situation → 0 à -7 points

On remarque donc que les informations relatives au bon usage constituent le principal critère d'évaluation des visiteurs médicaux puisque plus des trois quart de la note en dépendent. Il s'agit d'énoncer les indications du médicament, la population cible, la posologie, le mode d'administration, les contre-indications, mises-en-gardes spéciales, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, effets indésirables fréquents et graves, la conduite à tenir en cas de grossesse ou allaitement et les recommandations en vigueur.

L'information que les délégués médicaux délivrent, bien que centrée sur le bon usage, est considérée comme de la publicité par le Code de la Santé Publique (articles L5122-1 à et L5122-16 ). Elle fait l'objet d'une très stricte réglementation (Article L5122-9).

Il y avait 13 029 visiteurs médicaux dans les entreprises pharmaceutiques en France en 2014. (33) Et il est important de prendre en compte le fait que le nombre de visiteurs médicaux décroît d'année en année, notamment depuis 2011 et la loi anti-cadeau (Article L. 4113-6 CSP) (13) ayant donné lieu à de nombreux plans sociaux (voir Fig. 3 ).

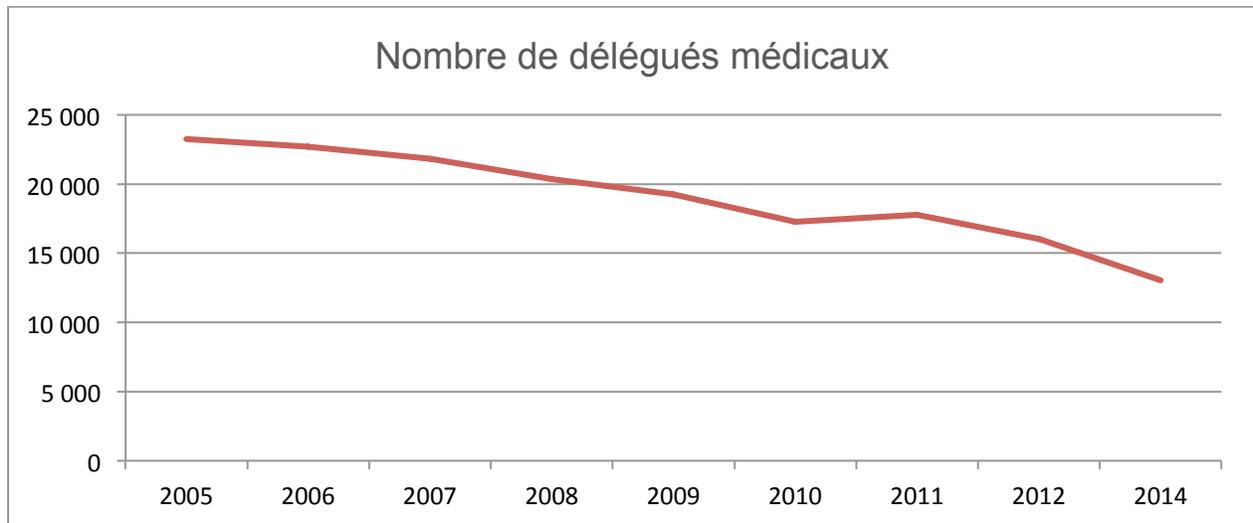


Figure 3 : Evolution du nombre de délégués médicaux par année entre 2005 et 2014

En 2015, il y avait 198 365 médecins en France en (d'après l'ordre national des médecins ONM) et environ 25% des médecins sont visités (34). Il pourrait donc être intéressant de regarder si les médecins visités prescrivent moins hors-AMM/ATU/RTU que les médecins non-visités.

D'autre part, des délégués médicaux de l'assurance maladie assurent de leur côté la promotion des recommandations de l'Assurance Maladie dans le cadre de visites régulières imposées auprès des médecins ou des pharmaciens. Il y en avait plus de 1000 en France en 2009. Ils contribuent à l'évolution des comportements en matière de prescriptions de médicaments en complément de l'action des médecins-conseils. Ils conseillent sur des aspects réglementaires et techniques, et assurent l'interface avec les services internes de l'Assurance Maladie (35).

## **2. Contexte de méfiance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique**

Les délégués médicaux doivent faire face à un contexte de méfiance des médecins qui rend leur activité plus difficile.

Ce contexte de méfiance existe depuis la mise en place en 1993 des premières références médicales opposables (RMO) lors de la 6e convention médicale nationale (36). Ces RMO sont des critères scientifiques qui définissent les soins et les prescriptions médicalement inutiles, redondants, voire dangereux. Dans un objectif de bonnes pratiques médicales, ce dispositif des RMO vise à corriger l'hétérogénéité de certaines pratiques médicales et éviter les prescriptions abusives. Ainsi, lorsque dans sa pratique le praticien ne respecte pas les RMO au-delà du nombre de fois reconnu comme acceptable, ces RMO lui seront opposées et le médecin devra s'en expliquer devant ses pairs.

D'autre part, cette méfiance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique est très présente chez les jeunes médecins qui se veulent plus vigilants. En effet la dimension business de l'industrie pharmaceutique, dans le domaine de la santé où les clients sont en fait des patients, est associée à une image très péjorative: manipulatrice, profit, non-éthique ... à laquelle le délégué médical doit faire face.

Le Score Trust and Value (37) met en évidence que la génération des médecins de moins de 52 ans (qui ont commencé à exercer dans les années 1990-2000) a une confiance très limitée en l'industrie pharmaceutique, alors que la génération des médecins plus âgés de 57 à 61 ans a beaucoup plus confiance.

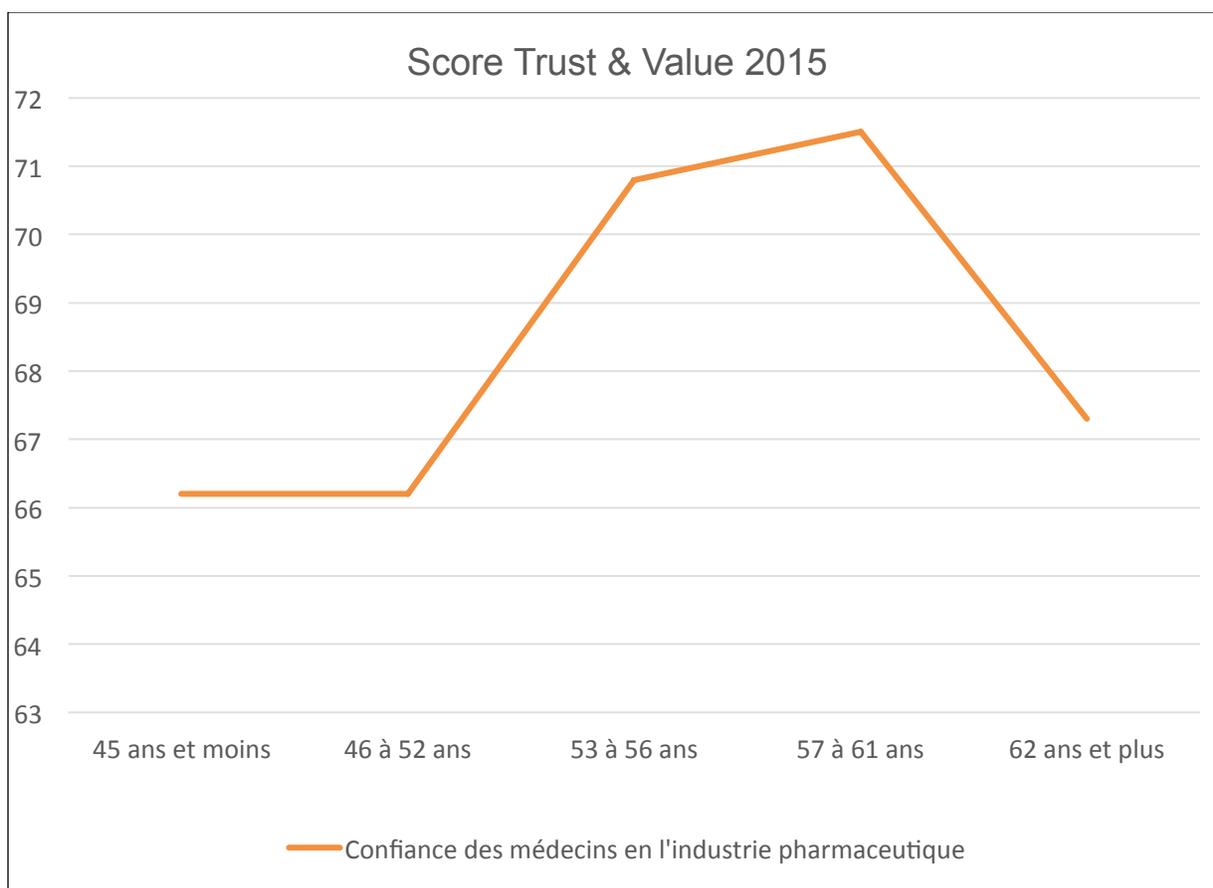


Figure 4 : « Score Trust and value » en fonction de l'âge des médecins en 2015

Cette méfiance s'explique par un certain conditionnement des professionnels de santé, avec par exemple un manuel à visée éducative proposé par la HAS en 2013 aux professionnels de santé et en particulier aux étudiants. Cet ouvrage intitulé "*Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre*" est traduit des éditions de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et de la HAI (Health Action International) parues en 2009 (39). Il contribue à la stigmatisation de l'image de l'industrie pharmaceutique.

1. *Promotion des médicaments et santé des patients*

- *documenter l'ampleur de la promotion en termes de coûts pour l'industrie*
- *décrire les différents types de marketing pharmaceutique*
- *décrire les preuves montrant les effets du marketing pharmaceutique sur la pratique professionnelle*

2. *Techniques influençant l'usage des médicaments*

- *expliquer pourquoi les professionnels de santé sont vulnérables aux techniques d'influence ;*
- *décrire quelques-unes des techniques couramment utilisées pour influencer la prise de décision des professionnels de santé ;*
- *discuter des stratégies de réponse à la promotion pharmaceutique.*

3. *Analyse des publicités pharmaceutiques dans les revues médicales*

4. *La visite médicale et les délégués médicaux des laboratoires.*

- *Comment le contact avec des délégués médicaux pourrait-il m'influencer de façon positive ou négative ?*
- *Dois-je avoir ou non des contacts avec les délégués médicaux ?*
- *Est-il possible, si je choisis d'avoir des contacts avec des délégués médicaux, de minimiser les effets nocifs potentiels et de maximiser les avantages potentiels pour mon développement et ma pratique professionnels ?*

5. *Promotion destinée au grand public : répondre aux demandes des patients*

6. *Apprendre à ne pas faire le jeu de l'industrie pharmaceutique : prendre conscience des conflits d'intérêts*

- *identifier les principaux défis éthiques liés à la relation entre les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique*
- *définir une situation de conflit d'intérêts et décrire pourquoi ces situations sont particulièrement troublantes dans la pratique médicale.*

7. *Pourquoi la régulation de la promotion pharmaceutique est-elle importante*

8. *Utiliser une information indépendante pour prescrire.*

9. *Promotion, pratique professionnelle et confiance des patients*

Tableau 2 : Thèmes abordés dans l'ouvrage "*Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre*" de l'OMS, traduit et proposé aux étudiants en médecine par la HAS en 2013

En conclusion, l'activité des visiteurs médicaux est centrée sur la promotion du bon usage des médicaments pour laquelle ils sont formés. D'autre part, en tant que première personne en contact avec les médecins prescripteurs, le visiteur médical est celui qui bâtit la relation de confiance entre le médecin et l'entreprise. Il doit donc faire face à cette méfiance omniprésente des médecins vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique qui constitue une difficulté majeure dans son exercice. En effet, cette méfiance des médecins impacte forcément la crédibilité et l'attention portée à son message sur le bon usage.

## **F. Marketing : Documents promotionnels et mise en avant du bon usage**

### **1. Différents types de matériel liés au bon usage :**

Les documents MSD supports du bon usage des médicaments peuvent s'adresser aux patients, aux professionnels de santé ou encore aux délégués médicaux pour les former. Selon la cible à qui ils s'adressent, ils constitueront une catégorie de document propre et devront répondre à des exigences différentes.

#### ***a) Documents publicitaires***

En France, tout document diffusé mentionnant un médicament est appelé publicité (13).

*« On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur » (Articles L5122 CSP)*

Les principaux documents support du bon usage auprès des professionnels de santé sont remis obligatoirement lors des visites médicales (39) :

- Avis de transparence
- Fiche posologique destiné aux pharmaciens
- Fiche posologique destiné aux médecins avec des données d'efficacité un peu plus détaillée
- Recommandations et référentiels en vigueur (ex : Fiche Bon Usage de la HAS)
- Fiche signalétique

D'autres documents participent également à la promotion du bon usage des médicaments mais ne sont pas systématiques (39) :

- Aide De Visite sur Ipad (eADV)
- Totem ou Duratrans pour les congrès et symposiums
- brochures adressées aux patients (ex : le bon usage en question ...)
- brochures adressées aux professionnels de santé (ex : guide de prescription /guide de reconstruction / quizz infirmières...)
- guide du plan de gestion des risques (PGR)
- carte de surveillance du patient ...

Ces documents publicitaires sont sous la responsabilité du Directeur de la validation et de l'information médicale et doivent répondre à certaines exigences (39):

- 4- les mentions obligatoires du médicament doivent être mentionnées dans leur intégralité
- 5- la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et la population cible selon les recommandations (HAS, ANSM...) doivent être mentionnées au même niveau que les résultats d'étude
- 6- les indications promues et la stratégie thérapeutique doivent être présentées dans la même typographie et taille de caractère que l'accroche
- 7- l'indication remboursable doit être précisée
- 8- le bon usage (informations essentielles à connaître) doit figurer dès lors qu'il y a une accroche.
- 9- le plan de minimisation des risques s'il existe doit être mentionné

***b) Documents de formation destinés aux délégués médicaux et non-diffusés:***

D'autres documents sont réservés à un usage interne, notamment les documents de formation des visiteurs médicaux. La connaissance des médicaments et de leur environnement est un élément fondamental des compétences de base des Collaborateurs Terrain. Ces documents centrés sur le bon usage, sont valables deux ans et permettent de mettre à jour et d'améliorer régulièrement les connaissances des délégués médicaux à propos du bon usage des médicaments (39) :

- bon usage de la gamme thérapeutique concernée
- effets-indésirables graves du produit
- questions/réponses sur le produit
- argumentaire à l'occasion d'un lancement
- quizz module de formation

Ils sont conçus en conformité avec les règles d'éthique et les procédures de l'entreprise. Ils sont fondés sur les preuves apportées par les résultats des études cliniques et ils doivent présenter le médicament de façon équilibrée : c'est-à-dire les bénéfices et les risques liés au traitement (39).

### *c) Documents « Environnement »*

Ces documents sont relatifs à la santé humaine ou des maladies humaines, ils sont destinés aux professionnels de santé et ne mentionnent pas de médicament (39):

- invitations à des réunions professionnelles /symposium
- campagne de sensibilisation : email / quizz / vidéo /totem
- fiche mémo HAS / législation
- brochure rappel physiologie
- données d'épidémiologie
- brochure de première consultation
- cas cliniques

Ces documents sont sous la Responsabilité du Directeur médical et en aucun cas ils ne doivent mentionner de DCI ou de nom de spécialité, ni comprendre le logo d'un produit ou d'une étude. Ils ne doivent pas non plus reprendre les éléments de présentation de documents publicitaires (illustrations, accroches...) que le professionnel de santé pourrait rattacher inconsciemment à un médicament (39). La diffusion de ces informations « environnement » contribue à l'amélioration, au maintien et à la mise à jour des connaissances de manière générale ce qui permet une meilleur utilisation des médicaments.

## **2. Visas de l'ANSM obligatoires pour les documents promotionnels**

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a permis notamment de restaurer un mécanisme de contrôle à priori des documents promotionnels.

(11) Ainsi d'après le décret 2012-741 du 9 mai 2012, tous les documents promotionnels destinés aux professionnels de santé (email, brochure, vidéo ... comportant le nom du médicament) doivent obtenir un visa de l'ANSM (13).

« La publicité pour un médicament auprès des membres des professions de santé habilités à prescrire ou à dispenser des médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art est soumise à une autorisation préalable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dénommée " visa de publicité ".(Article L5122-9 Modifié par LOI n°2011-2012)

Le calendrier des demandes de dépôts comprend quatre phases de soumission par an d'une période allant d'une semaine à deux mois. Les demandes de visa sont réputées acceptées en l'absence de décision du directeur général de l'agence dans un délai de deux mois à compter du jour suivant la fin de la période au cours de laquelle elles ont été déposées.

Les Documents « Environnement » ne sont pas considérés comme de la publicité et ne sont donc pas concernés par la demande de visa de l'ANSM

### **3. Circuit de validation interne**

Pour tous les différents documents (nécessitant ou non un visa de l'ANSM), un circuit interne de validation doit être suivi. Ce circuit de validation est défini dans le logiciel « ZINC » qui est un outil permettant de valider la conformité médicale globale (utilisé par toutes les filiales Merck & Co.). Chaque expert qui est intégré dans ce circuit doit évaluer le projet, demander des changements si nécessaire, puis approuver ce projet afin qu'il puisse être validé par la personne suivante dans le circuit.

Le projet est initié par le chef de produit au sein du département marketing : celui-ci partage ses objectifs et stratégies de communication lors d'un « pre-meeting » puis rentre le projet dans ZINC où il définit le circuit de validation qui se terminera par le Directeur médical délégué et l'expert de la validation médicale.

Selon le type de projet, différentes personnes sont impliquées : par exemple si c'est un nouveau projet le Directeur marketing et un expert Compliance doivent valider, si le projet s'adresse aux patients un expert juridique doit valider, si c'est un très gros projet le directeur Business Unit ...

Les deux seuls départements qui ne sont pas intégrés dans ZINC sont les affaires règlementaires et la pharmacovigilance. Leur validation est parfois requise, auquel cas, leurs commentaires et validation sont faits par mails.

## **G. Conclusion**

Donc le système de veille au Bon usage chez MSD France est original car centralisé au niveau du département des Affaires Règlementaires et non de celui de la pharmacovigilance comme cela est souvent le cas. Il répond aux exigences nationales et européennes puisque les usages non-conformes sont systématiquement quantifiés grâce au département

d'information médicale et analysés avec les autres départements comme l'assurance qualité et la pharmacovigilance, pouvant également avoir des éléments à apporter au dossier.

Dès que cela est nécessaire, le dossier comportant la description détaillée de l'usage non-conforme, l'analyse de risque et les mesures correctives afin de limiter cet usage est envoyé à l'ANSM.

D'autre part nous avons vu l'implication des délégués médicaux spécialement formés pour la promotion du bon usage du médicament auprès des professionnels de santé, et ce malgré le contexte de méfiance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique.

Enfin, nous avons passé en revue les différents types de support pour la promotion du bon usage des médicaments qui sont établis par les départements marketing et Validation Médicale. Ces documents supports doivent répondre aux exigences appliquées à la publicité, s'ils mentionnent le nom d'une spécialité ou même la dénomination commune internationale d'un médicament et obtenir un visa de l'ANSM s'ils s'adressent aux professionnels de santé.

## V. BON USAGE MERCK A L'INTERNATIONAL

Dans cette partie, nous commencerons par passer en revue le droit communautaire et les exigences au niveau européen en matière de veille au bon usage des médicaments et de prescription hors-AMM. Nous étudierons ensuite en détails les systèmes allemand, anglais, belge et suédois. Enfin, nous comparerons la gestion des cas de prescriptions hors-AMM des pays de l'Union Européenne.

### A. Cadre réglementaire Européen

Le droit communautaire s'applique aux pays membres de l'Union Européenne avec des exigences auxquelles doivent se conformer les entreprises pharmaceutiques en ce qui concerne la veille au bon usage des médicaments. De plus, les bonnes pratiques de pharmacovigilance établissent des guidelines à ce sujet.

La directive 2001/83/CE consolidée (version consolidée du 16/11/2012) du parlement européen et du conseil demande aux états membres que dès qu'une information concernant un usage non-conforme et pouvant modifier la balance bénéfico-risque d'un médicament vient à la connaissance du titulaire de l'AMM, celui-ci doit la notifier sans délai à son autorité compétente nationale (40).

*« Le titulaire de l'AMM doit communiquer immédiatement à l'autorité nationale compétente toute information nouvelle qui pourrait entraîner la modification de l'évaluation de la balance bénéfices/risques du produit concerné, avec notamment des données concernant toute utilisation du médicament d'une manière non conforme aux termes de l'AMM. »* (Article 23 DIR2001/83/CE consolidée)

D'autre part, cette directive exige également que la publicité ne soit faite que pour les médicaments ayant une AMM conforme au droit communautaire, qu'elle soit conforme aux informations du RCP, et qu'elle favorise le bon usage des médicaments (40).

*« Les États membres interdisent toute publicité faite à l'égard d'un médicament pour lequel une AMM conforme au droit communautaire n'a pas été délivrée. Tous les éléments de la publicité d'un médicament doivent être conformes aux renseignements figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.*

*La publicité faite à l'égard d'un médicament : doit favoriser l'usage rationnel du médicament, en le présentant de façon objective et sans en exagérer les propriétés, et ne peut être trompeuse. »* (Article 87 DIR2001/83/CE consolidée)

**Les bonnes pratiques de pharmacovigilance** ou Good Pharmacovigilance Practices (GVP) qui sont publiées sur le site de l'EMA (European Medicine Agency) constituent un ensemble de mesures élaborées pour faciliter la surveillance des médicaments dans l'Union européenne et abordent la notion d'usage hors-AMM ou « *Off-Label Use* »

Le Module V intitulé "*Risk management systems*" dans la section "*Post-authorization off-label use*" stipule que la mise à jour des données de sécurité après la mise sur le marché d'un médicament doit inclure les informations d'usage hors-AMM comme par exemple les utilisations pédiatriques dans une classe d'âge non-autorisée (41).

D'autre part lorsque cet usage non-autorisé a des conséquences en termes de sécurité, ou bien lorsqu'une question concernant l'usage hors-AMM est soulevée par l'autorité compétente nationale, ces guidelines demandent aux titulaires d'AMM d'être capables de quantifier cette utilisation et de pouvoir décrire les méthodes de quantification utilisées.

Le Module VI intitulé "*Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*" définit le "*Off-label use*" comme une situation où le médicament est utilisé intentionnellement à des fins médicales non-conformes à l'information autorisée du produit. Ce module aborde également des aspects plus techniques (42).

En effet il est précisé que les informations portant sur des cas ne donnant pas lieu à des réactions indésirables présumées (exemple : surdosage asymptomatique, abus, usage hors-AMM, mésusage ou erreur médicamenteuse) ne nécessitent pas d'être déclarés comme cas individuels de sécurité dans les rapports ICSR (*Individual Case Safety Report*) mais doivent tout de même être recueillies par le titulaire de l'AMM afin d'être incluses dans les rapports de sécurité périodiques (PSUR). Ces informations contribuent à l'interprétation des données de sécurité et l'évaluation de la balance bénéfice-risque des médicaments. De plus si ces cas sans effet indésirable associé amènent des questions de sécurité et peuvent avoir un impact sur la balance bénéfice-risque du médicament, alors ils doivent être notifiés aux autorités compétentes nationales.

Donc, Les rapports d'usage hors-AMM sans effet indésirable associé ne doivent pas être déclarés comme des cas individuels de sécurité dans les rapports ICSR mais doivent être inclus dans les nouveaux PSUR et notifiés à l'autorité compétente nationale.

En janvier 2015 un document « **Questions & Answer on Off-Label Use** » a été publié par l'EMA en réponse aux interrogations de l'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) (43).

Ce document aborde différentes questions :

Q1 : le titulaire d'AMM doit-il collecter les cas individuels d'usage hors-AMM s'il n'y a pas d'effet indésirable associé ?

D'après l'article 23 de la Directive 2001/83/CE consolidée, le titulaire d'AMM doit communiquer à l'autorité nationale compétente toute donnée concernant une utilisation d'un médicament d'une manière non-conforme aux termes de son AMM qui pourrait entraîner la modification de l'évaluation de la balance bénéfice-risque.

Le module V du GVP stipule que la mise à jour des données de sécurité après la mise sur le marché d'un médicament doit inclure les informations d'usage hors-AMM.

Donc l'EMA répond à la première question que surveiller activement le bon usage des médicaments est approprié dans certaines circonstances.

D'autre part d'après un précédent document de l'EMA « *Questions and Answers to support the implementation of the Pharmacovigilance legislation* » datant de novembre 2012, le titulaire d'AMM se doit de mettre en place des procédures permettant de collecter et d'enregistrer les informations importantes dont font partie les informations sur l'usage hors-AMM.

Q2 : Si le titulaire d'AMM a connaissance d'usages hors-AMM sans effet indésirable, doit-il les reporter dans sa base de données de sécurité ?

Il n'y a pas d'après l'EMA, d'obligation légale d'enregistrer ce type de remontées dans la base de données de sécurité pour les rapports ICSR (*Individual Case Safety Report*). Cependant ces informations doivent toutes être collectées via un système d'enregistrement approprié pour s'assurer de leur prise en considération dans la gestion des signalements, dans les PSUR et dans les PGR.

Q3 : Est-il nécessaire de former ses équipes à la collecte de cas hors-AMM sans effet indésirable ?

D'après l'article 101 de la directive 2001/83/CE consolidée il est obligatoire de former ses équipes à la collecte de ces cas comme opération de routine du système de pharmacovigilance.

Q4 : Comment le titulaire d'AMM doit-il collecter et traiter les informations à propos d'un usage hors-AMM qui sont demandées dans les PSUR et applicables dans le cadre du Plan de Gestion de Risques ?

L'EMA répond que tant qu'il n'y a pas de confirmation ou de preuve que le médicament a effectivement été utilisé d'une manière non-autorisée par un patient (par exemple s'il s'agit d'une simple question sur l'utilisation possible de tel médicament dans telle indication) il n'y a pas d'obligation pour le titulaire d'AMM d'enregistrer cette information ni de faire un suivi de cette situation. Il n'y a donc que les cas avérés de prise d'un médicament en dehors des champs de son AMM qui doivent être enregistrés.

D'autre part, du fait de la grande proportion d'usage hors-AMM en pédiatrie et dans des maladies orphelines, l'Europe met en place des dispositifs pour **favoriser le développement de ces médicaments et pour limiter l'usage hors-AMM** :

Dans le domaine de la pédiatrie, le Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 encourage les entreprises pharmaceutiques à travailler sur les médicaments pédiatriques afin d'avoir le plus possible d'informations disponibles et faciliter leur mise sur le marché (44).

*« Le présent règlement a pour but de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique, [...] et d'améliorer les informations disponibles sur l'usage de médicaments au sein des diverses populations pédiatriques. Il convient d'atteindre ces objectifs sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population. [...] »*

Ce règlement encourage également les entreprises pharmaceutiques à développer des médicaments pédiatriques en leur accordant une prolongation de 6 mois du CCP (certificat complémentaire de protection) (45).

*« La mise en place d'un système associant obligations, récompenses et incitations s'est révélée nécessaire pour atteindre ces objectifs. [...] Dans le cas des produits pour lesquels des données pédiatriques doivent être présentées, si toutes les mesures figurant dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé sont réalisées, si le produit est autorisé dans tous les États Membres et si des données pertinentes sur les résultats des études sont incluses dans les informations relatives au produit, une récompense devrait être accordée sous la forme d'une prorogation de six mois du certificat complémentaire de protection instauré par le règlement (CEE) no 1768/92 »*

Dans le domaine des maladies orphelines, le règlement (CE) no 141/2000 du Parlement Européen et du Conseil, du 16 décembre 1999 met en place des dispositions similaires pour la période d'exclusivité commerciale du médicament. En effet la période d'exclusivité commerciale du médicament orphelin est portée à dix ans si les prescriptions concernant les données relatives à l'usage sont intégralement respectées (46).

*« Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est accordée pour un médicament orphelin [...] sans préjudice des dispositions du droit de la propriété intellectuelle ou de toute autre disposition de droit communautaire, la Communauté et les États membres s'abstiennent, pendant dix ans, eu égard à la même indication thérapeutique, d'accepter une autre demande d'autorisation de mise sur le marché, d'accorder une autorisation de mise sur le marché ou de faire droit à une demande d'extension d'une autorisation de mise sur le marché existante pour un médicament similaire. »*

Maintenant que nous avons revu le cadre réglementaire européen, nous allons analyser la question du bon usage plus précisément en Allemagne, au Royaume-Uni, en Belgique puis en Suède.

## **B. Allemagne**

### **1. Cadres juridiques concernant les soins et les médicaments en Allemagne**

Les références allemandes ne donnent pas non plus de définition uniforme du « *off-label -use* ». Le Comité fédéral allemand " *Gemeinsamer Bundesausschuss* " (G-BA) qui est l'organe de décision le plus important dans le système de santé allemand, définit l'utilisation hors-AMM comme l'administration d'un produit pharmaceutique approuvé, au-delà des indications autorisées à l'échelle nationale et européenne (47).

Il existe plusieurs textes de loi en Allemagne :

- *“Fünftes Sozialgesetzbuch »* (SGB V) Code de sécurité sociale, en vigueur depuis le 01/01/1989. Ce code porte sur l'organisation et les obligations de l'Assurance Santé Statutaire ainsi que sur les relations juridiques avec les prestataires que sont par exemple les médecins, dentistes, pharmaciens, etc (48).
- *“Arzneimittelgesetz ”* (AMG) Lois sur les Médicaments comprenant seize amendements, en vigueur depuis le 01/01/1978. Ce texte de loi régule l'administration des médicaments sur le marché allemand, leur approvisionnement suffisant et sécuritaire pour les humains et les animaux, et veille en particulier à la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments (49).
- *“Apothekengesetz ”* (ApG) Loi sur la Pharmacie. Ce texte la loi définit les tâches, les droits et les obligations juridiques des pharmacies publiques.

## 2. Encadrement des prescriptions en Allemagne

Les médecins suivent les guidelines et adhèrent aux standards universellement acceptés à propos des traitements médicamenteux. Mais, lors d'une prescription, ils ne se réfèrent pas uniquement aux médicaments autorisés dans cette indication. En effet, de par leur liberté de prescription et aptitude à choisir le traitement le mieux adapté pour leur patient, les médecins peuvent être amenés à prescrire un médicament dans une indication hors-AMM si cela correspond à un traitement standardisé à ce moment-là.

La Loi sur les Médicaments (AMG) n'interdit pas la prescription de médicaments hors de l'indication autorisée (49).

Selon la littérature les prescriptions hors-AMM sont largement retrouvées dans des domaines tels que l'oncologie, la pédiatrie, la neurologie ou la psychiatrie, cependant il n'est pas facile d'avoir une vision quantitative en Allemagne (50).

Le rapport d'analyses annuel des prescriptions médicales en Allemagne *“Arzneiverordnungsreport”* ne peut pas comporter de données sur les prescriptions hors-AMM car cela serait contradictoire avec la loi de protection des données.

C'est sur le médecin que repose l'entière responsabilité de l'utilisation d'un médicament dans une indication non autorisée. Il a l'obligation de fournir au patient les informations sur les risques potentiels et effets secondaires associés au médicament dans cette indication. En effet lorsque le médicament n'est pas utilisé dans les indications autorisées, le fabricant ne peut pas être tenu responsable de tous les effets secondaires graves. C'est donc dans leur propre intérêt que les médecins doivent documenter le fait qu'ils ont bien exposé tous les risques possibles et les effets secondaires au patient qui doit alors signer un formulaire de consentement éclairé reconnaissant qu'il a été mis au courant de la situation.

Les informations fournies doivent mentionner les aspects suivants :

- Le fait que l'AMM ne soit pas accordée dans cette indication
- les effets secondaires et les risques connus
- les effets secondaires potentiels inconnus
- la progression possible des effets secondaires
- Les avantages de l'utilisation du médicament hors-AMM par rapport à un médicament autorisé dans cette indication
- Les avantages de l'utilisation du médicament hors-AMM par rapport à l'absence de traitement
- l'absence possible de remboursement par l'Assurance Santé Statutaire (ASS)
- l'absence possible de responsabilité du fabricant

Donc, à titre exceptionnel, un médecin peut prescrire des médicaments hors des recommandations générales si le besoin médical est prouvé individuellement. Toute prescription médicale doit répondre aux exigences d'efficacité, de qualité et de sécurité et être cohérente avec l'état de l'art du progrès médical actuel. Ainsi, les patients ont le droit de se voir prescrire un traitement par leur médecin sur la base des connaissances médicales et données acquises de la science (51).

Le pharmacien d'officine allemand n'est pas tenu de vérifier que les prescriptions de médicaments correspondent aux indications de leurs AMM. Il est responsable uniquement en cas de dommages après qu'il ait recommandé un médicament sans ordonnance (OTC) hors de son AMM.

### **3. Encadrement du hors-AMM en Allemagne**

Le Ministère Fédéral de la Santé allemand "*Bundesgesundheitsministerium*" (BMG) travaille en collaboration avec le Comité Fédéral "*Gemeinsamer Bundesausschuss*" (G-BA) afin de créer des lignes directrices juridiques concernant l'utilisation hors-AMM des médicaments (47). Ces guidelines sont fondées sur des avis d'experts scientifiques sur les utilisations hors-AMM individuelles de médicaments. Pour ce faire, le BMG et G-BA confient à l'agence allemande BfArM la charge de créer ce comité d'experts. Le comité d'experts rédige un rapport d'évaluation qui est transmis sous forme de recommandation au G-BA. Cette recommandation qui constitue une obligation légale, permet alors au G-BA d'adopter une directive "*Arzneimittel-Richtlinie*" (AMR) à propos de ces indications hors-AMM et leur éventuelle inclusion dans le système santé sociale (51).

Il est important de noter que l'évaluation de ces indications par le comité d'experts ne peut avoir lieu qu'avec le consentement de l'entreprise pharmaceutique.

Membres du comité d'experts nommés pendant trois ans:

- 4 à 8 experts médicaux sur le sujet dont il est question
- 1 biostatisticien /biométricien
- 2 représentants du service médical impliqué de l'Assurance Santé Statutaire (ASS)
- membres sans droit de vote : un représentant par groupe de soutien et un représentant de l'industrie pharmaceutique

Il existe actuellement trois groupes d'experts spécialisés dans les domaines suivants :

- oncologie, neurologie
- psychiatrie
- médecine interne (infectiologie, cardiologie, diabétologie, pneumologie)

Suite au rapport d'évaluation du comité d'experts, le G -BA émet la directive dénommée « *Arzneimittel-Richtlinie* " (AMR) qui est mise à jour régulièrement. Cette directive informe sur l'efficacité des médicaments dans une indication pour justifier leur prescription dans le cadre d'un contrat de soin médical. Son but est de réguler les prescriptions des médecins pour offrir des soins appropriés et efficaces aux assurés.

La directive AMR (51) est composée de 2 parties :

#### **a) *Partie Générale de la directive AMR***

Une première Partie Générale comportant plusieurs sections (notamment la base juridique des droits des assurés, les règles générales relatives à un approvisionnement approprié et efficace de médicaments et les exigences pour documenter les décisions thérapeutiques).

Cette partie générale comporte (au paragraphe 30, de la section K) les quatre prérequis obligatoires pour qu'un médicament puisse être prescrit dans une indication hors-AMM et pour que l'assurance maladie en couvre les frais :

- ➔ Le comité d'experts doit émettre, au regard des données actuelles de la science, une recommandation positive sur l'utilisation du médicament dans d'autres indications que celles déjà autorisées, puis le G -BA doit adopter cette recommandation dans l'annexe VI de la partie Spécifique de la directive AMR.
- ➔ Le médecin prescripteur responsable doit tenir compte des données de sécurité sur l'utilisation du médicament positivement évaluée dans une indication non-approuvée.

- Le médecin prescripteur responsable doit notifier les effets secondaires indésirables en précisant que l'indication est hors-AMM.
  
- Un rapport avec toute la documentation est parfois nécessaire

### *b) Partie Spécifique de la directive AMR*

Et une seconde Partie Spécifique, contenant plusieurs annexes dont l'Annexe VI sur l'autorisation de prescription de médicaments dans des indications hors-AMM. Cette annexe VI se base sur les conclusions du rapport d'évaluation du comité d'experts désigné par le BfArM. La partie A de cette annexe liste les médicaments autorisés, et la partie B ceux non-autorisés à l'issue de l'évaluation par le comité d'experts.

### *c) Partie A de l'Annexe VI*

Liste des médicaments autorisés à être prescrits dans une indication hors-AMM.

Il y a actuellement 22 inscriptions dans la partie A.

Exemple de médicaments inscrits dans cette liste A :

- médicaments contenant du carboplatine en association dans le cancer du poumon non-à-petites-cellules
- Acide valproïque en prophylaxie pour la migraine chez l'adulte
- Vérapamil en prophylaxie pour l'algie vasculaire de la face
- Etoposide en association dans le traitement des sarcomes d'Ewing
- Amikacine dans le traitement de la tuberculose
- Gabapentine contre la paralysie spasmodique chez les patients atteints de sclérose en plaques

### *d) Partie B de l'annexe IV*

Liste des médicaments non-approuvés dans une indication hors-AMM par le comité d'experts. Ce sont par exemple les médicaments dont l'efficacité n'est pas confirmée par le niveau des connaissances actuelles de la science après évaluation par le comité d'experts ou bien les médicaments pour lesquels la nécessité n'a pas été établie. Il y a actuellement 14 inscriptions dans la partie B.

#### 4. Remboursement des prescriptions Hors-AMM en Allemagne

Pour le remboursement des frais de santé en Allemagne, il existe une Assurance Santé Statutaire (ASS) « *Gesetzliche Krankenversicherung* » et différentes Assurances Santé privées. Les allemands peuvent ainsi choisir d'être assuré entièrement dans le privé ou bien d'être partiellement assurés en privé et par l'ASS (52).

Dans le cadre de l'ASS, conformément au SGB V, les assurés ont droit à une contribution médicale si celle-ci est nécessaire pour diagnostiquer une maladie, guérir cette maladie, prévenir son aggravation ou soulager ses symptômes. En outre, les assurés ont le droit à un approvisionnement suffisant en médicaments de pharmacie.

Il y a des différences concernant les règles de remboursement des prescriptions hors-AMM entre les deux systèmes d'assurance. D'un côté l'ASS rembourse les prescriptions hors-AMM uniquement si la prescription répond légalement à plusieurs aspects justifiant de l'utilisation du médicament dans une indication non-approuvée. Elle couvre favorablement les médicaments peu chers, mais les médicaments innovants plus coûteux sont également de plus en plus remboursés par l'Assurance Sociale Santé.

D'un autre côté les assurances privées remboursent systématiquement les coûts de traitements hors-AMM. Ainsi des différences considérables existent en Allemagne concernant le remboursement des prescriptions hors-AMM.

##### *a) Remboursement des médicaments utilisés dans des indications hors-AMM par l'Assurance Santé Statutaire (ASS)*

Pour l'Assurance Sociale Santé allemande, les actes du "*Fünftes Sozialgesetzbuch*" (48) résument les conditions de remboursement du hors-AMM :

- Services de l'Assurance Santé Statutaire (paragraphe 2, 1a) : Les assurés souffrant d'une maladie (potentiellement) mortelle pour laquelle il n'existe pas de thérapie autorisée disponible, peuvent prétendre à une autre option de traitement si ce traitement offre une chance de guérison ou un impact positif notable sur la progression de la maladie. L'ASS publie alors une déclaration d'absorption des coûts avant l'initiation de ce traitement hors-AMM.
- Données d'efficacité (paragraphe 12, 1) : Les services remboursés aux assurés doivent être suffisants, appropriés et rentables et ne peuvent pas dépasser le degré de nécessité.
- Médicament et dispositifs médicaux (paragraphe 92 section 1) : Un médecin peut prescrire dans des circonstances exceptionnelles et par le biais d'une directive, des médicaments hors de la prise en charge médicale.

- Usage hors-AMM des médicaments (paragraphe 35c, 1) : Le Comité Fédéral allemand (G-BA) convoque un comité d'experts de l'Agence fédérale allemande ( BfArM ) pour évaluer l'état actuel des connaissances scientifiques sur l'utilisation de médicaments hors-AMM.
- Evaluation des possibilités de traitement (paragraphe 135, 1) : Les nouvelles indications et possibilités de traitement ne sont autorisées à être remboursées par la ASS que si le G-BA a donné un avis reconnaissant le bénéfice thérapeutique, la nécessité médicale et l'efficacité économique de ce traitement basé sur l'état actuel des connaissances scientifiques.

La Cour Sociale fédérale "*Bundessozialgericht*" (BSG) a défini les critères qui doivent être remplis afin de recevoir le remboursement par l'ASS pour les médicaments prescrits hors-AMM approuvés par le comité d'experts du BfArM qui sont inscrits dans la liste A de l'Annexe VI de la Directive AMR dans la partie II Spécifique. (Tribunal du 19 Mars 2002 : B 1 KR 37/00 R) (51).

Ces critères obligatoires, définis et spécifiés sont :

-La nécessité d'un traitement dans une maladie grave, c'est-à-dire une maladie qui met la vie en danger ou qui affecte fortement la qualité de vie sur le long terme (par exemple la sclérose en plaque, syndrome des jambes sans-repos, douleur chronique chez les patients paraplégiques ...)

-Aucun autre traitement n'est disponible dans cette maladie

-Une chance de réussite de traitement (curatif ou palliatif) a été démontrée :

- si des résultats d'essai clinique permettent d'attendre l'approbation de l'indication prochainement
- si l'extension d'approbation est déjà soumise aux autorités
- si le bénéfice ou l'efficacité clinique est prouvé par une étude clinique phase III publiée et contrôlée.
- Si de nouvelles connaissances scientifiques viennent d'être publiées après la procédure d'approbation, qu'elles apportent des résultats scientifiques fiables sur la qualité et l'efficacité du médicament dans cette nouvelle indication et qu'un large consensus l'emporte dans le comité d'experts.

Comme les critères définis par la Cour Sociale fédérale (BSG) sont considérables, certaines exceptions ont été définies par la Cour Constitutionnelle Fédérale « Bundesverfassungsgericht » (BVerfG) permettant aux médicaments prescrits hors-AMM non-approuvés par le comité d'experts du BfArM qui sont inscrits dans la liste B de l'Annexe VI de la Directive AMR dans la partie II Spécifique d'être également prescrits hors-AMM et couverts par l'assurance ASS (53) :

- Les maladies orphelines : Les maladies, qui ne peuvent pas être systématiquement étudiées ou traitées en raison de leur rareté, ne peuvent être régulées par le G –BA (Verdict de la Cour Sociale Fédérale BSG du 19 Octobre 2004: " *Visudyne* ")
- Les maladies aiguës mortelles : Les maladies qui entraînent le décès dans un court laps de temps, ou une perte fonctionnelle non- compensée d'un organe sensoriel majeur ou d'une fonction physiologique du corps (par exemple la perte de la vue). Ceux sont des maladies pour lesquelles aucune autre option de traitement n'existe et pour lesquelles il existe des preuves circonstancielles d'une chance de guérison ou d'une évolution positive de la progression de la maladie (Verdict de la Cour Constitutionnelle Fédérale BVerfG du 6 Décembre 2005: " *Nikolaus-Urteil* ")

La maladie doit remplir ces critères pour que l'assurance ASS couvre les frais du traitement dans cette indication. Le seul terme discutable dans les critères précédents est celui de : «maladie aigüe mortelle " qui n'a pas été explicitement défini. Les médecins peuvent rencontrer des difficultés de classification d'une maladie comme une maladie mortelle.

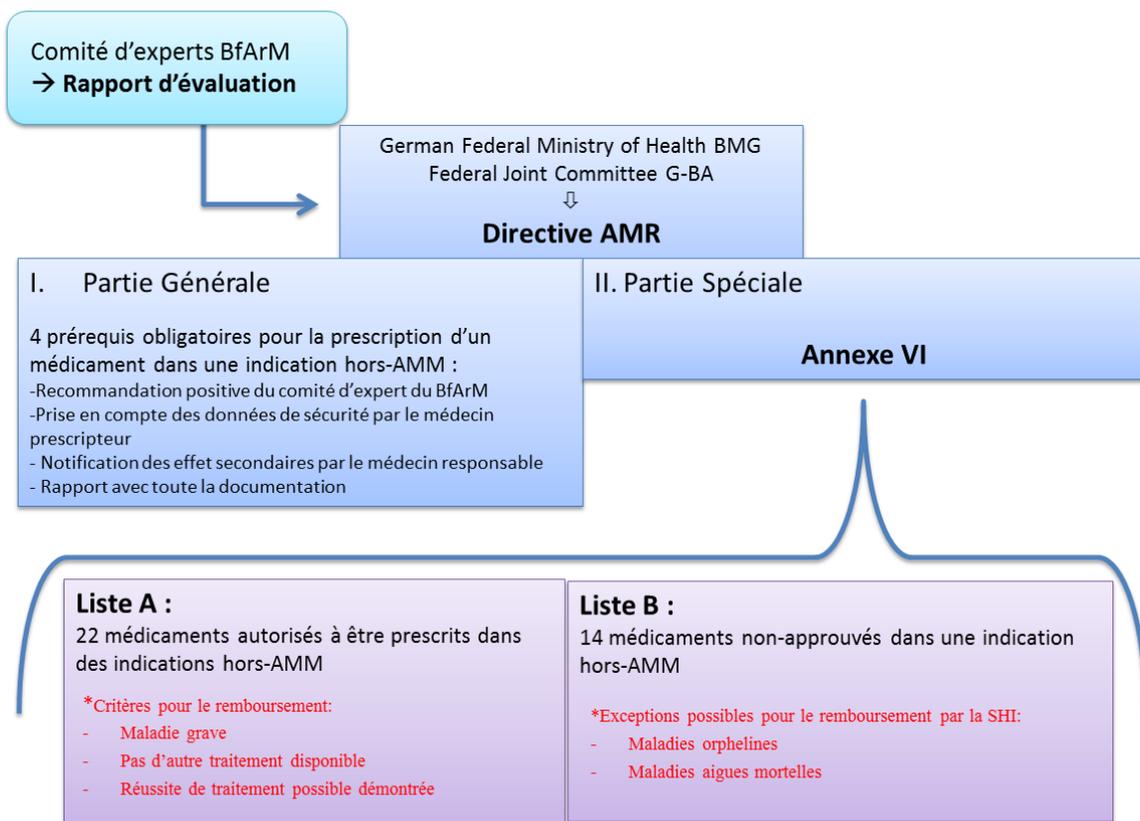


Figure 5 : Encadrement des prescriptions hors-AMM en Allemagne et de la prise en charge par l'Assurance de Santé statutaire en Allemagne en 2016

En conclusion, quels sont les cas où l'assurance ASS rembourse les frais de traitement ?

- Les maladies graves pour lesquelles il n'existe pas de thérapie disponible et qui offrent une chance raisonnable d'efficacité du traitement (curatif ou palliatif) lors de son utilisation hors-AMM. (Par exemple quand l'approbation pour une extension d'indication est déjà demandée et les données publiées sur l'utilisation hors-AMM bien établies).
- Les maladies mortelles ou qui mettent la vie en danger, pour lesquelles il existe une preuve circonstancielle réaliste d'évolution positive de la maladie, si aucun autre traitement n'est disponible ou suffisant.
- Les maladies inexplorées pour lesquelles l'utilisation hors-AMM d'un traitement a été étudiée dans des publications universitaires et que l'entreprise pharmaceutique donne son approbation.
- Les maladies orphelines (prévalence  $<5 / 10000$ , ne permettant pas toujours de résultats significatifs) avec suffisamment de preuves d'un effet bénéfique plausible supérieur aux risques potentiels.
- Le médicament est listé dans l'annexe VI de la directive AMR et doit être prescrit dans le cadre spécifié.
- L'utilisation hors-AMM d'un médicament doit être étudiée dans une étude clinique validée par le Comité fédéral G-BA conformément au Code de sécurité sociale (SGB V).

Médicament	Indication autorisée du médicament	Indication hors-AMM du médicament autorisée pour prescription : Directive AMR, Annexe VI
<b>FOSAMAX®</b> <b>Acide alendronique</b>	ostéoporose chez les femmes ménopausées pour réduire le risque de fractures	Cancer du sein: pour prévenir les métastases osseuses
<b>REMICADE®</b> <b>Infliximab</b>	polyarthrite rhumatoïde maladie de Crohn, colite ulcéreuse, spondylarthrite ankylosante arthrite psoriasique, psoriasis	uvéite rhumatismale (effet secondaire de l'arthrite juvénile idiopathique)
<b>REMERGIL®</b> (NORSET®) <b>Mirtazapine</b>	troubles dépressifs (épisodes de dépression majeure) chez les adultes	Hyperémèse gravidique
<b>SINGULAIR®</b> <b>Montelukast</b>	-Prévention des crises d'asthme dans le traitement à long terme chez les adultes et les enfants âgés de 12 mois et plus. -Prévention de l'asthme d'effort chez les personnes de 6 ans et plus. -Aider à contrôler les symptômes de la rhinite allergique (éternuements, nez bouché, écoulement nasal, démangeaisons du nez) - allergies d'extérieur (rhinite allergique saisonnière) chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus, et allergies d'intérieur (rhinite allergique perannuelle ) chez les adultes et les enfants âgés de 6 mois et plus .	Traitement de la contracture capsulaire après la chirurgie d'augmentation mammaire

Tableau 3 : Exemples d'indications hors-AMM autorisées en Allemagne pour des produits MSD en 2016

## 5. Surveillance des usages non-conformes en Allemagne

Les cas d'utilisation hors-AMM sont traités, enregistrés et notifiés selon les mêmes procédures que pour les cas de pharmacovigilance. Il n'y a pas de procédure qui soit spécifique aux cas de hors-bon-usage en Allemagne. De plus, les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas le devoir de mettre en place des mesures d'information sur le bon usage à l'attention des professionnels de santé ou des mesures tendant à limiter l'usage hors-AMM du fait de la liberté de prescription des médecins qui sont en droit de choisir de prescrire dans une indication de l'AMM ou non.

Le département de pharmacovigilance de MSD en Allemagne collecte toutes les informations disponibles concernant l'utilisation hors-AMM des produits MSD.

Les départements Medical Affairs et Marketing traitent le matériel promotionnel et contrôlent les informations contenues par exemple à l'occasion du lancement d'un nouveau médicament. En effet toute publicité de médicament dans des indications non-approuvées est strictement interdite.

Les informations scientifiques et les échanges scientifiques actifs sont cependant autorisés dans la mesure où il n'y a pas de promotion des produits. De plus il faut prendre en considération le fait que les médecins ont besoin de l'information la plus récente y compris sur le hors-AMM, pour pouvoir prescrire le meilleur traitement possible à leurs patients. Ainsi leurs questions concernant l'utilisation hors-AMM nécessitent une réponse objective par les conseillers médicaux où le statut non-approuvé de l'indication doit être souligné par l'utilisation d'un avertissement spécifique. Voici en Fig.6 un modèle d'avertissement spécifique :

“We have to stress that [ACTIVE AGENT] is not approved for the treatment of [OFF LABEL INDICATION] in Germany. Only the approval status described in the current product information is decisive. [ACTIVE AGENT] can only be prescribed in the course of an individual treatment attempt by the physician. The responsible physician has to meet the increased requirements on informing the patients and his/her liability consequences.”

Figure 6 : Modèle d'avertissement du statut non-approuvé d'une indication en Allemagne en 2016

Donc, en Allemagne, il est possible de transmettre de l'information aux professionnels de santé à propos d'usage hors-AMM mais il est nécessaire de souligner le statut non-autorisé.

## C. Royaume Uni

### 1. Système de santé britannique

Selon le système de santé britannique, toute personne résidente y est prise en charge par le « *National Health Service* » (NHS). Le NHS est financé à plus de 80 % par l'impôt et son montant est arrêté chaque année par le Parlement. Les patients participent aux dépenses de médicaments en acquittant un ticket modérateur forfaitaire par médicament prescrit d'environ 7 livres. Cependant les exemptions sont très nombreuses (enfants de moins de 16 ans, étudiants...)

donc un grand nombre de prescriptions sont délivrées gratuitement. Les médicaments délivrés en cas d'hospitalisation sont également exemptés de toute participation financière par le patient, ils sont délivrés gratuitement par la pharmacie de l'hôpital.

D'un autre côté le secteur privé est un circuit complètement indépendant du NHS avec des assurances privées ayant leur réseau de médecins, de cliniques privées et de spécialistes. Ce circuit beaucoup plus cher, présente la même qualité de soins mais permet d'avoir par exemple des rendez-vous plus rapidement et plus de confort.

La procédure d'AMM d'un médicament par l'agence anglaise « *Medicine and Healthcare Product Regulatory Agency* » MHPRA est relativement rapide (trois mois).

L'agence anglaise répartit les produits en trois catégories:

- les médicaments distribués seulement sur prescription en pharmacie : « *prescription only medicines* » → POM,
- les médicaments disponibles uniquement en pharmacie mais qui ne nécessitent pas une prescription : « *pharmacy only medicines* » → P
- les produits qui peuvent être vendus dans le circuit ordinaire de distribution : « *general sales list medicines* » → GSL.

La moitié seulement des produits sont vendus en pharmacie.

## **2. Encadrement des prescriptions au Royaume Uni**

Depuis 2006, pharmaciens et infirmières spécialement formées ont le droit de prescrire dans l'objectif de faciliter l'accès aux soins et de diminuer la pression sur les médecins généralistes.

Les pharmaciens peuvent prescrire tous médicaments entrant dans le champ de leur compétence, y compris certains médicaments contrôlés (morphine, pethidine, methadone) sauf la diamorphine, la cocaïne et la dipipanone pour le traitement de la toxicomanie (55).

## **3. Prix des médicaments et remboursement au Royaume-Uni**

Au Royaume-Uni, les industriels bénéficient de la liberté de fixation des prix des nouveaux médicaments, cette liberté étant encadrée par un contrôle des profits et par une négociation globale sur les prix ayant lieu tous les cinq ans entre le groupe « *Association of the British Pharmaceutical Industry* » (ABPI) qui représente l'industrie pharmaceutique et le ministère de la Santé (UK Health Department) dans le cadre du Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS) (54).

La décision de prise en charge financière par le NHS revient au secrétaire d'État à la Santé qui s'appuie sur des consultations menées auprès de différents acteurs : Le « *National Institute for Health and Clinical Excellence* » (NICE) (institut indépendant d'évaluation économique) mais aussi les syndicats de l'industrie pharmaceutique, les entreprises pharmaceutiques intéressées, des associations de médecins et de pharmaciens, des organisations de patients...

Le secrétariat à la Santé dresse deux listes de produits pharmaceutiques conditionnées par l'évaluation coût-efficacité:

-une liste négative « *Black List* » pour les médicaments non financés par le NHS

-une liste restrictive « *Grey List* » pour les médicaments qui ne peuvent être prescrits que pour des indications et des catégories d'individus précises.

Depuis 2002, le gouvernement est obligé d'accepter la prise en charge par le NHS des médicaments et traitements recommandés par le NICE.

Les Clinical Commissioning groups (CCGs) établissent ensuite leurs propres listes de prise en charge. Ces listes peuvent être plus limitatives que celles établies au niveau central mais peuvent aussi accepter la prise en charge d'un médicament même après un avis négatif du NICE dans leur ressort géographique en puisant sur leurs ressources propres.

#### **4. Usages hors-AMM au Royaume-Uni**

Au Royaume-Uni comme dans les autres pays de l'Union Européenne, des dispositions interdisant la promotion hors-bon usage sont incorporées dans la législation nationale. Il faut cependant garder à l'esprit que la prescription hors AMM est laissée à la responsabilité du médecin. L'agence anglaise MHRA est responsable de l'application des règles de commercialisation des médicaments au Royaume-Uni et celle-ci ne recommande pas l'usage des médicaments en dehors des indications de leur AMM, sauf dans quelques cas particulier :

- Si un médicament autorisé au Royaume-Uni permet de soigner un patient avec un besoin clinique précis dans une indication différente des indications autorisées de ce médicament, alors ce médicament doit être utilisé plutôt qu'un médicament non-autorisé au Royaume-Unis.

- Si aucun médicament autorisé au Royaume-Uni ne permet de répondre au besoin du patient, alors on va considérer un médicament importé (autorisé dans son pays d'origine).

- En dernier recours, si aucune de ces options ne suffisent, alors un produit sans autorisation peut être considéré.

Ainsi, il existe des « *specials* » qui sont des médicaments sans autorisation prescrits pour un patient dont la situation clinique nécessite un médicament avec une formulation très spécifique qu'on ne retrouve pas parmi les médicaments

autorisés. Ces « *specials* » représentent environ 1% de toutes les prescriptions au Royaume-Uni et plus de 75000 formulations différentes (56) (57).

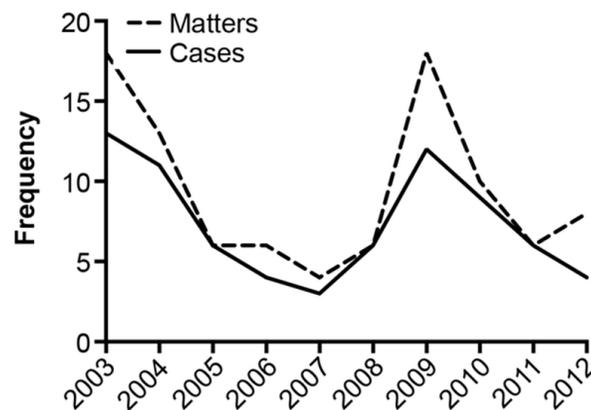
Bien que certaines prescriptions hors-AMM soient incontournables et fondées sur des preuves scientifiques suffisantes, une quantité importante d'utilisations hors-AMM se font sans preuves scientifiques pour les justifier et peuvent être la cause de préjudices graves pour le patient. De ce fait, la MHRA délègue une partie de ses responsabilités aux groupes industriels pour la surveillance du bon usage des médicaments. Ainsi le groupe « Association of the British Pharmaceutical Industry » (ABPI) a établi en 1993 un code : « *Prescription Medicines Code of Practice Authority* » (PMCPA) comme référence réglementaire pour la mise sur le marché des médicaments à prescription.

On remarque donc que d'un côté la loi et le code ABPI interdisent tout deux la promotion de médicaments en dehors des indications de leur AMM, mais d'un autre côté les prescriptions hors-AMM sont généralisées dans des secteurs tels que l'oncologie, la psychiatrie, la pédiatrie et les soins palliatifs.

## 5. Etude analysant la jurisprudence de la promotion hors-AMM de médicaments au Royaume-Uni

Cette étude par Andreas Vilhelmsson, Courtney Davis et Shai Mulinari, établit un rapport de 74 décisions de justice qui ont été prises entre 2003 et 2012 à propos de promotions de médicament hors-AMM, en référence au code PMCPA au Royaume-Uni (58).

Off-label promotion rulings in the UK 2003–2012: Cases and matters in breach.



Vilhelmsson A, Davis C, Mulinari S (2016) Pharmaceutical Industry Off-label Promotion and Self-regulation: A Document Analysis of Off-label Promotion Rulings by the United Kingdom Prescription Medicines Code of Practice Authority 2003–2012. *PLoS Med* 13(1): e1001945. doi:10.1371/journal.pmed.1001945  
<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=info:doi/10.1371/journal.pmed.1001945>



Figure 7 : Décisions de justice prises à propos de promotion hors-AMM de médicament entre 2003 et 2012 au Royaume

Uni

Cette étude (58) qui a mis en évidence différents éléments montre notamment que la promotion illégale de médicament en dehors de leur AMM au Royaume-Uni est assez fréquente. En effet, sur les 74 cas étudiés dans cette étude :

- 43 entreprises ont été jugées en infraction au moins une fois,
- 19 de ces entreprises ont été statuées en violation plusieurs fois au cours de la période considérée,
- 10 de ces entreprises ont été jugées en violation plus de trois fois.

D'autre part cette étude a mis en évidence que certaines classes thérapeutiques sont plus impliquées. En effet parmi les 65 médicaments impliqués dans les cas étudiés, les classes les plus représentées étaient les médicaments contre le diabète, puis les médicaments contre l'obstruction des voies respiratoires.

Enfin, cette étude a permis de mettre en évidence que 3 stratégies majeures de hors-bon-usage illégal se démarquent:

- Promotion des médicaments pour des indications non-approuvées (50 % des cas étudiés)
- Promotion des médicaments pour les maladies non-ciblées (39% des cas étudiés)
- Promotion des médicaments pour des dosages et plan de prise non-approuvés (38 % des cas étudiés)

Voici quelques-uns des exemples de l'étude :

**Ex.1** : en Mai 2005, SERONO, titulaire du médicament REBIF®, a envoyé des directives cliniques aux investigateurs d'essais cliniques pour un nouveau médicament concurrent dans la sclérose en plaques, avec une cover letter signée, en les encourageant à passer tous les patients atteints de sclérose en plaques vers leur médicament REBIF®. Cependant REBIF® est indiqué dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes. Cela a été considéré comme une question particulièrement grave avec un marketing agressif au mépris du Code PMCPA (58).

**Ex.2** : En février 2011, BAYER a fait la promotion de YASMIN® avec des slogans tels que : "*Yasmin. It's for more women than you might imagine*" ou "*Contraception and more*" avec le logo du produit suivi d'un paragraphe énumérant que Yasmin avait démontré un effet bénéfique par rapport à la ligne de base sur l'acné, la rétention d'eau, l'hirsutisme et les symptômes prémenstruels. Hors ces caractéristiques ne sont pas dans l'indication autorisée, mais à l'inverse elles sont inclus dans les effets indésirables éventuels du RCP (58).

**Ex.3** : En aout 2011, CHIESI a organisé un symposium adressé aux professionnels de santé britanniques à l’occasion duquel INNOVAIR® était promu dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) alors que ce médicament n’était autorisé au Royaume Uni que dans l’asthme chronique (58).

**Ex.4** : En mai 2012, LILLY et DAIICHI-SANKYO ont commercialisés EFIENT® avec du matériel promotionnel favorisant l'utilisation du traitement au-delà de la durée maximale autorisée. En effet le RCP mentionne *“Treatment of up to 12 months is recommended, unless the discontinuation of EFIENT® is clinically indicated . . .”* alors que le document promotionnel mentionnait une utilisation pendant 15 mois (58).

Ainsi cette étude soulève des questions concernant les différentes dispositions réglementaires au Royaume-Unis, et évoque la possibilité de renforcer le système d'autoréglementation anglais compte-tenu du nombre d’entreprises ayant à plusieurs reprises violé le Code ABPI en promouvant des médicaments au-delà des indications autorisées. Selon les auteurs, dissuader les entreprises pharmaceutiques de promouvoir leur médicament hors-AMM ne peut fonctionner que par une menace crédible de détection. Cela impliquerait donc une surveillance règlementaire efficace avec les moyens d’investigation nécessaires. Par exemple une faiblesse majeure du système anglais est selon les auteurs que ni le PMCPA ni la MHRA ne contrôle régulièrement le matériel promotionnel. A l’inverse, aux Etats-Unis l’agence américaine FDA a identifié 31 cas de promotion hors bon usage entre 2003 et 2008, via ce contrôle du matériel promotionnel, soit 74 % du total des cas de hors bon usage administrés par la FDA (58).

## D. Belgique

### 1. Système de santé Belge

Le Service Public Fédéral (SPF) belge dans sa division Santé Publique est chargé de la politique en matière de santé publique et soins de santé. L’Institut National d’Assurances Maladie-Invalidité (INAMI), sécurité sociale belge, gère l'assurance obligatoire en matière de soins de santé et le remboursement des frais médicaux. Dans ce système obligatoire les salariés, les indépendants et les fonctionnaires participent de manière solidaire au financement des soins de santé (59).

La Belgique est une monarchie constitutionnelle fédérale à régime parlementaire. Des arrêtés royaux signés par le roi, ainsi que par les ministres ou secrétaires d’état mettent en œuvre les lois et décrets belges, notamment à propos de la santé et des médicaments. Ainsi, les conditions d’utilisation des médicaments sont détaillées dans l’Arrêté Royal du 25 avril 2014, modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 (59).

Depuis 2007 l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé AFMPS (ex Direction Générale Médicaments du SPF Santé publique) est l'autorité compétente en Belgique en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments et des produits de santé. Afin de favoriser le bon usage des médicaments l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) met à disposition la banque de données des médicaments qui sont autorisés en Belgique (que ce soit au niveau national ou par la Commission européenne) intitulé « Répertoire commenté des médicaments ». Les médicaments disponibles en Belgique y sont répertoriés en 20 chapitres en fonction de leur classe thérapeutique. Pour chaque médicament un commentaire est mentionné à propos de son positionnement au sein de la classe thérapeutique, ainsi que son prix et ses conditions de remboursement (61).

## 2. Programme d'usage compassionnel

Il existe en Belgique une possibilité d' « *Early Temporary Access* » qui est le même concept que les « Autorisations Temporaires d'Utilisation » en France. Il s'agit d'un programme d'usage compassionnel dont le cadre est défini dans les articles 106 et 109 de l'arrêté royal du 25 avril 2014 : « *Le ministre ou son délégué peut, sur l'avis favorable d'un comité d'éthique et sur l'avis favorable de la commission pour les médicaments à usage humain, mettre sur pied un programme relatif à la mise à disposition de médicaments en vue d'un usage compassionnel* » (59).

Un tel programme peut être établi d'office par le ministre soit suite à la requête d'un demandeur (Laboratoire demandeur d'une AMM selon une procédure communautaire ou centralisée, fabricant ou promoteur). Ce programme prévoit entre autre les conditions d'utilisation du médicament et l'indication pour laquelle il sera mis à disposition.

Le demandeur d'un programme compassionnel (ou bien l'INAMI en cas de mise sur pieds d'office) est responsable de son exécution, de désigner un médecin qui soit responsable des demandes d'inclusion ainsi que de tenir un registre central des patients inclus et des suspicions d'effets indésirables graves. Les données de ce registre central sont contrôlées par l'AFMPS et permettent entre autre la traçabilité des médicaments (62).

Les patients sont inclus dans un programme d'usage compassionnel après demande écrite de leur médecin au médecin responsable du programme. Cette demande écrite doit mentionner différentes choses :

- une motivation adéquate,
- les éléments établissant que les conditions d'autorisation du programme sont remplies,
- la déclaration du médecin stipulant qu'il est personnellement responsable de l'utilisation d'un médicament non-autorisé ou d'une indication non-autorisée d'un médicament autorisé,
- le consentement éclairé du patient.

Si l'avis du médecin responsable est positif alors le patient peut être inclus dans le programme d'usage compassionnel et le médicament sera mis gratuitement à la disposition du patient (62).

### **3. Recommandation de l'Agence Belge AFMPS concernant les cas à signaler :**

L'agence Belge AFMPS demande de signaler les cas de hors-bon-usage uniquement s'ils impliquent un évènement indésirable. Les professionnels de santé peuvent informer l'AFMPS via le système en ligne ou la version papier de la « fiche jaune » de toute suspicion d'effet indésirable survenu suite à la prise d'un médicament auquel ils sont confrontés dans leur pratique professionnelle (63). C'est le « *Belgian Centre for Pharmacovigilance* » BCPH qui traite les rapports concernant les effets indésirables des médicaments, qu'ils soient sous forme de compilations ou des données individuels émanant de la collaboration des professionnels de santé, des titulaires d'AMM et des centres de recherche menant les études cliniques.

Pour leur part, les titulaires d'AMM ont le devoir d'une part de signaler tout effet indésirable grave (entraînant une hospitalisation, une incapacité, une complication ou bien la mort) au BCPH et au système EudraVigilance européen dans les 15 jours, et d'autre part de soumettre régulièrement les rapports périodiques de sécurité PSUR au BCPH.

Ces PSUR doivent comporter tous les cas d'utilisation hors-AMM pour l'interprétation des données de sécurité et pour l'évaluation de la balance bénéfices/risques du médicament (63).

Après évaluation de la balance bénéfices-risques d'un médicament, l'AFMPS peut si nécessaire prendre des mesures comme par exemple demander au titulaire de l'AMM de modifier l'information du RCP et de la notice destinée au patient, ou même de suspendre / retirer l'AMM d'un médicament après décision du Ministre de la Santé publique.

De plus en cas de problème de pharmacovigilance, les professionnels de santé doivent être informés par le biais d'un communiqué de presse ou d'une circulaire et il peut être demandé aux titulaires d'AMM d'envoyer une « *Direct Healthcare Professional Communication* » aux professionnels de la santé concernés (63).

### **4. Promotion des médicaments en Belgique**

Seuls les médicaments à usage humain ayant une AMM valable en Belgique peuvent faire l'objet d'une publicité.

Cette publicité est alors soumise d'une part à la réglementation générale et également à une législation spécifique dont l'objectif est une utilisation rationnelle des médicaments.

Ainsi la réglementation belge sur la publicité pour les médicaments à usage humain repose sur :

- la directive 2001/83/CE consolidée du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 (version consolidée du 16/11/2012),

- la loi du 25 mars 1964 modifiée sur les médicaments (dernière mise à jour en décembre 2015) rendue applicable aux dispositifs médicaux et aux accessoires par la loi du 27 avril 2005 sur la maîtrise du budget des soins de santé,

- l'arrêté royal du 7 avril 1995 modifié (dernière mise à jour en juin 2013), relatif à l'information et à la publicité concernant les médicaments à usage humain.

La réglementation est constituée de dispositions communes et de dispositions spécifiques à la publicité auprès du grand public ou auprès des professionnels de la santé.

Un point-contact de l'AFMPS (Direction générale Inspection) reçoit et centralise des informations concernant des faits susceptibles de constituer des infractions aux dispositions relatives à la lutte contre les excès de la promotion des médicaments.

#### ***a) Dispositions communes à toute publicité à propos de médicaments :***

La publicité doit être conforme aux données approuvées de l'AMM du médicament, elle doit favoriser le bon usage de celui-ci en le présentant objectivement sans en exagérer les propriétés ni être trompeuse (40) (64).

Toutes les publicités doivent comporter des mentions obligatoires indispensables à ce bon usage du médicament qui doivent être bien lisibles. D'autres parts certains moyens de diffusion ne sont pas autorisés pour les publicités de médicament :

- les panneaux sur la voie publique (sauf pour les médicaments à base de nicotine contre la dépendance tabagique),
- le téléphone, le publipostage, les courriers électroniques,
- les publications destinées aux enfants,
- les objets de toute nature destinés à être utilisés à d'autres fins que celles de communiquer de l'information (64).

#### ***b) Dispositions spécifiques à la publicité auprès du grand public :***

Seuls les médicaments qui ne sont pas soumis à ordonnance peuvent faire l'objet de publicité auprès du grand public. Une telle publicité est également contrôlée préalablement à sa diffusion. Si elle est diffusée à la radio ou à la télévision, une publicité doit préalablement obtenir un visa du Ministre de la Santé publique sur avis de la Commission de contrôle de la publicité des médicaments. Si elle est diffusée via d'autres media elle doit faire l'objet d'une notification auprès de l'AFMPS au moins 30 jours avant sa diffusion (64).

### **c) Dispositions spécifiques à la publicité auprès des professionnels de la santé :**

Toute publicité auprès des médecins, pharmaciens ou dentistes doit être conforme au RCP et aux éléments du dossier acceptés lors de l'autorisation de mise sur le marché. Les publicités écrites doivent comporter sur au moins la moitié de leur surface des informations scientifiques extraites du RCP (64).

## **5. Procédures MSD en Belgique:**

Chez MSD en Belgique, la notification de cas d'usage hors-AMM est centralisée au niveau du département de pharmacovigilance, puis les cas importants sont discutés lors du Médical Council avec tous les départements médicaux. D'autre part, il est important de noter que les cas de hors-bon-usage en plus d'être inclus dans les PSUR, sont également signalés et reportés dans la base de données de sécurité globale de Merck dans le monde.

## **E. Suède**

### **1. Système de santé Suédois**

L'Etat Suédois via le Ministère de la Santé et des Affaires Sociales est responsable de la politique de santé en général. Il existe 8 organismes gouvernementaux directement impliqués dans le domaine des soins et de la santé publique :

- la Commission nationale de la santé et de l'aide sociale
- la Commission de responsabilité médicale « *Hälso- och Sjukvårdens Ansvarsnämnd* » HSAN
- le Conseil suédois pour l'évaluation des technologies des soins de santé
- l'Agence suédoise « *Medical Products Agency* » MPA
- L'Agence des soins dentaires et pharmaceutiques « *Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket* » TLV
- l'Agence suédoise d'analyse de la Santé et des Soins
- l'Agence d'assurance sociale suédoise

- l'Institut national de santé publique responsable du suivi et de l'évaluation de la politique nationale de santé publique.

D'autre part, il y a 17 conseils départementaux et 4 organismes régionaux qui sont responsables du financement et de la prestation des soins à leurs populations. Il y a également 290 municipalités qui sont tenues de répondre aux besoins de soins (et de logement) des personnes âgées et handicapées.

En Suède les soins de santé sont en grande partie (environ 80 %) financés par l'impôt. En effet les conseils départementaux et les municipalités prélèvent des impôts proportionnellement à la population pour couvrir les services de soin. Des établissements de santé privés et publics cohabitent mais ils sont tous au moins partiellement financés par l'État (65).

## **2. Encadrement des prescriptions en Suède**

En Suède, les médecins ont la possibilité de prescrire des médicaments en dehors de leur AMM. Il y a même certains exemples où l'Agence suédoise des Produits Médicaux (MPA) recommande dans ses guidelines l'utilisation de médicaments dans des indications hors-AMM. Dans le cas de telles recommandations officielles, les médecins sont autorisés à prescrire dans les indications hors-AMM. Cependant les industriels ne sont pas autorisés à mettre sur le marché le médicament dans ces indications.

## **3. Remboursement des médicaments en Suède**

Il n'y a pas de système pour contrôler les utilisations hors-AMM de médicament en matière de remboursement en Suède. Théoriquement les médicaments sont remboursés quand ils sont prescrits dans les indications de leur AMM ou bien quand des guidelines officielles de l'agence MPA recommandent leur utilisation dans une indication (même si celle-ci n'est pas dans l'AMM). En pratique lors de la prescription d'un médicament, si le médecin coche la case « remboursement » aucune autorité ou instance suédoise ne vérifie si le remboursement est autorisé dans cette indication. Il n'y a donc pas de suivi ou de correction des remboursements cochés par les médecins prescripteurs.

## **4. Surveillance des usages hors-AMM en Suède**

Les cas d'utilisation d'un médicament dans une indication hors-AMM sont reportés aux laboratoires qu'il y ait ou non un effet indésirable. Chez MSD Suède la collecte de ces cas se fait par la même procédure que le recueil des cas de pharmacovigilance. Chez les enfants (avant 18 ans) tous les cas d'usages hors-AMM sont systématiquement rapportés à

MSD qu'il y ait ou non d'effet indésirable. En revanche, que chez les adultes il est nécessaire que le notificateur précise explicitement qu'il s'agit d'un usage hors-AMM, autrement aucune investigation ne sera engagée.

## 5. Promotion des médicaments en Suède :

Le premier article du Code d'éthique de l'industrie pharmaceutique en Suède, stipule que les publicités sur les médicaments doivent inclure des renseignements exacts, objectifs, significatifs et mentionner de manière adéquate et au même niveau les propriétés favorables et défavorables du médicament. Le second article établit que le RCP d'un médicament constitue la base fondamentale et factuelle des informations du médicament. Cependant si le RCP n'a pas encore été défini, c'est le texte publié dans Fass.se (qui est l'outil officiel d'information médicale) qui constitue la base fondamentale et factuelle d'information sur le médicament. D'autre part les publicités diffusées ne doivent se référer qu'aux médicaments ayant reçu leur AMM en Suède. Elles ne peuvent pas mentionner d'autres indications ou dosages que ceux approuvés, sauf en cas d'autorisation-contraire de l'Agence MPA (66).

Comme pour tous les pays de l'Union Européenne, la Suède suit la directive 2001/83/CE consolidée (article 87.2 ) en ce qui concerne la commercialisation des médicaments à usage humain (40). De plus, en Suède des règles s'appliquent aux entreprises à propos du matériel promotionnel sur lequel il n'est pas autorisé de mentionner des informations sur l'usage hors-AMM. Si un professionnel de santé pose une question sur une indication hors-AMM d'un médicament, l'entreprise n'est autorisée à lui fournir que les articles qui ont été publiés sur le sujet.

En Suède il n'est pas possible de commercialiser un médicament dans une indication autre que celles de son AMM (à quelques exceptions près) puisqu'il est obligatoire d'avoir des données de commercialisation écrites dans le RCP.

En effet à la différence de ces voisins la Finlande et le Danemark, la Suède tout comme la Norvège sont très exigeantes en ce qui concerne la définition et l'encadrement des utilisations hors-AMM. Une étude récente de sécurité d'un médicament MSD illustre ce propos : cette étude demandée par la FDA a été approuvée sans problème par les différents pays européens sauf la Suède. En effet, les indications de cette étude ont été jugées hors-AMM selon le code d'éthique de l'industrie pharmaceutique suédois. Ce jugement a entraîné des pénalités financières pour MSD-Suède. Le marketing aussi bien au niveau global qu'europpéen de Merck & Co. maintient que les indications de cette étude font bien partie de son AMM et conteste donc cette décision suédoise.

## G. Comparaison de la veille au bon usage en France, Allemagne, Royaume-Uni, Belgique et Suède

### 1. Système de santé

Dans les systèmes de santé évoqués, nous avons pu voir à chaque fois les rôles similaires de l'organe politique en matière de santé (le Ministère de la Santé français, le Comité fédéral Allemand, le UK Health department, le Service Public Fédéral belge et le Ministère de la Santé et des Affaires sociales suédois), L'agence nationale du médicament (respectivement ANSM, BfArM, MHRA, AFMPS et MPA) ainsi que la sécurité sociale locale.

France	Allemagne	Royaume Uni	Belgique	Suède
Ministère de la Santé	Comité Fédéral Allemand	UK Département ministériel de la Santé	Service Public Fédéral	Ministère de la Santé et des Affaires Sociales
				

Tableau 4 : Organes politiques et Agences nationales du médicament en France, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Belgique et en Suède en 2016

Ces pays acceptent la cohabitation de systèmes d'assurances publiques et privées. En Allemagne il est possible d'être assuré entièrement par le système privé contrairement à la France où les systèmes privés ne peuvent que compléter l'assurance Maladie obligatoire.

On note une particularité au Royaume Uni où les industriels sont libres de fixer eux-mêmes les prix de leurs médicaments dans certaines limites définies par une négociation globale ayant lieu tous les 5 ans entre les industriels et le *UK Health department*.

### 2. Encadrement des prescriptions

Dans les cinq pays étudiés, les médecins ont la possibilité de prescrire un médicament en dehors du champ de son AMM. Une telle prescription et l'usage d'un médicament dans une indication non-approuvée est alors à l'entière

responsabilité du médecin. De ce fait en France et en Allemagne nous avons vu que le médecin a l'obligation d'informer son patient des raisons qui motivent son choix et des risques encourus.

### 3. Indications hors-AMM autorisées

Les cinq pays étudiés autorisent via des programmes spécifiques ou des recommandations officielles l'usage de médicaments hors-AMM dans certaines conditions spécifiques qui le justifient, comme l'absence d'autres médicaments approuvés dans cette indication.

France	Allemagne	Royaume Uni	Belgique	Suède
ATU RTU Recommandation HAS	Liste A directive AMR	Specials	Programme d'Usage Compassionnel	Recommandation MPA

Tableau 5: Système autorisant l'usage de médicament hors-AMM en France, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Belgique et en Suède en 2016

Des programmes spécifiques existent en France, au Royaume Uni et en Belgique :

En France, nous avons les systèmes d'ATU (avant la demande d'AMM pour des maladies grave ou rare pour lesquelles aucun traitement n'est approuvé dans la mesure où ce médicament constitue la seule chance de traitement) et de RTU (mise en place par l'ANSM après la mise en évidence d'un réel besoin par les remontées des médecins).

Au Royaume Uni, des médicaments sans autorisation appelés « Specials » avec une formulation spécifique sont autorisés à être prescrits si aucun autre médicament autorisé au Royaume Uni ou importé ne permet de répondre au besoin du patient.

En Belgique, un programme d'usage compassionnel permet l'utilisation de médicament dans des indications non-approuvées gratuitement. Il faut pour cela que le médecin du patient envoie une demande écrite au médecin responsable du programme. C'est le demandeur du programme ou bien l'INAMI qui doit désigner le médecin responsable du programme chargé des inclusions et du registre central.

En Allemagne, le Ministère fédéral de la Santé et le Comité Fédéral établissent après recommandation d'un comité d'experts, une liste de médicaments autorisés dans un usage hors-AMM dans la directive AMR. Pour être effective,

l'entreprise pharmaceutique doit consentir à cette inscription. Suite à cela des exceptions sont autorisées par la Cour Constitutionnelle Fédérale s'il s'agit de traiter une maladie orpheline ou une maladie aigue mortelle.

Des recommandations officielles peuvent également justifier un usage en dehors de son AMM : En France la HAS qui définit la place de chaque médicament dans la stratégie thérapeutique peut être amenée à recommander des médicaments en dehors du cadre de leur AMM pour des patients résistants ou ne répondants pas aux traitements de premières lignes. De même en Suède l'agence MPA peut recommander dans ses guidelines l'utilisation de médicaments dans des indications qui n'appartiennent pas à leur AMM.

#### 4. Remboursement des médicaments pour un usage hors-AMM

Chaque pays établit des critères pour le remboursement des médicaments en dehors du champ de leur AMM.

France	Allemagne	Royaume Uni	Belgique	Suède
Stratégie thérapeutique Recommandations HAS	Liste A (directive AMR) ou Maladie orpheline ou Maladie aigue mortelle	Grey List  +/- CCGs	Médicament remis gratuitement dans le programme d'usage compassionnel	Remboursement « théoriquement » uniquement dans les indications de l'AMM & recommandations

Tableau 6 : Système permettant le remboursement de médicament prescrit hors-AMM en France, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Belgique et en Suède en 2016

En France, le médicament peut être remboursé par l'Assurance Maladie s'il fait l'objet d'une RTU, ou bien si il n'y ait pas d'autre alternative et que l'indication est mentionnée dans les recommandations de la HAS.

En Allemagne, le remboursement de médicament hors-AMM doit répondre aux critères suivants :

- être inscrit sur la liste A de la directive AMR (traiter une maladie grave quand aucun autre traitement n'est disponible et que l'efficacité de ce traitement dans l'indication en question a été démontrée),
- traiter une maladie orpheline ou d'une maladie aigue mortelle.

Au Royaume Uni, le remboursement est décidé par le secrétaire d'Etat à la Santé après consultation du NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), des industriels et des associations de médecins, de pharmaciens et de patients. Il établit notamment une « Grey List » pour des médicaments remboursés dans des situations spécifiques (pour

certaines indications ou certains patients uniquement). Suite à cela les groupements de soins primaires locaux établissent leur propre liste de prise en charge plus limitative ou plus large que celle établie d'après l'avis du NICE.

En Belgique, les médicaments entrant dans le programme d'usage compassionnel sont remis gratuitement aux patients.

En Suède, les médicaments doivent théoriquement être remboursés quand ils sont prescrits dans les indications de leurs AMM ou selon les recommandations officielles de l'agence MPA (comme c'est le cas en France). Cependant aucune autorité ou instance ne contrôle que le remboursement soit fait dans les indications autorisées.

## **5. Surveillance des usages hors-AMM**

L'Allemagne, le Royaume Uni, la Belgique et la Suède ont tous répondu que la surveillance des usages hors-AMM était faite par le département de pharmacovigilance et selon les mêmes procédures que pour les cas de pharmacovigilances. Il n'y a donc qu'en France que l'Agence a établi des guidelines spécifiques pour le signalement des prescriptions non-conformes, différentes de celles du signalement des cas de pharmacovigilance.

De plus, il n'y a qu'en France que la loi exige des entreprises qu'elles mettent en œuvre des moyens tendant à limiter l'usage constaté de médicament en dehors de ses indications autorisées par son AMM ou les recommandations de la HAS.

## **6. Promotion des médicaments**

Dans les cinq pays étudiés, d'après la directive 2001/83/CE consolidée du parlement et du Conseil Européen, toute publicité faite à l'égard d'un médicament n'ayant pas une AMM conforme au droit communautaire est interdite. De plus tous les éléments de la publicité doivent être conformes au RCP et celle-ci doit favoriser l'usage rationnel du médicament, en le présentant de façon objective et sans en exagérer ses propriétés ; elle ne doit pas être trompeuse. Il n'est donc pas autorisé de mentionner des informations sur l'usage hors-AMM dans une publicité.

Cependant, suite à une question d'un professionnel de santé au sujet d'un usage non-approuvé, l'Allemagne peut formuler une réponse objective en soulignant le statut non-autorisé de l'indication quand la Suède n'est autorisée qu'à fournir des articles publiés sur le sujet.

A ce sujet, l'étude menée au Royaume Uni par Andreas Vilhelmsson, Courtney Davis et Shai Mulinari entre 2003 et 2012 montre que la promotion de médicament en dehors du champ de leur AMM n'est pas rare au Royaume-Uni bien qu'elle y soit interdite. Ce constat peut amener à se poser la question de ce qu'il en est dans les autres pays de l'Union Européenne.

## **H. Enquête auprès des différentes filiales Merck & Co. de l'Union Européenne à propos de la surveillance et l'encadrement des usages hors-AMM**

### **1. Introduction**

Afin de préciser la question du management local de veille au bon usage dans chaque pays de l'Union Européenne et d'avoir une vision plus globale de la gestion des usages hors-AMM, une rapide enquête a été menée auprès des départements des affaires réglementaires et pharmacovigilance des filiales de Merck & Co. des différents pays de l'Union Européenne.

### **2. Matériel et Méthode**

Pour ce faire, un questionnaire succinct de trois questions (afin d'obtenir le maximum de réponses possibles) a été envoyé aux filiales MSD des pays de l'Union Européenne. Ce questionnaire porte sur la procédure de surveillance des cas d'usage hors-AMM par rapport à la surveillance des cas de pharmacovigilance, sur la quantification de cet usage hors-AMM et sur l'obligation des laboratoires pharmaceutiques à faire en sorte de limiter cet usage hors-AMM a été mis en place. Il est présenté en Fig.8 :

Country: \_\_\_\_\_

National Competent Authority: \_\_\_\_\_

**1) Does Off-Label-Use monitoring procedure (with and without side effect) differ from reporting and recording of pharmacovigilance cases?**

- Only Off-Label Use cases with side effect are reported according to the same procedure than Pharmacovigilance cases
- Every Off-Label Use cases are reported according to the same procedure than Pharmacovigilance cases
- There is a specific monitoring procedure for Off-Label Use

**2) Is it required by your National Competent Authority to regularly quantify Off-Label-Use?**

No quantification of Off-Label Use are specifically require

- Yes, regular reports are required
- Not regularly but quantification is required when a safety concern has been raised regarding off-label use

**3) Is it required to establish measures and information plan addressed to healthcare professional to limit the Off-Label Use identified among MSD medicines?**

- No requirement
- No, but it is recommended
- Yes, financial penalties are imposed in case of failure

Figure 8 : Questionnaire sur la surveillance et l'encadrement des usages hors-AMM dans les pays de l'Union Européenne en 2016

Ce questionnaire a été envoyé par mail le 2 mars 2016 aux directeurs des Départements Affaires Règlementaires des 24 pays de l'Union Européenne suivant :

- L'Allemagne, dont l'autorité compétente de santé est le BfArm : « *Federal Institute for Drugs and Medical Devices* »
- L'Autriche, dont l'autorité compétente de santé est l'AGES : « *Austrian Agency for Health and Food Safety* »
- La Belgique, dont l'autorité compétente de santé est l'AFMPS : Agence Fédérale pour les Médicaments et Produits de Santé
- La Bulgarie, dont l'autorité compétente de santé est la « *Bulgarian Drug Agency* »
- La Croatie, dont l'autorité compétente de santé est l'HALMED : « *Agency for medicinal products and medical devices of Croatia* »
- Le Danemark, dont l'autorité compétente de santé est la « *Danish Health and Medicines Authority* »
- L'Espagne, dont l'autorité compétente de santé est l'AEMPS « *Spanish Agency for Medicines and Health Products*»
- L'Estonie, dont l'autorité compétente de santé est la « *State Agency of Medicines* »
- La Finlande, dont l'autorité compétente de santé est la FIMEA : « *Finnish Medicines Agency* »
- La Grèce, dont l'autorité compétente de santé est la « *National Organization for Medicines* »
- La Hollande, dont l'autorité compétente de santé est la CBGMEB : « *Medicines Evaluation Board & Healthcare Inspectorate* »
- La Hollande, dont l'autorité compétente de santé est la « *National Institute of Pharmacy and Nutrition* »
- L'Irlande, dont l'autorité compétente de santé est la HPRA : « *Health Products Regulatory Authority* »
- L'Italie, dont l'autorité compétente de santé est l'AIFA : « *Agenzia Italiana del Farmaco* »
- La Lettonie, dont l'autorité compétente de santé est la « *State Agency of Medicines* »
- La Lituanie, dont l'autorité compétente de santé est la « *State Medicines Control Agency* »
- Le Luxembourg, dont l'autorité compétente de santé est le ministère de la Santé
- La Pologne, dont l'autorité compétente de santé est l' « *Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products* »
- Le Portugal, dont l'autorité compétente de santé est l'INFARMED : « *National Authority of Medicines and Health Products* »
- La République Tchèque dont l'autorité compétente de santé est la SUKL : « *State Institute for Drug Control External* »
- Le Royaume Uni, dont l'autorité compétente de santé est la MHRA « *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* »
- La Slovaquie, dont l'autorité compétente de santé est le SULK : « *State Institute for Drug Control* »

- La Slovénie, dont l'autorité compétente de santé est la JAZMP : « *Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia* »
- La Suède, dont l'autorité compétente de santé est la « *Medical Products Agency* »

Ces mails ont très souvent été transférés par le Directeur Affaire Règlementaire au Département de Pharmacovigilance. Une réponse était demandée dans les deux semaines suivantes (avant le 16 mars 2016) où chaque destinataires étaient libres d'ajouter des commentaires pour plus de précisions.

### **3. Résultats**

Sur les 25 pays interrogés, 19 pays (en comptant la France) ont répondu : l'Autriche, la Belgique, la République Tchèque, l'Estonie, l'Allemagne, l'Italie, la Lettonie, la Lituanie, le Luxembourg, la Slovaquie, la Suède, l'Irlande, la Slovénie, la Finlande, l'Espagne la Croatie, le Portugal et la Hollande. Parmi ces pays, neuf ont ajouté des précisions supplémentaires : La Belgique, Le Luxembourg, l'Allemagne, l'Italie, l'Estonie, Lettonie, la Lituanie, la Suède et l'Espagne.

1. La procédure de surveillance des cas hors-AMM (avec et sans effet secondaire) est-elle différente de la procédure de recueil et d'enregistrement des cas de pharmacovigilance ?		
Seulement les cas d'usage hors-AMM avec effets secondaires sont rapportés selon la même procédure que les cas de Pharmacovigilance	-République Tchèque -Slovaquie -Hollande	
Tous les cas d'usage hors-AMM (avec et sans effet secondaire) sont rapportés selon la même procédure que les cas de Pharmacovigilance	-Belgique -Luxembourg -Allemagne -Autriche -Estonie -Italie -Lettonie	-Lituanie -Suède -Slovénie -Finlande -Espagne -Portugal -Croatie
Il existe une procédure spécifique pour le suivi des cas d'usage hors-AMM	-France	

Procédure	Pourcentage
Seulement les cas d'usage hors-AMM avec effets secondaires	16,7%
Tous les cas d'usage hors-AMM	77,8%
Procédure spécifique	5,6%

Tableau 7 : Réponse à la question au sujet de la procédure locale MSD de surveillance des cas hors-AMM dans les pays de l'Union Européenne en 2016

La personne chargée de répondre pour l'Irlande n'a pas pu avoir de retour de la pharmacovigilance et n'a pas pu répondre à cette première question.

La grande majorité à hauteur de 77.8% des pays interrogés (soit 14 pays sur 18) surveillent tous les cas d'usage hors-AMM de la même façon que les cas de pharmacovigilance. La République Tchèque, la Slovaquie et la Hollande ne traitent que les cas d'usage hors-AMM associés à un évènement indésirable. Il n'y a que la France pour qui les cas d'usage hors-AMM sont traités d'une manière spécifique.

2. Votre autorité nationale compétente demande-t-elle de quantifier régulièrement l'usage hors-AMM ?	
Aucune quantification des cas d'usage hors-AMM n'est spécifiquement requise	-République Tchèque -Allemagne -Italie -Slovaquie -Suède -Irlande -Finlande -Croatie -Hollande
La quantification n'est pas requise régulièrement, mais seulement lorsqu'un problème de sécurité a été soulevé au sujet d'un usage hors-AMM	-Autriche -Estonie -Lettonie -Lituanie -Slovénie -Espagne -Portugal
Oui, des rapports réguliers sont demandés	-Belgique -France -Luxembourg

Catégorie	Pourcentage
aucune quantification requise	47,4%
quantification seulement quand un pb de sécurité est soulevé	36,8%
rapport régulier	15,8%

Tableau 8 : Réponse à la question au sujet de la quantification par le titulaire de l'AMM des usages non-conformes de ses médicaments dans les pays de l'Union Européenne en 2016.

Pour cette question, aucune tendance majeure ne se démarque. La majorité des pays interrogés (soit neuf pays) n'ont pas d'obligation de quantifier régulièrement l'usage hors-AMM. Sept pays ne quantifient l'usage hors-AMM que si cela a des conséquences en termes de sécurité pour les patients. Et trois autres pays quantifient régulièrement l'usage hors-AMM.

3. Est-il obligatoire de mettre en place des mesures et plans d'information adressés aux professionnels de santé afin de limiter un usage hors-AMM identifié des médicaments ?		
Aucune Obligation	-Autriche -République Tchèque -Estonie -Lettonie -Lituanie -Allemagne -Italie -Slovaquie -Suède	-Irlande -Slovénie -Finlande -Espagne -Portugal -Croatie -Hollande
Ce n'est pas obligatoire mais recommandé	-Belgique -Luxembourg	
Oui c'est obligatoire, il y a même des pénalités financières en cas de manquement	-France	

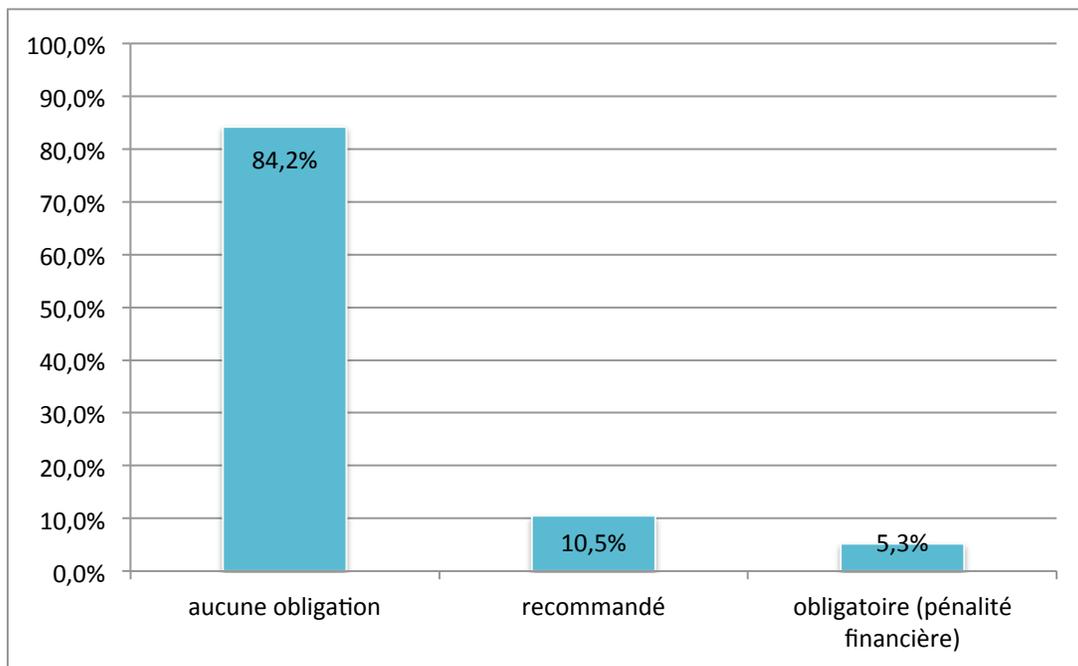


Tableau 9 : Réponse à la question au sujet de l'obligation du titulaire d'AMM de mettre en place des mesures visant à limiter l'usage hors-AMM de ses médicaments dans les pays de l'union Européenne en 2016

Pour cette question, dans la majorité des pays interrogés (84.2%) les laboratoires n'ont aucune obligation à mettre en place des mesures pour limiter un usage hors-AMM identifié. Cela n'est recommandé que pour 2 pays que sont la Belgique et le Luxembourg. Il n'y a donc qu'en France qu'il est obligatoire pour les laboratoires de mettre en place des mesures pour limiter l'usage hors-AMM.

Certains pays ont ajouté au questionnaire des commentaires pour préciser la situation :

- Pour la Belgique et le Luxembourg :

Tous les cas d'usages hors-AMM doivent être inclus dans les rapports périodiques de sécurité (PSUR) et sont également signalés à la sécurité globale Merck & Co. Les cas d'usages hors-AMM doivent être inclus dans les rapports PSUR pour permettre l'interprétation des données de sécurité et pour l'évaluation de la balance bénéfice-risque du médicament. Des mesures de communication peuvent être décidées à la suite de l'évaluation de la balance bénéfice-risque du médicament concerné.

- Pour l'Estonie, la Lettonie et la Lituanie :

En interne, chez MSD, toutes les informations sur les cas d'usages hors-AMM avec ou sans événement indésirable associé sont traités selon les mêmes procédures que les informations sur les cas de pharmacovigilance. Il n'est pas nécessaire de faire des rapports régulièrement. Néanmoins des informations peuvent être demandées par l'autorité de santé locale en cas d'usages hors-AMM très répandus ou associés à un problème de sécurité. Il n'est pas demandé d'établir des mesures ou un plan d'information. Il n'y a pas de réglementation locale spécifique concernant les cas d'usages hors-AMM.

L'Estonie, la Lettonie et la Lituanie suivent les directives GVP (Good Pharmacovigilance Practices) où selon le Module VI, les cas d'usages hors-AMM sans événement indésirable associé doivent uniquement être rapportés dans les PSUR alors que ceux avec un événement indésirable associé doivent être notifiés comme cas individuel de sécurité dans les ICSR (*Individual Case Safety Reports*). Le retour d'expériences montre que les cas d'usage hors-AMM reportés sont toujours associés à un événement indésirable. Dans ces pays MSD ne reçoit jamais de retour sur un usage hors-AMM sans effet indésirable.

- Pour l'Allemagne :

Chaque cas d'usages hors-AMM est traité selon les mêmes procédures que les cas de pharmacovigilance. Il n'y a localement aucune procédure de suivi spécifique pour les usages hors-AMM. Les laboratoires pharmaceutiques ne peuvent pas faire de plan de communication auprès des professionnels de santé pour limiter l'usage hors-AMM du fait de la liberté de prescription des médecins qui sont libres de choisir un médicament que l'indication soit ou ne soit pas dans son AMM.

- Pour l'Italie :

Les professionnels de santé signalent tous les cas d'usages hors-AMM à MSD, puis MSD ne signale que les cas avec effets-indésirables à l'AIFA.

- Pour la Suède :

Il n'y a pas d'exigence particulière de la part de l'autorité compétente suédoise. En revanche, les bonnes pratiques de pharmacovigilance (GVP) européennes stipulent que seuls les cas d'usage hors-AMM avec effet indésirable doivent être notifiés à l'autorité compétente nationale. Au niveau des procédures de l'entreprise, chez les enfants (avant 18 ans) tous les cas d'usages hors-AMM sont systématiquement rapportés à MSD qu'il y ait ou non d'effet indésirable, et chez les adultes ils ne sont rapportés que si le notificateur évoque expressément que l'utilisation n'était pas une indication de l'AMM.

- Pour l'Espagne :

Sur la base du décret royal espagnol à propos des médicaments, lorsqu'un médicament est commercialisé en Espagne, toute utilisation en dehors du champ de l'AMM est de la responsabilité de l'hôpital impliqué et de l'Agence espagnole AEMPS. La seule obligation est l'approbation de l'hôpital, qui n'a lieu que lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Une fois que l'hôpital a approuvé cette utilisation, les approvisionnements du médicament impliqué se font normalement car il n'y a pas besoin de préciser l'indication dans la commande faite au laboratoire. Le laboratoire pharmaceutique n'est donc pas au courant de l'usage hors-AMM. En ce qui concerne la surveillance, les procédures de pharmacovigilances découlant des procédures Merck internationales sont suivies. Et pour le matériel promotionnel, les messages sont contrôlés et ne doivent aborder que les indications autorisées.

#### 4. Conclusion

Pour la première question à propos des procédures MSD et pour la dernière question sur l'obligation pour l'entreprise de mettre en place des mesures pour limiter l'usage hors-AMM, une réponse ressort en majorité. Il n'y a donc que pour la seconde question au sujet de la quantification des usages non-approuvés que les pays sont plus répartis.

À la première question, tous les pays ont répondu traiter les cas d'usage hors-AMM de la même façon que les cas de pharmacovigilance hormis la France où MSD présente donc un système original et unique.

D'autre part, la majorité des pays ont répondu que tous les cas d'usage hors-AMM sont rapportés et pas seulement s'ils sont associés à un effet indésirable. Dans leurs commentaires, les différents pays font référence aux bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (GVP) qui stipulent que les cas d'usage hors-AMM sans événement indésirables doivent simplement être reportés dans les PSUR alors que les cas entraînant des problèmes de sécurité ou remettant en question la balance bénéfices/risques du médicament doivent être reportés dans les rapports ICSR et également notifiés aux autorités compétentes (42). Cependant, trois pays disent ne surveiller les cas d'usage hors-AMM que s'ils sont associés à un événement indésirable : il s'agit de La République Tchèque, La Slovaquie et la Hollande. Or au niveau européen, comme vu précédemment, les bonnes pratiques de pharmacovigilances (GVP) stipulent bien que parmi les

cas d'usages hors-AMM, ceux qui ne sont pas associés à un évènement indésirable doivent être reportés dans les PSUR. Cela permet l'interprétation des données de sécurité et l'évaluation de la balance bénéfices-risques du médicament. Pour être reporté dans les PSUR, ces cas doivent donc avoir été recueillis et analysés par les entreprises pharmaceutiques. Cette surveillance très orientée pharmacovigilance, n'est donc pas alignée avec les guidelines européennes. Ces trois pays n'ayant cependant pas ajouté plus de précisions, il est possible qu'ils n'aient pas compris la question et évoqué le signalement à l'autorité compétente.

La personne représentant les pays baltes évoque le fait qu'elle a remarqué que les cas hors-bon usage ne sont reportés au laboratoire que lorsqu'un effet indésirable leur est associé, cette personne n'a pas connaissances de remontée d'usage hors-AMM au Laboratoire sans effet indésirable. Cela traduit le fait que dans ces pays, la veille au bon usage est axée essentiellement sur l'aspect sécurité des médicaments. Ainsi une prescription non-justifiée, si elle ne cause pas d'effet indésirable n'y sera pas considérée comme un mauvais usage.

Nous relèverons également qu'**en Suède les cas d'usage hors-AMM sont systématiquement collectés pour les enfants qu'il y ait ou non un effet indésirable**. Cependant, comme nous l'avions soulevé dans la partie précédente, chez les adultes, il faut que le notificateur évoque expressément que l'utilisation n'était pas une indication de l'AMM pour que celle-ci soit prise en compte. Cela doit être mis en parallèle avec le fait qu'il y a énormément d'usages de médicament dans des indications non-approuvées en pédiatrie. Ainsi la surveillance du hors-bon-usage chez MSD-Suède est ciblée sur la population pédiatrique qui constitue une proportion très importante des usages non-approuvés. Mais d'un autre côté dans ce système, chez les adultes il ne pourra être mis en évidence aucun mauvais-usage via d'autres types de remontées puisqu'il n'y a pas d'investigation systématique sur le statut autorisé ou non.

En Espagne, d'après la personne répondant, toute utilisation hors-AMM doit être validée par un hôpital qui en a la responsabilité, et le laboratoire n'est pas mis au courant de cette utilisation. Cette remarque montre que les prescriptions par des prescripteurs hospitaliers en Espagne ne sont pas du tout surveillées ni en ce qui concerne la sécurité, ni pour avoir connaissance d'un éventuel besoin thérapeutique, ni pour surveiller que ces prescription sont toujours bien justifiées

A la seconde question dix des pays quantifient l'usage hors-AMM. L'Autriche, l'Estonie, la Lettonie et la Lituanie, la Slovénie, l'Espagne et le Portugal ne quantifient que les cas d'usage hors-AMM donnant lieu à des conséquences en termes de sécurité et la Belgique, la France et le Luxembourg quantifient systématiquement les usages hors-AMM.

Cependant, la République Tchèque, la Finlande, l'Allemagne, l'Italie, l'Irlande, la Suède, la Slovaquie, la Croatie et la Hollande disent ne pas quantifier les usages hors-AMM. Cela est à mettre en regard avec les bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (GVP) qui précisent que si l'utilisation hors-AMM entraîne des conséquences en termes de sécurité ou bien si une question a été soulevée par une des autorités compétentes, les titulaires d'AMM doivent quantifier cette utilisation et décrire les méthodes de quantification utilisées. (42) Les réponses à cette question

soulignent le fait que tous les pays ne contrôlent pas la justification de chaque prescription de médicament et ainsi les conséquences économiques des prescriptions hors-AMM pour le système de santé ne sont pas contrôlées partout.

A la dernière question à propos de l'obligation des laboratoires à mettre en œuvre des mesures pour limiter l'usage hors-AMM identifié de leurs médicaments, la grande majorité des pays ont répondu n'avoir aucune obligation.

La personne répondant pour l'Allemagne mentionne la liberté de prescription des médecins pour justifier le fait que les laboratoires ne font pas de plan de communication auprès des professionnels de santé après avoir identifié un mauvais usage. En effet, dans la partie précédente, au sujet de la promotion, nous avons vu que la publicité n'était autorisée que dans des indications approuvées mais cependant que les informations au sujet d'indications hors-AMM étaient autorisées du moment qu'un avertissement spécifie le statut non-approuvé de l'indication.

Pour la Belgique et le Luxembourg, bien qu'il n'y ait aucune obligation formelle, de telles mesures visant à limiter l'usage hors-AMM sont recommandées et des actions sont parfois décidées si l'usage hors-AMM remet en question la balance bénéfices-risques du médicament.

Il n'y a donc qu'en France que les laboratoires ont l'obligation de mettre en œuvre toutes les mesures d'informations qu'ils jugent appropriées à l'attention des professionnels de santé lorsqu'ils constatent des prescriptions non conformes au bon usage d'une de leurs spécialités (13) (14).

Donc, la France est le seul pays où la loi impose une surveillance attentive spécifique des cas d'usage hors-AMM par les laboratoires pharmaceutiques (13) (14). MSD présente un système qui est aligné avec les obligations européennes et françaises puisque les cas d'usage hors-AMM y-sont suivis et quantifiés systématiquement. De plus, il s'agit d'un système original par le fait qu'il soit dirigé par le département des Affaires Règlementaires et non le département de pharmacovigilance comme c'est souvent le cas.

## VI. ILLUSTRATIONS DE VEILLE AU BON USAGE

Nous avons donc vu qu'en France les entreprises exploitant un médicament ont le devoir de veiller à ce que ce médicament soit prescrit dans ses indications autorisées (AMM, RTU, ATU, AIP) et de mettre en œuvre des moyens pour limiter l'usage constaté en dehors de ces indications, notamment toutes les mesures d'information jugées appropriées à l'attention des professionnels de santé. Voici quelques exemples de veille au bon usage de spécialités MSD France.

### A. CANSIDAS® 50 mg et 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

A la fin de l'année 2013, MSD-France a été informé via les remontées terrain des délégués médicaux d'une utilisation de CANSIDAS dans une indication hors-AMM au sein du service de réanimation de chirurgie digestive d'un hôpital de banlieue parisienne. CANSIDAS® y était utilisé en prophylaxie pour les patients à haut risque d'infection en pré/post greffe hépatique et en post-greffe pulmonaire.

Après investigation, aucun appel au département d'information médicale à propos de cet usage n'a été reçu mais d'autres remontées terrains des services de réanimation chirurgicale de Paris, Lyon, Bordeaux, Strasbourg et Lille ont également mis en évidence cet usage hors-AMM de CANSIDAS®. D'autres parts depuis le lancement en 2003, des cas de pharmacovigilance mentionnent également cet usage.

Cet usage avait déjà été identifié dans les Référentiels de Bon Usage publiés en 2008 comme étant « *en insuffisance de données* » pour mettre en place un programme d'accès (voir Tab 7)(67).

D'un autre côté, plusieurs données cliniques ont été publiées démontrant l'efficacité de la caspofungine dans la prévention des infections fongiques invasives et sa bonne tolérance : Fortun 2009, Doria 2011, Singh 2008 et 2009, Eschenauer 2009.

En novembre 2013, le CBUS a donc pris la décision d'informer l'ANSM de la situation et de lui envoyer toutes les publications disponibles depuis 2008 témoignant d'une évolution des pratiques médicales.

De plus, il a été décidé de répondre immédiatement au service de réanimation de chirurgie digestive initial en expliquant le principe des RTU et notamment la nécessité pour les médecins d'informer directement l'ANSM de ce besoin, afin de faire avancer le dossier RTU.

Aucune RTU n'a cependant été mise en place dans cette indication depuis.

Indication de l'AMM	Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques.
	Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole. L'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques.
	Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à <i>Candida</i> ou <i>Aspergillus</i> ) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles.
indications avec PTT	Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients ayant un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par <i>Candida</i> sp. résistant au fluconazole et facteurs de risque de candidose invasive
	Candidose œsophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à l'amphotéricine B et à un traitement azolé (ketonazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole)
	Aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au voriconazole, en alternative au posaconazole
	Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec antérieur d'un traitement azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure).
Indications en « Insuffisance de données »	Endophtalmie à <i>Candida</i> supposé résistant au fluconazole
	Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité
	Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie
	<b>Prophylaxie des infections fongiques en réanimation</b>
	Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec le voriconazole ou les formulations lipidiques d'amphotéricine B
Indication non acceptable	Aspergillose invasive en 1ère intention

Tableau 10 : Usages autorisés de la Caspofungine en France en 2013

## B. CELESTENE®, solution injectable

En juin 2013, des prescriptions hors-AMM de CELESTENE® ont été mises en évidence. En effet le médicament sous forme de solution injectable est souvent prescrit en aérosol (voie inhalée avec nébuliseur) bien que le RCP dans la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration stipule : « *Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébuliseur* ». Cet usage est également contraire aux Bonnes pratiques de l'Aérosolthérapie par Nébulisation des experts de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) de 2006 qui recommandent de ne pas utiliser de principe actif non-testé dans cette voie d'administration.

Ce qui fait l'originalité de cet exemple est la source d'identification initiale du hors-AMM : c'est par l'assurance qualité que ce mauvais usage a été mis en évidence. En effet depuis 2005 beaucoup d'appels au département d'information médicale et de remontées clients à l'assurance qualité mentionnaient des difficultés d'ouverture de l'ampoule par le patient, avec même dans quelques cas des blessures. En effet le CELESTENE® étant destiné à être injecté par voie intraveineuse ou intramusculaire, son ampoule est prévue pour être ouverte par des professionnels de santé (infirmiers) qui ont connaissance de ce système (contrairement aux patients).

Parmi les nombreux appels, on peut citer l'exemple d'un patient ayant téléphoné après avoir essayé lui-même d'ouvrir l'ampoule pour signaler qu'après quelques difficultés le bout de son ampoule s'est bien cassé mais que des bouts de verre sont tombés avec. Ce qui est très dangereux pour une administration en aérosol. De ce fait le patient a renoncé à prendre son traitement. Un autre exemple est celui de l'appel d'un pharmacien d'officine à qui un patient est venu raconter qu'il n'était pas parvenu à ouvrir correctement l'ampoule de CELESTENE®, qu'il s'était même coupé au niveau du doigt et que des morceaux de verre sont tombés dans l'ampoule. Pour voir cela, le pharmacien a délivré une nouvelle boîte afin d'essayer lui-même d'ouvrir l'ampoule et s'est également coupé le doigt au moment de casser l'ampoule.

Après investigation sur les prescriptions dans cet usage hors-AMM, 35,7 % des prescriptions de CELESTENE® 4 mg/ml se sont révélées être co-prescrites avec un générateur d'aérosol entre décembre 2012 et novembre 2013. La majorité des cas concerne la France, avec 87,1 % des prescriptions de CELESTENE® 4 mg/ml par des médecins généralistes et 10,4 % par ORL.

De plus, on note que 80 % des prescripteurs ont plus de 55 ans ce qui illustre une pratique générationnelle, qui tend de fait à s'effacer avec les nouvelles générations de médecins.

D'autre part, aucune étude ne démontre alors l'efficacité de la bétaméthasone par voie inhalée ou ses effets systémiques potentiels, ni la compatibilité du système de nébulisation avec la bétaméthasone ou le phosphate disodique. Cet usage est contraire aux recommandations scientifiques. Cependant, hormis le risque de blessure lors de l'ouverture de l'ampoule par le patient, aucun problème de sécurité n'a été associé à cet usage.

Le CBUS a donc pris la décision de déclarer cet usage à l'ANSM et de renforcer l'information auprès des prescripteurs concernant le respect des conditions de l'AMM. Un courrier a donc été envoyé à l'ANSM le 9 juillet 2013. Ce courrier décrivait les prescriptions non-conformes au bon usage constatées, le fait qu'il n'y ait pas de données d'efficacité ni de sécurité, ainsi que la volonté du laboratoire de renforcer l'information aux prescripteurs. Quelques jours plus tard, le 23 juillet 2013, un évaluateur pharmacovigilance de l'ANSM a téléphoné pour quelques précisions.

CELESTENE® n'étant plus promu il n'y a plus de forces de vente mais un site internet sur les corticoïdes MSD avec un message sur le bon usage a été mis en place et lancé en février 2014.

Suite à cela, le nombre d'appels liés à une utilisation hors-AMM de CELESTENE®, la proportion de ces appels concernant une difficulté d'ouverture ou une blessure et la co-prescription d'aérosol, ont continué d'être surveillés régulièrement. Un bilan a été présenté en CBUS un an plus tard : parmi les prescriptions faites entre mars 2013 et février 2014, 18.2% étaient co-prescrites avec un générateur d'aérosol ce qui est très inférieur à la proportion de 2013. De plus la proportion d'appels liés à une difficulté d'ouverture ou à une blessure avait également diminué.

### **C. NOXAFIL® 100 mg comprimé gastro-résistant & NOXAFIL 40 mg/ml suspension buvable**

Comme dernier exemple pour illustrer la veille au bon usage, nous parlerons d'une erreur médicamenteuse. Bien que, comme nous l'avons vu précédemment, l'erreur médicamenteuse soit bien distincte des cas de prescriptions non-conformes d'après le guide de signalement de l'ANSM. Cet exemple constitue cependant un cas intéressant et a suivi au sein de MSD France le même processus interne que les cas de hors-bon usage.

La forme suspension buvable de NOXAFIL® est autorisée depuis 2005 et commercialisée en janvier 2006, alors que la forme comprimé gastro-résistant a obtenu son AMM plus récemment en avril 2014 et n'est commercialisé en France que depuis le 13 mai 2015.

Récemment, l'ANSM a transmis à MSD France que 9 erreurs médicamenteuses lui avait été signalées sur une période de 4 mois. Il s'agit à chaque fois de confusions au moment de la prescription ou de la dispensation, entre la posologie de NOXAFIL® comprimé et NOXAFIL® suspension buvable. Et en effet, le département d'Information médicale de MSD France a également reçu quelques questions portant sur l'équivalence de la posologie du comprimé par rapport à la suspension buvable.

Cette erreur médicamenteuse est donc susceptible d'entraîner un risque soit de surdosage, soit de sous-dosage.

Si la posologie du comprimé est appliquée à la suspension buvable alors nous sommes dans le cas d'un sous-dosage avec risque d'inefficacité du médicament. A l'inverse si la posologie de la suspension buvable est appliquée aux comprimés alors il y a risque de surdosage. Aucun risque lié au surdosage n'a été spécifiquement identifié. Le RCP mentionne : « *Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec les comprimés de posaconazole. Pendant les essais cliniques, les patients qui ont reçu des doses de posaconazole en suspension buvable jusqu'à 1 600 mg/jour n'ont pas présenté des effets indésirables différents de ceux rapportés chez les patients recevant des doses plus faibles. Un surdosage accidentel a été observé chez un patient ayant pris 1 200 mg de posaconazole en suspension buvable deux fois par jour pendant 3 jours. Aucun effet indésirable n'a été noté par l'investigateur. Le posaconazole n'est pas éliminé par hémodialyse. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage au posaconazole. Un traitement symptomatique peut être proposé.* »

Ce risque d'erreur avait déjà été identifié dans le PGR de NOXAFIL® comprimé gastro-résistant. Ainsi le RCP mentionne : « *Le comprimé et la suspension buvable ne sont pas interchangeables du fait des différences de dosage de chaque formulation* ». Cependant il apparaît que cette mention n'est pas prise en compte par les professionnels de santé car pas assez mise en exergue (elle n'est ni en gras ni soulignée).

D'autre part, les comprimés gastro-résistants NOXAFIL® sont conditionnés dans un blister de 3 comprimés de 100mg correspondant à une dose (la posologie recommandée étant 300mg deux fois par jour le premier jour, puis une fois par jour les jours suivants) et la forme suspension buvable est délivrée avec des cuillères-mesures. Mais là encore le conditionnement des comprimés correspondant à une dose prête à confusion car certains pharmaciens délivrent 3 blisters au lieu d'un blister de 3 comprimés.

De plus on note l'absence de Foire aux Questions validée en français.

Il faut également prendre en considération le fait que NOXAFIL® suspension buvable est un médicament assez ancien que les médecins ont pris l'habitude de prescrire depuis sa mise sur le marché en janvier 2006. De ce fait la vérification de la posologie pour la forme comprimé n'est plus un réflexe.

Aux USA, ce risque d'erreur a également été identifié par la FDA lors de rapports d'erreurs de dosage entre les deux formulations de NOXAFIL®, et a donné lieu à une révision des informations de prescription et de la boîte. Une mention a été ajoutée sur le conditionnement primaire précisant que les deux formulations orales ne peuvent pas être directement substituées à l'autre en raison de dosage non-identique (68).

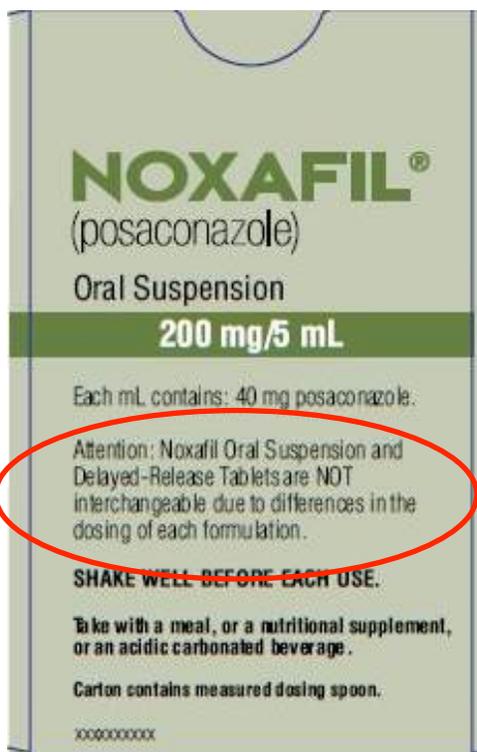


Figure 9 : Conditionnement primaire de NOXAFIL® suspension buvable aux Etats-Unis avec une mention d’alerte ajoutée en avril 2016 pour ne pas substituer cette formulation aux comprimés gastro-résistants.

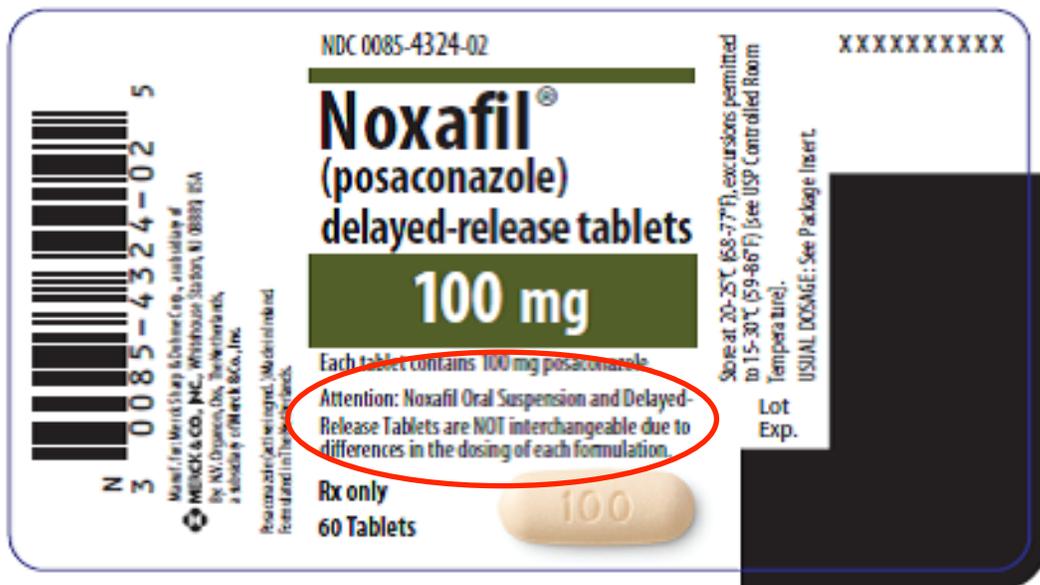


Figure 10 : Conditionnement primaire de NOXAFIL® comprimés gastro-résistants aux Etats-Unis avec une mention d’alerte ajoutée en avril 2016 pour ne pas substituer cette formulation à la suspension buvable.

Le CBUS du 19 février 2016 a pris différentes décisions pour renforcer le bon usage :

-Mettre en place et valider une Foire aux Questions soulignant que les deux formes galéniques ne sont pas équivalentes et qu'il convient d'utiliser la posologie adaptée à la forme

-Mettre en gras la phrase « *Le comprimé et la suspension buvable ne sont pas interchangeables du fait des différences de dosage de chaque formulation* » dans le RCP

-renforcer ce point dans les messages de bon usage délivrés par les délégués médicaux auprès des prescripteurs

Il n'y aura pas de déclaration de hors-bon usage à l'ANSM dans la mesure où il s'agit d'une erreur médicamenteuse.

## VII. CONCLUSION

Dans ce travail nous avons commencé par montrer l'importance de veiller au bon usage des médicaments, tant sur le plan de la sécurité d'utilisation et de l'efficacité du traitement pour le patient que de l'efficience des dépenses de santé. Ensuite nous avons mis en évidence que le système de veille au bon usage des spécialités de MSD France était un système original du fait qu'il soit dirigé par le département des Affaires Règlementaires, et non le département de Pharmacovigilance comme c'est souvent le cas. Nous avons pu montrer que ce système était aligné sur les obligations européennes et françaises puisque les cas d'usage hors-AMM y sont quantifiés systématiquement par le DPOC, et suivis régulièrement, et sur le long terme, lors de réunions RÉBUS et CBUS. De plus, cette veille implique de nombreux départements, non-seulement pour une gestion la plus complète possible des cas d'usage hors-AMM, mais également pour promouvoir le bon usage des médicaments auprès des professionnels de santé, des prescripteurs, et des patients. Enfin nous avons mis en évidence qu'il n'y a qu'en France que la loi exige des entreprises qu'elles mettent en œuvre toutes les mesures d'informations qu'elles jugent appropriées à l'attention des professionnels de santé et tous les moyens tendant à limiter l'usage constaté de médicament en dehors de ses indications autorisées. Il n'y a également qu'en France que l'Agence ANSM a établi des guidelines spécifiques pour le signalement des prescriptions non-conformes, différentes de celles du signalement des cas de pharmacovigilance. La veille au bon usage des médicaments en France est donc plus systématique et plus approfondie que dans d'autres pays européens où la conformité de chaque prescription n'est pas toujours contrôlée. Est-ce lié aux différentes crises sanitaires ?

Même si nous pratiquons une veille très sévère, nous ne pouvons ignorer le fléau de plus en plus présent qu'est la contrefaçon de médicament. En effet pour garantir la sécurité des patients et l'utilisation du bon médicament à la bonne dose, il va falloir non seulement surveiller le bon usage des médicaments, mais également la provenance de ceux-ci. La reproduction frauduleuse d'un médicament ou sa falsification (avec moins/pas de principe actif ou présence d'impuretés voir de substances toxiques) peut se révéler très dangereuse. Selon l'OMS, dans le monde plus de 50 % des médicaments proposés à la vente sur internet seraient des contrefaçons. Ainsi, des dispositifs d'authentification et notamment la sérialisation des boîtes de médicaments est en train de se mettre en œuvre au niveau Européen (69).

## BIBLIOGRAPHIE

1. B. Bégau, D. Costagliola. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. mission sur la « pharmacosurveillance » confiée par la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé, Madame Marisol Touraine le 26 février 2013 ; avril -juin 2013
2. Philippe Cavalié et Nathalie Richard. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport d'expertise. AFSSAPS ; Janvier 2012
3. Sophie Billioti de Gage, Bernard Bégau, Fabienne Bazin, et all. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ. 2012 ; 345:e6231
4. ANSM. Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à avril 2014. Rapport ; 23/06/2014
5. EMA. PhWP Summary Assessment report May 2011; Lines to take EMA. October 2011
6. ANSM. Risque thromboembolique veineux attribuable aux contraceptifs oraux combinés (COC) et évolution de leur utilisation : résultats des études de l'ANSM. Communiqué 26mar 2013
7. CNAM. Risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné en France : une étude de cohorte sur 4 millions de femmes de 15 à 49 ans à partir des données du SNIIRAM et du PMSI. Rapport final du 26 juin 2013. CNAMTS. DSES. DESP ; 26 juin 2013
8. C. Hill de l'Institut Gustave Roussy, service de biostatistique et d'épidémiologie. Mortalité attribuable au Benfluorex (Mediator®). Presse Med. 2011; 40: 462-469. Elsevier Masson SAS
9. A. Fournier et M. Zureik. Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of Benfluorex in France. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012; 21: 343–351
10. Anne-Carole Bensadon, Etienne Marie, Dr.Aquilino Morelle Membres de l'Inspection générale des affaires sociales. Enquête sur le MEDIATOR®.Rapport définitif ; Janvier 2011. RM2011-001P
11. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. JORF n°0302 page 22667. 30 décembre 2011
12. ANSM: L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est créée. Point d'information 30 avril 2012
13. Code de la santé publique (Version consolidée au 23 mars 2016). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>
14. Code de la sécurité sociale (Version consolidée au 26 mars 2016). Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=430452A82038F7C326148B24F075A1A2.tpdila23v\\_1?cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20160612](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=430452A82038F7C326148B24F075A1A2.tpdila23v_1?cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20160612)
15. Anne-Catherine Perroy. Le BU : Quelle définition ? Quels enjeux ? Simmons & Simmons. CJD -GASP 16 février 2016

16. ANSM. Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM. Octobre 2012
17. ANSM. RTU baclofène : Premières données collectées et rappels sur les modalités de prescription [internet]. Point d'information 20/03/2015. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/RTU-baclofene-Premieres-donnees-collectees-et-rappels-sur-les-modalites-de-prescription-Point-d-information>
18. ANSM - Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [internet]. Mise à jour 2016 disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
19. M. Komadja, B. Charbonnel, P. de Groot, P. Jourdain. Insuffisance cardiaque et diabète ; Symposium NOVARTIS - Forum Cardio-Diabeto CODIA 16-17 février 2016
20. Le Monde.fr ECONOMIE [internet]. Chloé Hecketsweiler, Sandrine Cabut. L'Etat force la main de Roche sur l'Avastin. 27 Aout 2015. disponible sur : [http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/08/27/avastin-premier-medicament-hors-la-loi-a-etre-rembourse\\_4737923\\_3234.html](http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/08/27/avastin-premier-medicament-hors-la-loi-a-etre-rembourse_4737923_3234.html)
21. HAS. GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE : Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. Octobre 2009
22. Journal international de Médecine JIM.fr [internet]. Aurélie Haroche. Exclusif : les trois quart des médecins prescrivent hors AMM. 19/03/2013. disponible sur : [http://www.jim.fr/en\\_direct/pro\\_societe/e-docs/exclusif\\_les\\_trois\\_quart\\_des\\_medecins\\_prescrivent\\_hors\\_amm\\_137898/document\\_actu\\_pro.phtml](http://www.jim.fr/en_direct/pro_societe/e-docs/exclusif_les_trois_quart_des_medecins_prescrivent_hors_amm_137898/document_actu_pro.phtml)
23. Aurore Palmaro, Raphael Bissuel, Nicholas Renaud, et al. Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients. PEDIATRICS January 2015 ; Volume 135, number 1. 10.1542/peds.2014-0764
24. ANSM. Signalement par les entreprises d'une prescription non conforme de médicament - Guide à l'attention des entreprises qui exploitent des spécialités pharmaceutiques. Septembre 2015
25. LEEM. la iatrogénie médicamenteuse des seniors [internet] Mise à jour 2016 disponible sur : <http://reflexeiatrogenie.com/la-iatrogenie-medicamenteuse/>
26. LOI n° 2015-1702 du 21 décembre 2015 de financement de la sécurité sociale pour 2016. JORF n°0296. 22 décembre 2015
27. MSD France Procédures 002 : Gestion des informations relatives au Bon usage des Spécialités MSD France – version 01 mise en application le 9 décembre 2013
28. MSD France Procédure 001 : Gestion des demandes d'information ou de documentation médicales – version 01 mise en application le 5-juin-2013
29. MSD France Working Practice 4 : Gestion des informations relatives au bon usage des spécialités MSD France – version 02 mise en application le 01/02/2016
30. MSD France Procédure 004 : Gestion des réclamations liées aux produits et à la qualité de la visite médicale – version 03 mise en application le 05/01/2015

31. CHARTE DE L'INFORMATION PAR DEMARCHAGE OU PROSPECTION VISANT A LA PROMOTION DES MEDICAMENTS. CEPS – LEEM. le 15 octobre 2014
32. MSD France procédure 003 : Mise en situation des délégués – version 02 mise en application le 06 mai 2015
33. LEEM. Statistiques de la visite médicale. 28.04.15. disponible sur : <http://www.leem.org/article/statistiques-de-visite-medicale>
34. CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES MEDECINS. Atlas de la démographie médicale 2015. 16/06/2015. Disponible sur : <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1607>
35. ASSURANCE MALADIE. Délégué de l'assurance maladie [internet]. disponible sur : <http://www.assurance-maladie-recrute.com/nos-metiers/zoom-metier/metier/delegue-de-lassurance-maladie/famille/gestion-du-risque.html> - Consulté en février 2016
36. Allemand H, Jourdan MF. Sécurité sociale et références médicales opposables / Social Security and mandatory medical guidelines. Revue Médicale de l'Assurance Maladie n° 3 ; juillet-septembre 2000
37. MSD - Score Trust & Value en fonction de l'âge des médecins 2015
38. Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre, Un manuel pratique - Organisation Mondiale de la Santé et Action Internationale pour la Santé, Projet collaborative - Edition originale 2009. Traduction française 2013
39. MSD France procédure 002 : Validation et gestion du matériel d'information médicale – version 02 mise en application le 25 septembre 2015
40. EC. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, Version consolidée du 16/11/2012. Disponible sur : [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)
41. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems ; 15 Avril 2014 EMA/838713/2011 Rev 1\*
42. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products; 8 Septembre 2014. EMA/873138/2011 Rev 1\*
43. EMA. Q&A On Off Label Use proposal in response to EFPIA paper of 3<sup>rd</sup> October 2014. EMA Industry Stakeholder Platform - Operation of EU Pharmacovigilance legislation; 12 January 2015. WC500184248
44. EC. REGULATION No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for pediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal of the European Union L 378/1. 27 Décembre 2006
45. CEE. Règlement n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments. *Journal Officiel n° L 182 p. 0001 – 0005. 02 juillet 1992*
46. EC. REGULATION No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities L 18/1. 22 Janvier 2000.

47. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). disponible sur : <https://www.g-ba.de/>- Consulté en février 2016
48. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. Artikel 1 des Gesetzes BGBl. I S. 2477. 20. Dezember 1988. disponible sur : [https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf)
49. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) disponible sur : [https://www.leichtathletik.de/fileadmin/user\\_upload/11\\_Verband/Anti-Doping/01\\_Regelwerke/Arzneimittelgesetz\\_Stand\\_Dez.\\_2015.pdf](https://www.leichtathletik.de/fileadmin/user_upload/11_Verband/Anti-Doping/01_Regelwerke/Arzneimittelgesetz_Stand_Dez._2015.pdf)
50. Rojahn J, Stute A. Off-label-Use: Zwischen Freiheit und Pflicht. Lege artis 2012; 2: 10-15 disponible sur : [https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/tw\\_aerzte-in-weiterbildung/Off-Label\\_Use\\_Lege-artis.pdf](https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/tw_aerzte-in-weiterbildung/Off-Label_Use_Lege-artis.pdf)
51. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung : Arzneimittel-Richtlinie /AM-RL zuletzt geändert am 21. Januar 2016 veröffentlicht BAnz AT 07.03.2016 B3 in Kraft getreten am 8. März 2016. disponible sur : [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1144/AM-RL\\_2016-01-21\\_iK-2016-03-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1144/AM-RL_2016-01-21_iK-2016-03-08.pdf)
52. KRANKENKASSEN.DE [internet] Gesetzliche Krankenkassen© Copyright 2016, Euro-Informationen, Berlin – Alle Rechte vorbehalten. disponible sur : <https://www.krankenkassen.de/gesetzliche-krankenkassen/>
53. Off-Label-Use: "Zulassungsüberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen" - vfa – Die forschenden Pharma-Unternehmen 13/12/2013 disponible sur : <http://www.vfa.de/de/wirtschaftspolitik/positionen/pos-off-label-use.html>
54. Finance and NHS/Medicines, Pharmacy and Industry Group/17080. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014 Prepared by the Department of Health and the Association of the British Pharmaceutical Industry . Published in December 2013. Disponible sur : [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/282523/Pharmaceutical\\_Price\\_Regulation.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/282523/Pharmaceutical_Price_Regulation.pdf)
55. NHS. Who can write a prescription [internet]. Mise à jour de la page le 07/01/2015. Disponible sur : <http://www.nhs.uk/chq/Pages/1629.aspx?CategoryID=68>
56. MHRA. MHRA Guidance Note 14: The supply of unlicensed medicinal products "specials"; 2014. File/373505
57. APSM-UK.com [internet] The Association of Pharmaceutical Specials Manufacturers. Limited. Registered in England and Wales, Company number 05015111. © 2011 APSM disponible sur : <http://www.apsm-uk.com/>
58. Andreas Vilhelmsson, Courtney Davis , Shai Mulinari. Pharmaceutical Industry Off-label Promotion and Self-regulation: A Document Analysis of Off-label Promotion Rulings by the United Kingdom Prescription Medicines Code of Practice Authority 2003–2012– PLOS Medicine January 26, 2016 disponible sur : [10.1371/journal.pmed.1001945](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001945)

59. INAMI [internet]. Soins de santé : Coût et remboursement © INAMI, tous droits réservés. Dernière mise à jour le 06 janvier 2015. disponible sur : <http://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/Pages/default.aspx#.VvvUtOKLQdU>
60. Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. 25 avril 2014. Moniteur belge Publié le 2014-06-12
61. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. [internet]. Bon usage du médicament. 12 septembre 2013. disponible sur : [http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon\\_usage/](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/)
62. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. [internet]. Usage compassionnel - Programmes médicaux d'urgence. 31 mars 2016. disponible sur : [http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche\\_developpement/usage\\_compassionnel\\_-\\_programmes\\_medicaux\\_d\\_urgence](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/usage_compassionnel_-_programmes_medicaux_d_urgence)
63. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé [internet]. Pharmacovigilance - Data collection, evaluation and measures. 21 mars 2011. disponible sur : [http://www.fagg-afmps.be/en/human\\_use/medicines/medicines/pharmacovigilance/data\\_collection\\_evaluation\\_measures](http://www.fagg-afmps.be/en/human_use/medicines/medicines/pharmacovigilance/data_collection_evaluation_measures)
64. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé [internet]. Publicité-primés-avantages-échantillons 21 décembre 2015. disponible sur : [http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon\\_usage/publicite-primés-avantages-échantillons](http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/publicite-primés-avantages-échantillons)
65. Anders Anell Anna H Glenngård Sherry Merkur. Health Systems in Transition. 2012; Sweden Health system review. Vol. 14 No. 5
66. Ethical rules for the pharmaceutical industry in Sweden. LIF ; revised 16 february 2015, valid from 1 march 2015
67. ANSM. CANCIDAS 50 mg, 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Référentiels de bon usage des médicaments [internet]. 2008. disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Antifongiques-et-antibiotiques/Liste-des-medicaments-antifongiques-et-antibiotiques/CANCIDAS-50-mg-70-mg-poudre-pour-solution-a-diluer-pour-perfusion>
68. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about dosing errors when switching between different oral formulations of antifungal Noxafil (posaconazole) ; label changes approved. [internet] 01/15/2016. disponible sur : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm479352.htm>
69. LEEM. Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique. Dossier de presse final .septembre 2014. disponible sur : <file:///C:/Users/JOUDD/Downloads/dossier%20de%20presse%20final.pdf>



# **Serment de Galien**



**« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

**THESE SOUTENUE PAR :** Dorothée JOUD

**TITRE :** LE BON USAGE DU MEDICAMENT AU CŒUR DES PREOCCUPATIONS DES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES, SITUATION EN FRANCE ET EN EUROPE

**CONCLUSION :**

Dans ce travail nous avons commencé par montrer l'importance de veiller au bon usage des médicaments, tant sur le plan de la sécurité d'utilisation et de l'efficacité du traitement pour le patient que de l'efficience des dépenses de santé. Ensuite nous avons mis en évidence que le système de veille au bon usage des spécialités de MSD France était un système original du fait qu'il soit dirigé par le département des Affaires Règlementaires, et non le département de Pharmacovigilance comme c'est souvent le cas. Nous avons pu montrer que ce système était aligné sur les obligations européennes et françaises puisque les cas d'usage hors-AMM y sont quantifiés systématiquement par le DPOC, et suivis régulièrement, et sur le long terme, lors de réunions RéBUS et CBUS. De plus, cette veille implique de nombreux départements, non-seulement pour une gestion la plus complète possible des cas d'usage hors-AMM, mais également pour promouvoir le bon usage des médicaments auprès des professionnels de santé, des prescripteurs, et des patients. Enfin nous avons mis en évidence qu'il n'y a qu'en France que la loi exige des entreprises qu'elles mettent en œuvre toutes les mesures d'informations qu'elles jugent appropriées à l'attention des professionnels de santé et tous les moyens tendant à limiter l'usage constaté de médicament en dehors de ses indications autorisées. Il n'y a également qu'en France que l'Agence ANSM a établi des guidelines spécifiques pour le signalement des prescriptions non-conformes, différentes de celles du signalement des cas de pharmacovigilance. La veille au bon usage des médicaments en France est donc plus systématique et plus approfondie que dans d'autres pays européens où la conformité de chaque prescription n'est pas toujours contrôlée. Est-ce lié aux différentes crises sanitaires ?

Même si nous pratiquons une veille très sévère, nous ne pouvons ignorer le fléau de plus en plus présent qu'est la contrefaçon de médicament. En effet pour garantir la sécurité des patients et l'utilisation du bon médicament à la bonne dose, il va falloir non seulement surveiller le bon usage des médicaments, mais également la provenance de ceux-ci. La reproduction frauduleuse d'un médicament ou sa falsification (avec moins/pas de principe actif ou présence d'impuretés voir de substances toxiques) peut se révéler très dangereuse. Selon l'OMS, dans le monde plus de 50 % des médicaments proposés à la vente sur internet seraient des contrefaçons. Ainsi, des dispositifs d'authentification et notamment la sérialisation des boîtes de médicaments est en train de se mettre en œuvre au niveau Européen.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 20 juin 2016

**LE DOYEN**



**Pr. Michel SEVE**

**LE PRESIDENT DE LA THESE**



**Dr Martine DELETRAZ DELPORTE**

## **LE BON USAGE DU MEDICAMENT AU CŒUR DES PREOCCUPATIONS DES ENTREPRISES PHARMACEUTIQUES, SITUATION EN FRANCE ET EN EUROPE**

### **RESUME :**

Les médicaments sont indispensables pour la santé mais leur usage n'est pas anodin. Les indications autorisées du dossier d'AMM d'un médicament constituent un cadre solide pour utiliser les médicaments de manière rationnelle. Cependant, dans certaines situations, des prescriptions hors-AMM sont justifiées. En France, les entreprises ont l'obligation de veiller à ce que leurs médicaments soient prescrits dans les indications autorisées. Le bon usage des médicaments vise à sécuriser leur utilisation et à l'efficience des dépenses de santé. Chez MSD-France, le département des Affaires Règlementaires a un rôle central dans la veille au bon usage. Le « Dedicated Point Of Contact », le département de Pharmacovigilance, l'Assurance Qualité, les délégués médicaux et le département marketing jouent également un rôle important. En France, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Belgique et en Suède, des programmes spécifiques ou bien des recommandations officielles permettent l'usage de médicament hors-AMM sous certaines conditions. Une enquête auprès de 19 filiales européenne MSD a été initiée afin de comparer la gestion de la veille au bon usage des médicaments et les exigences appliquées aux industries pharmaceutiques en termes de quantification des cas d'usage hors-AMM, et pour la mise en œuvre de mesures corrective quand ces industries constatent un usage non-autorisé. Chez MSD-France, la veille au bon usage de CANCIDAS®, CELESTENE®, ou NOXAFIL® sont trois exemples qui illustrent notre propos.

**LES MOTS CLES :** Bon usage du médicament dans l'Union Européenne / Usage Hors-AMM dans l'Union Européenne / Industries Pharmaceutiques européennes

**ADRESSE :** *[Données à caractère personnel]*

**FILIERE :** INDUSTRIE