UNIVERSITE DE ROUEN UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités tenant lieu de

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2017

Par REKBI Siham

Née le 03 avril 1988 à Amiens

Chimiothérapies orales au Centre Henri Becquerel : évaluation des prescriptions hors Autorisation de Mise sur le Marché

Président du jury : Monsieur le Professeur Rémi Varin

Professeur des Universités - Praticien hospitalier, UFR de Médecine et

Pharmacie de Rouen – CHU de Rouen

Membres du jury : Monsieur le Docteur Mikaël DAOUPHARS

Praticien hospitalier, Centre Henri Becquerel (Rouen)

Madame le Docteur Doreya Monzat

Praticien hospitalier, Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique de Normandie (Rouen)

Monsieur le Professeur Hervé Tilly

Professeur des Universités - Praticien hospitalier, UFR de Médecine et Pharmacie de Rouen – Centre Henri Becquerel (Rouen)

Monsieur le Docteur François Lemare

Maître de conférences des Universités - Praticien hospitalier, UFR de Pharmacie Paris V – Institut Gustave Roussy (Villejuif)

REMERCIEMENTS

Au Docteur Mikaël DAOUPHARS,

Pour avoir eu l'art et la manière d'exiger le meilleur. Je vous exprime toute ma reconnaissance.

Au Professeur Rémi VARIN,

Pour avoir accepté de présider ce jury et pour votre encadrement lors de mon tout premier stage d'internat.

Au Docteur Doreya MONZAT,

Pour avoir pris part à ce jury et pour les enseignements durant ce stage à l'OMEDIT.

Au Professeur Hervé Tilly,

Pour avoir accepté de prendre part à ce jury et avoir pris le temps de lire et de juger ce travail.

Au Docteur François Lemare,

Merci d'avoir accepté de prendre part à ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail.

A Florence, Marion, Jean et Maxime,

Merci pour votre chaleureuse compagnie lors de mes séances de recueil le samedi matin.

A l'équipe de la pharmacie de Dieppe,

Ces six mois avec vous m'ont énormément apporté.

Aux pharmaciens,

Qui m'ont encadrée durant ces quatre ans d'internat, merci pour votre implication dans ma formation.

Aux internes et aux préparateurs en pharmacie,

Auprès de qui j'ai appris et qui m'ont fait mûrir, avec lesquels j'ai apprécié de travailler et qui ont participé à ma formation.

A Christelle et Justine, internes devenues amies,

Merci pour ces moments partagés, et pour nos moments à venir...

A mes amis de fac et d'ailleurs,

Lucile, Hélène, Anne-Laure, Yassine, Pauline, Alexandra, Aurélie et Andy, Elodie et Florent, à nos moments partagés et à nos heureux évènements à venir.

A mes parents,

Merci de m'avoir, toujours, soutenue, supportée et finalement élevée. A nos moments en famille et à tous ceux à venir.

A ma petite Sarah,

Merci pour ta complicité.

A Brice,

Merci pour ta patience et ton soutien dans cette période.

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

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 – 2017 U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN: Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS: Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME** HCN Cardiologie

Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR HCN Chirurgie Plastique

Mr Fabrice **BAUER** HCN Cardiologie

Mme Soumeya **BEKRI** HCN Biochimie et Biologie Moléculaire

Mr Ygal **BENHAMOU** HCN Médecine interne

Mr Jacques **BENICHOU** HCN Bio statistiques et informatique médicale

Mr Olivier **BOYER** UFR Immunologie

Mr François **CARON** HCN Maladies infectieuses et tropicales

Mr Philippe **CHASSAGNE** (détachement) HCN Médecine interne (gériatrie) - Détachement Mr Vincent **COMPERE** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas **CORNU** HCN Urologie

Mr Antoine **CUVELIER** HB Pneumologie

Mr Pierre **CZERNICHOW** (surnombre) HCH Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas **DACHER** HCN Radiologie et imagerie Médicale

Mr Stéfan **DARMONI** HCN Informatique Médicale et Techniques de

Mr Pierre **DECHELOTTE** HCN Nutrition

Mr Stéphane **DERREY** HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE** CB Cancérologie

Mr Fabien **DOGUET** HCN Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET** SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard **DUBRAY** CB Radiothérapie

Mr Philippe **DUCROTTE** HCN Hépato-gastro-entérologie

Mr Frank **DUJARDIN** HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique

Mr Fabrice **DUPARC** HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique

Mr Eric **DURAND** HCN Cardiologie

Mr Bertrand **DUREUIL** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mme Hélène **ELTCHANINOFF** HCN Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG** UFR Génétique

Mr Pierre **FREGER**HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**HCN Médecine et santé au Travail

Mr Emmanuel **GERARDIN**Mme Priscille **GERARDIN**Mr Michel **GODIN** (*Surnombre*)

Mr Guillaume **GOURCEROL**Mr Dominique **GUERROT**HCN Physiologie

HCN Néphrologie

Mr Olivier **GUILLIN** HCN Psychiatrie Adultes

Mr Didier **HANNEQUIN** HCN Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN** CB Hématologie

Mr Luc-Marie **JOLY**HCN Médecine d'urgence

Mr Pascal **JOLY**HCN Dermato - vénéréologie

Mme Annie **LAQUERRIERE**Mr Vincent **LAUDENBACH**HCN

Anatomie et cytologie pathologiques

Mr Vincent **LAUDENBACH**HCN

Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Joël **LECHEVALLIER** HCN Chirurgie infantile

Mr Hervé **LEFEBVRE** HB Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry **LEQUERRE** HB Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI** HCN Physiologie

Mr Hervé **LEVESQUE**Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**HCN

Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves **LITZLER**HCN

Chirurgie Cardiaque

Mr Bertrand **MACE** HCN Histologie, embryologie, cytogénétique

Mr David **MALTETE** HCN Neurologie
Mr Christophe **MARGUET** HCN Pédiatrie

Mme Isabelle **MARIE** HB Médecine Interne

Mr Jean-Paul MARIE HCN Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU HCN Gynécologie - obstétrique

Mr Stéphane MARRET HCN Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE** HCN Epidémiologie

Mr Pierre **MICHEL** HCN Hépato-gastro-entérologie

Mr Benoit **MISSET** HCN Réanimation Médicale

Mr Jean-François **MUIR** (surnombre) HB Pneumologie
Mr Marc **MURAINE** HCN Ophtalmologie

Mr Philippe **MUSETTE** HCN Dermatologie - Vénéréologie

Mr Christophe **PEILLON** HCN Chirurgie générale

Mr Christian **PFISTER** HCN Urologie

Mr Jean-Christophe **PLANTIER**HCN
Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**HCN
Chirurgie vasculaire

Mr Gaëtan **PREVOST** HCN Endocrinologie

Mr Jean-Christophe **RICHARD** (*détachement*) HCN Réanimation médicale – Médecine d'urgence

Mr Vincent **RICHARD** UFR Pharmacologie

Mme Nathalie **RIVES**HCN Biologie du développement et de la reproduction

Mr Horace **ROMAN**Mr Jean-Christophe **SABOURIN**Mr Guillaume **SAVOYE**Mme Céline **SAVOYE – COLLET**HCN

Gynécologie - Obstétrique

HCN

Anatomie – Pathologie

HÉN

Hépato-gastrologie

HCN

Imagerie médicale

Mme Pascale **SCHNEIDER** HCN Pédiatrie

Mr Michel **SCOTTE** HCN Chirurgie digestive

Mme Fabienne **TAMION** HCN Réanimation médicale

Mr Luc **THIBERVILLE** HCN Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** (surnombre) HB Pharmacologie

Mr Hervé **TILLY** CB Hématologie et transfusion

Mr Gilles **TOURNEL** HCN Médecine Légale

Mr Olivier **TROST** HCN Chirurgie Maxillo Faciale

Mr Jean-Jacques **TUECH**HCN Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** (surnombre)
HCN Pédiatrie génétique

Mr Benoît **VEBER** HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre **VERA**CB Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric **VERIN**HB Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**HCN Gynécologie obstétrique

Mr Olivier VITTECOQ HB Rhumatologie
Mr Jacques WEBER HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** HCN Bactériologie – Virologie

Mme Carole **BRASSE LAGNEL** HCN Biochimie

Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS** HCN Chirurgie Vasculaire

Mr Gérard BUCHONNETHCNHématologieMme Mireille CASTANETHCNPédiatrieMme Nathalie CHASTANHCNPhysiologie

Mme Sophie **CLAEYSSENS** HCN Biochimie et biologie moléculaire

Mr Moïse COEFFIER HCN Nutrition

Mr Manuel **ETIENNE** HCN Maladies infectieuses et tropicales

Mr Serge **JACQUOT** UFR Immunologie

Mr Joël **LADNER** HCN Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Baptiste LATOUCHE UFR Biologie Cellulaire

Mr Thomas **MOUREZ** HCN Virologie

Mme Muriel **QUILLARD** HCN Biochimie et biologie moléculaire

Mme Laëtitia **ROLLIN** HCN Médecine du Travail

Mr Matthieu **SALAUN**Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**Mr David **WALLON**HCN

Neurologiel

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON** Chimie Thérapeutique

Mr Jean-Jacques BONNET
Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)
Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)
Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS
Biochimie

Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH) Parasitologie Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite) Toxicologie Mr Michel GUERBET Toxicologie Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET Physiologie Mme Christelle MONTEIL Toxicologie Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH) Microbiologie Mme Elisabeth SEGUIN Pharmacognosie Mr Rémi VARIN (PU-PH) Pharmacie Clinique Mr Jean-Marie VAUGEOIS Pharmacologie Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et Minérale

Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH) Pharmacologie

Mr Frédéric **BOUNOURE** Pharmacie Galénique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER** Statistiques

Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mme Elizabeth CHOSSONBotaniqueMme Cécile CORBIEREBiochimieMr Eric DITTMARBiophysiqueMme Nathalie DOURMAPPharmacologieMme Isabelle DUBUCPharmacologieMme Dominique DUTERTE-BOUCHERPharmacologie

Mr Abdelhakim **ELOMRI** Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR** Chimie Organique

Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH) Parasitologie

Mme Najla **GHARBI** Chimie analytique

Mme Marie-Laure **GROULT** Botanique

Mr Hervé **HUE**Biophysique et mathématiques

Mme Laetitia **LE GOFF**Parasitologie - Immunologie

Mme Hong **LU** Biologie

Mme Marine MALLETERBiologie CellulaireMme Sabine MENAGERChimie organiqueMme Tiphaine ROGEZ-FLORENTChimie analytiqueMr Mohamed SKIBAPharmacie GaléniqueMme Malika SKIBAPharmacie GaléniqueMme Christine THARASSEChimie thérapeutique

Mr Frédéric **ZIEGLER** Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT** Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane **GASMI** Galénique

Mme Benedetta **CORNELIO** Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON** Chimie thérapeutique

Mr Roland **CAPRON** Biophysique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB** Législation et économie de la Santé

Mme Elisabeth **CHOSSON** Botanique

Mr Jean-Jacques **BONNET** Pharmacodynamie

Mme Isabelle DUBUSBiochimieMr Loïc FAVENNECParasitologieMr Michel GUERBETToxicologie

Mr François **ESTOUR** Chimie organique

Mme Isabelle LEROUX-NICOLLETPhysiologieMme Martine PESTEL-CARONMicrobiologieMme Elisabeth SEGUINPharmacognosieMr Mohamed SKIBAPharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN** Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**UFR

Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**UFR

Médecine générale

UFR

Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**Mr Emmanuel **HAZARD**UFR

Médecine générale

Mme Lucile **PELLERIN**UFR

Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**UFR

Médecine Générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**UFR

Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med) Physiologie (ADEN)

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

Mr Sylvain **FRAINEAU** (phar) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

Mme Christine RONDANINO (med)

Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)

Mr Frédéric PASQUET

Physiologie de la reproduction

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR – Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien

TABLE DES MATIÈRES

R	emer	rciements	2
Li	ste d	les tableaux	15
Li	ste d	les figures	15
Li	ste d	les abréviations	16
Ir	ıtrodı	uction	18
C	ontex	xte	19
	A.	Prescription médicale et hors-AMM	19
	1.	. AMM d'un médicament, Autorisation Temporaire d'Utilisation	19
	2.	. Prescription hors-AMM d'un médicament	20
	В.	Hors-AMM en cancérologie	22
	1.	. Impact financier des prescriptions en cancérologie	22
	2.	. Etat des lieux du hors-AMM	27
	3.	. Dispositifs d'encadrement des prescriptions hors-AMM en cancérologie	28
	C.	La chimiothérapie orale	29
	1.	. L'essor des chimiothérapies orales	29
	2.	. L'essor de la chimiothérapie orale : quels enjeux ?	31
	3.	. Modification du parcours de soins	35
	4.	. Hors-AMM et chimiothérapies orales : état des lieux	37
V	1atéri	iels et méthode	39
	A.	Critères d'inclusion	39
	В.	Critères d'exclusion	39
	C.	Recueil de données	39
	1.	. Données liées au patient	40
	2.	. Type de prescription, type de consultation et molécule prescrite	40
	3.	. La place de la molécule dans la stratégie thérapeutique (ligne de traitement et ass	ociation
	é۱	ventuelle à une autre molécule ou protocole)	
	4.	·	
	5.	. Références bibliographiques	41
	6.	·	
	D.	Analyse des résultats	41
R	ésulta	atsats	42
	A.	Analyse des résultats en hématologie	
	В.	Analyse des résultats en hormonothérapie	47
	C.	Analyse des résultats en oncologie	47

D.	Bilan du hors-AMM	54
Discus	sion	56
Conclu	ision	59
Référe	nces bibliographiques	60
Annex	es	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : exemples de chimiothérapies orales rétrocédables en 2017, d'après (27)	26
Tableau 2 : caractéristiques des patients traités pour hémopathie.	43
Tableau 3 : détail des prescriptions hors-AMM en hématologie	46
Tableau 4 : détail des prescriptions hors-AMM de témozolomide	49
Tableau 5 : détails des prescriptions hors-AMM de capécitabine	51
Tableau 6 : détails de la prescription hors-AMM de vinorelbine	52
Tableau 7 : détails de la prescription hors-AMM de sunitinib.	53
Tableau 8 : récapitulatif global des prescriptions hors-AMM du recueil	54
Tableau 9 : répartition mensuelle des patients via le mot-clef CHIMIOR	56
LISTE DES FIGURES	
Figure 1 : dépenses remboursées par l'Assurance Maladie des molécules anticancéreuses délivrée	es
en officine depuis 2012 d'après (28)	27
Figure 2 : nombre de molécules par voie orale ayant une AMM, d'après (34)	30
Figure 3 : répartition des anticancéreux par voie orale par classe pharmacologique, d'après (1)	30
Figure 4 : dépenses remboursées par l'Assurance Maladie des anticancéreux oraux en officine de	puis
2012, d'après (28)	34
Figure 5 : répartition des patients par type d'hémopathie	43
Figure 6 : répartition des prescriptions d'hématologie par ligne de traitement	44
Figure 7 : répartition des prescriptions d'hématologie par classe thérapeutique	45
Figure 8 : répartition des prescriptions par molécule en hématologie	45
	43

LISTE DES ABREVIATIONS

Par ordre alphabétique

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS: Agence Régionale de Santé

ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation

ASCO: American Society Of Clinical Oncology

CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins

CBU: Contrat de Bon Usage

CHB: Centre Henri Becquerel

CLCC: Centre de Lutte Contre le Cancer

CME: Comission Médicale d'Etablissement

CNIHM: Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

COMEDIMS: Comission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles

CSP : Code de la Santé Publique

CSS: Code de la Sécurité Sociale

DGOS: Direction générale de l'offre de soins

DCI: Dénomination Commune Internationale

EMA: Agence Européenne du Médicament

EPO: Erythropoïétine

EPRD : Etat Prévisionnel des Recettes et des Dépenses

ETP: Education Thérapeutique du Patient

GHM: Groupe Homogène de Malades

GHS: Groupe Homogène de Séjours

HAD: Hospitalisation à Domicile

HAS: Haute Autorité de Santé

INCA: Institut National du Cancer

ITK: Inhibiteur de Tyrosine Kinase

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

MIG: Mission d'Interêt Général

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'innovation

Thérapeutique

PHMEV : Prescription Hospitalière de Médicament Exécutée en Ville

PPCO: Primo Prescription de Chimiothérapie Orale

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

INTRODUCTION

La cancérologie a fait l'objet de nombreux progrès ces dernières années avec le développement de la médecine de précision fondée sur l'analyse biologique et génétique de la tumeur du patient. Néanmoins, certaines situations ne sont pas couvertes par les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments anticancéreux, ce qui contraint les médecins à prescrire en dehors du cadre réglementaire de l'AMM; on parle alors de pratiques de prescription hors-AMM.

Les anticancéreux sont en majorité des produits coûteux pour lesquels la maîtrise du hors-AMM constitue un double enjeu: sanitaire mais également économique puisque ces molécules sont un poste important de dépense des établissements de santé. Un des moyens de maîtrise des dépenses liées aux anticancéreux coûteux à l'hôpital est le Contrat de Bon Usage (CBU), remplacé au 1^{er} janvier 2018 par le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins (CAQES), qui engage les établissements à fournir une justification en cas d'utilisation hors-AMM de ces molécules. Ces dernières années, la prise en charge du cancer a fait l'objet d'une révolution avec le développement des thérapies ciblées. Une partie de ces molécules s'administre par voie orale. Actuellement, 77 anticancéreux oraux (1) disposent d'une AMM. L'un des avantages de cette voie est de « libérer le patient de l'hospitalisation » puisque ces molécules sont, pour la plupart, disponibles en ville. Les pratiques de prescriptions hors-AMM ont été étudiées dans le domaine de la chimiothérapie intraveineuse.

L'objectif de ce travail est d'étudier les conditions d'utilisation hors-AMM des chimiothérapies orales à partir d'un recueil de patients du Centre Henri Becquerel (CHB) traités en hématologie et en oncologie. Nous rappellerons dans un premier temps les aspects pratiques et réglementaires s'appliquant aux prescriptions médicales et expliciterons la notion de hors-AMM et ses enjeux. Nous décrirons ensuite le contexte de l'essor des chimiothérapies orales et son impact sur le parcours de soins des patients. Enfin, après avoir présenté la méthode de recueil des prescriptions de chimiothérapies orales, nous présenterons les résultats de l'analyse des prescriptions hors-AMM dans l'échantillon de patients du CHB.

CONTEXTE

A. Prescription médicale et hors-AMM

1. AMM d'un médicament, Autorisation Temporaire d'Utilisation

Dans la majorité des cas, les médecins sont amenés à prescrire les spécialités pharmaceutiques selon les conditions d'utilisation précisées par l'AMM. Pour commercialiser un médicament, les laboratoires doivent obtenir une AMM (2). Cette autorisation, délivrée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)) ou nationales (ANSM), a vocation à valider l'évaluation scientifique de chaque médicament pour assurer que le bénéfice pour les patients l'emporte sur les risques associés à la consommation de la molécule (3). L'AMM est octroyée pour une durée de cinq ans. Les laboratoires pharmaceutiques présentent un dossier d'AMM qui comprend les résultats d'essais cliniques et tout élément justifiant de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament concerné (3). L'AMM est un document constitué d'une décision d'octroi et des annexes comportant les informations suivantes :

- Le résumé des caractéristiques du produit,
- Les informations relatives à l'étiquetage,
- La notice ou information du patient (4).

Le résumé des caractéristiques du produit comprend les informations relatives aux conditions d'utilisation telles que l'indication, la posologie ou encore la voie d'administration. Classiquement, on dit d'un médicament qu'il est prescrit dans l'AMM lorsqu'il est prescrit selon les modalités prévues dans ce document. Les laboratoires ont l'obligation d'actualiser le dossier du médicament et d'engager les procédures de modification des termes de l'AMM qui s'avèrent nécessaires (5). Les dispositions de ces modifications sont prévues par le règlement européen. Ainsi, en fonction des connaissances acquises, le résumé des caractéristiques du produit peut être amené à changer. Lorsqu'une nouvelle indication thérapeutique est ajoutée on parle d'extension d'AMM. En France, les laboratoires peuvent également commercialiser une spécialité pharmaceutique par le biais d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). L'ATU permet l'utilisation exceptionnelle

de spécialité pharmaceutique ne bénéficiant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique dans les conditions suivantes :

- Les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares.
- Il n'existe pas de traitement approprié.
- Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances actuelles (6).

2. Prescription hors-AMM d'un médicament

a. Définition et motifs de prescription hors-AMM

La prescription d'un médicament en dehors des mentions légales du RCP (annexe du dossier d'AMM) constitue une prescription hors-AMM (7). L'utilisation hors-AMM peut ainsi concerner les indications du médicament, la posologie, les modalités d'administration (rythme, voie), la durée de traitement. Elle permet l'accès à certains patients d'un traitement potentiellement efficace lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique validée mais elle prive le patient des garanties de sécurité issues de l'analyse du dossier d'AMM par les autorités compétentes. Plusieurs raisons peuvent conduire un médecin à prescrire un médicament hors de son AMM. Dans certains cas, des données cliniques disponibles robustes n'ont pas encore donné lieu à une modification de l'AMM et celle-ci est alors en décalage avec l'évolution des connaissances. Certaines situations cliniques ne sont couvertes par aucune AMM et le prescripteur a alors recours à des solutions thérapeutiques sur la base de données qu'il juge suffisantes, bien que non validées. Enfin, les essais cliniques réalisés en vue de la constitution du dossier de demande d'AMM sont la plupart du temps menés sur des populations cibles. Ainsi pour certaines populations « particulières » (gériatrique, pédiatrique), les données sont rares et la prescription de médicament à ce type de population est alors effectuée hors-AMM (8).

b. Aspect réglementaire et responsabilités engagées

• Cadre réglementaire

Avant 2011, le bien-fondé des prescriptions hors-AMM était laissé à l'appréciation des tribunaux qui étudiaient les situations au cas par cas. La loi du 29 décembre 2011 précise

dans le Code de la santé publique (CSP) les conditions acceptables de prescription hors-AMM (cf. Annexe 1) et la création d'un nouveau dispositif d'encadrement du hors-AMM médicalement justifié: les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU), établies et diffusées au niveau de l'ANSM (9). La loi du 29 décembre 2011 implique également les entreprises pharmaceutiques dans l'encadrement des prescriptions hors-AMM. En effet, dans l'article 21 de cette loi, les laboratoires sont incités à « mettre en œuvre des moyens tendant à limiter l'usage constaté des médicaments en dehors des indications de leur autorisation de mise sur le marché lorsque cet usage ne correspond pas à des recommandations des autorités sanitaires compétentes » (10). Les entreprises pharmaceutiques sont encouragées à informer les prescripteurs en vue de limiter les prescriptions hors-AMM.

Responsabilités engagées

La prescription hors-AMM peut être source de responsabilités civile, pénale, administrative ou disciplinaire (11). La responsabilité civile concerne les médecins exerçant à titre libéral et exerçant dans des établissements de santé privés. Elle ne peut être engagée qu'en cas de faute (12). Cette faute peut être de deux ordres : la faute par manquement à l'obligation d'information issue de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (13) et la faute « par manquement aux règles de l'art » (11). Dans le cas d'apparition d'effets indésirables chez le patient, la prescription hors-AMM peut constituer une faute en contrevenant au principe selon lequel « toute personne a le droit de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées ». Ces dispositions sont également issues de la loi du 4 mars 2002. Les médecins exerçant en milieu hospitalier peuvent engager la responsabilité administrative de leur établissement en cas de dommage résultant d'une prescription hors-AMM (11) . L'hôpital peut alors être condamné à payer des dommages et intérêts au patient si sa responsabilité fautive est retenue. La responsabilité pénale s'applique quel que soit le mode d'exercice du prescripteur (hospitalier ou libéral). Elle peut être engagée en cas de décès du patient sur le fondement de l'article 221-6 du code pénal (14) par manquement à une obligation de sécurité ou de prudence imposée par la loi ou le règlement. La responsabilité pénale du médecin dans le cadre d'une prescription hors-AMM peut également être engagée pour homicide involontaire ou pour mise en danger d'autrui (15). Enfin, la responsabilité disciplinaire du médecin est susceptible d'être engagée dans le cas d'une prescription hors-AMM par infraction à l'article 40 du Code de déontologie médicale selon lequel le médecin doit s'interdire de faire courir au patient un risque injustifié (16). »

Le pharmacien engage également sa responsabilité dans la dispensation d'une prescription hors-AMM. Le CSP précise que le pharmacien « doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale » (17). Cette analyse consiste à vérifier la posologie, le mode d'administration et les incompatibilités éventuelles, rechercher et évaluer les redondances de prescription, les interactions médicamenteuses, etc. et garantir le bon usage pour la pathologie au regard des recommandations de pratiques cliniques. Le CSP prévoit pour le pharmacien la possibilité de refuser la dispensation d'un médicament « lorsque l'intérêt du patient lui parait l'exiger » (18). Dans la mesure où la prescription hors-AMM prive le patient des garanties de sécurité issues de l'analyse du dossier d'AMM, le pharmacien peut invoquer le caractère dangereux de la prescription lorsqu'il refuse de dispenser un médicament en dehors de son AMM.

Les entreprises pharmaceutiques s'exposent également à des sanctions sous forme de pénalité financière en cas de manquement aux dispositions de l'article 21 de la loi du 29 décembre 2011 portant sur la mise en œuvre de moyens (informations auprès des prescripteurs) pour limiter l'usage hors-AMM des médicaments commercialisés.

B. Hors-AMM en cancérologie

1. Impact financier des prescriptions en cancérologie

a. Financement des médicaments à l'hôpital

Depuis 2006, le budget des établissements de santé est remplacé par l'état des prévisions de recettes et de dépenses (EPRD). Il est le résultat de la réforme de l'allocation budgétaire et financière des établissements publics de santé appelée tarification à l'activité (T2A). L'objectif est de permettre aux établissements de fixer eux-mêmes leurs recettes en tenant compte de leur activité (19). La T2A repose sur un système de classification des séjours reposant sur des groupes homogènes de malades (GHM) et sur un tarif national par séjour.

Les établissements sont incités à augmenter leur activité pour générer des recettes supplémentaires (20). L'activité des établissements de santé est évaluée à l'aide d'un outil de mesure : le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) qui prend en compte les activités économiques et médicales des établissements de santé. Ce programme repose sur la collecte exhaustive d'informations médico-administratives concernant le séjour de tous les patients pris en charge à l'hôpital (20).

La T2A se décline selon trois catégories de financement :

- Les tarifs à l'activité qui s'appuient sur le PMSI.
- Les forfaits annuels ou rémunération mixte comme par exemple les urgences ou l'activité de prélèvement d'organes.
- Les enveloppes pour les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC).

Si la principale source de financement de ce système est constituée par le paiement des groupes homogènes de séjour (GHS), certaines prestations ou spécialités pharmaceutiques sont trop onéreuses et sont alors payées en sus de la T2A. On parlera de produits et médicaments « en sus ». Le poids de ces molécules sur les finances de l'Assurance Maladie implique que les établissements de santé respectent les règles de bonne pratique quant à l'usage de ces produits. Ainsi, le Code de la sécurité sociale (CSS) définit la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation. Le CBU engage pour cinq ans le directeur de l'Agence régionale de santé (ARS), le représentant légal de l'établissement après avis conforme de la Commission médicale d'établissement (CME) et du COMEDIMS et l'Assurance Maladie. Il a pour objectifs d'améliorer et de sécuriser, au sein d'un établissement de santé, le circuit des médicaments. Le CBU prévoit des engagements spécifiques à la liste en sus parmi lesquels une utilisation selon trois modalités :

- Conformité à l'AMM.
- Conformité aux recommandations temporaires d'utilisation (RTU) le cas échéant.
- A défaut d'une utilisation conforme à l'AMM, le prescripteur « porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture (21). »

Les médicaments anticancéreux représentent une part importante de ces molécules jugées onéreuses. Le décret du 24 mars 2016 (22) a modifié les règles d'inscription des médicaments sur la liste des molécules onéreuses : les médicaments sont désormais inscrits indication par indication, ouvrant la voie à une gestion plus fine de la liste. Ce dispositif a pour objectif la maîtrise des dépenses de santé et repose sur le fait qu'un médicament donné peut être efficace pour une indication spécifique et moins pour une autre. Le CBU sera remplacé au 1^{er} janvier 2018 par le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins (CAQES) (23). Ce nouveau contrat permet de fusionner en un support unique l'ensemble des dispositifs contratuels existants entre les établissements de santé, les ARS et l'Assurance Maladie. Les engagements spécifiques relatifs aux spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation y sont maintenus (article 10-5 du CAQES).

b. Dépenses liées aux anticancéreux à l'hôpital

La prise en charge des cancers en milieu hospitalier se décline selon deux modalités principales en fonction du type de structure accueillant les patients : le secteur médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) et le secteur de l'hospitalisation à domicile (HAD). L'activité de chimiothérapie anticancéreuse est marginale en soins de suite et réadaptation (SSR) - moins de 1% de l'ensemble des journées de SSR - et les dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus ne seront donc pas détaillées. Les anticancéreux délivrés en rétrocession représentent 13,4% du montant total consacré aux médicaments de la liste (24). En 2015, en MCO, près de 1,7 milliards d'euros de dépenses (+6,2% par rapport à 2014) relatives aux molécules anticancéreuses sont facturées en sus des GHS soit 50,8% (48,3% en 2013) du coût total des molécules onéreuses dans le secteur public et 83,1% (76,3% en 2013) dans le secteur privé. Les dépenses relatives aux anticancéreux facturés en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements HAD s'élèvent à 25,9 millions d'euros en 2015 (24).

Les thérapies ciblées représentent, en 2015, 48% des dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus dans le secteur public et 73,3% de ces dépenses dans le secteur privé. Ces molécules représentent donc une importante source de dépense pour les établissements de santé et donc indirectement pour l'Assurance Maladie et la maîtrise des prescriptions hors-AMM représente un enjeu économique de régulation des dépenses.

c. Financement des médicaments en ville et dépenses liées aux anticancéreux

En officine, la prise en charge des anticancéreux s'effectue au même titre que les autres médicaments avec un remboursement par l'Assurance Maladie. Le CSS issu de l'ordonnance du 24 avril 1996 dispose que « les médecins qui prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge par l'Assurance Maladie sont tenus de le spécifier sur l'ordonnance » (25). Face à l'évolution croissante de l'origine hospitalière des prescriptions exécutées en ville (augmentation de la prise en charge ambulatoire des patients, mouvements vers la ville de médicaments précédemment réservés à l'usage hospitalier), l'Assurance Maladie en collaboration avec les ARS, a mis en place un dispositif de régulation des dépenses de la ville résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé. On parle de Prescriptions Médicales Exécutées en Ville (PHMEV) (26).

La cancérologie a été marquée ces dernières années par l'apparition sur le marché de nombreuses molécules anticancéreuses administrées par voie orale. La prise en charge des patients atteints de cancer est donc également ambulatoire. Les anticancéreux sont alors dispensés en rétrocession (délivrance de la molécule par une pharmacie à usage intérieur, (cf. Annexe 2) (cf. Tableau 1) mais la majorité est des anticancéreux oraux est disponible en ville.

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialité	Indication
Altrétamine	HEXASTAT ®	Cancer de l'ovaire et
		bronchique à petite cellule
		Tumeur cérébrale
		Cancer bronchopulmonaire
Lomustine		Lymphome hodgkinien et
	BELUSTINE®	non hodgkinien
		Myélome
		Mélanome malin
Témozolomide	TEMODAL ®	Glioblastome
		Gliome malin
Mitotane	LYSODREN ®	Carcinome
		corticosurrénalien
Thioguanine	LANVIS®	Leucémie aigue
		myélocytaire
Trétinoine	VESANOID®	Leucemie aigue
		promyélocytaire
Lénalidomide	REVLIMID®	Myélome multiple
Pomalidomide	IMNOVID®	Myélome multiple
Thalidomide	THALIDOMIDE®	Myélome multiple

Tableau 1: exemples de chimiothérapies orales rétrocédables en 2017, d'après (27).

En 2015, les anticancéreux représentent 1,6 milliards d'euros soit 8,6% des remboursements de l'Assurance Maladie toutes spécialités médicales confondues (28). Cette part des anticancéreux dans les dépenses en officine n'a cessé de croître ces dernières années. Cette augmentation est à mettre en lien avec l'évolution de la part des thérapies ciblées (cf. Figure 1).

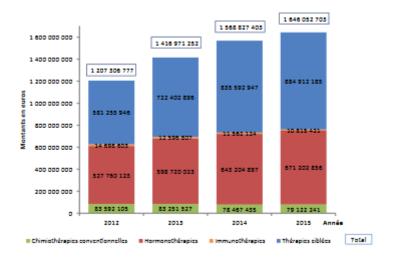


Figure 1: dépenses remboursées par l'Assurance Maladie des molécules anticancéreuses délivrées en officine depuis 2012 d'après (28).

Les anticancéreux per os représentent en 2015, 80,5% des dépenses remboursées par l'Assurance Maladie soit un montant de 1,3 milliards d'euros.

2. Etat des lieux du hors-AMM

Le recours aux prescriptions hors-AMM en cancérologie est une pratique fréquente. Les raisons « classiques » de prescrire en dehors de l'AMM s'appliquent à ce domaine comme le décalage entre les études et l'évolution de l'AMM. Les prescripteurs anticipent alors en appliquant certains protocoles « en avance ». Dans d'autres cas, le protocole est prescrit à une ligne différente de celle du résumé des caractéristiques du produit ou bien le médecin associe une molécule différente de celle validée par l'AMM. Enfin, dans certaines tumeurs rares, il n'existe aucune AMM couvrant l'indication et le médecin a alors recours à une molécule prescrite en hors-AMM (29). Des travaux ont cherché à mesurer la proportion de prescriptions hors-AMM dans le domaine de la cancérologie. En 2005, Levêque et al. (7) évaluent cette proportion chez des patients adultes sous chimiothérapie dans une étude monocentrique prospective. Il en ressort un taux de hors-AMM de 6,7% et une disparité selon le type de cancer (les prescriptions hors-AMM sont plus fréquemment observées chez les patients atteints de cancer de la prostate hormono-résistants et atteints de tumeurs de la vessie). En 2012, un groupe de travail formé par la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) (30) mène une réflexion sur les moyens d'identification et

d'encadrement du hors-AMM à partir de l'analyse d'un recueil de 759 primo-prescriptions de molécules onéreuses utilisées en oncologie. Le taux de prescription hors-AMM retrouvé est de 11%. Une remontée de prescriptions hors référentiels de médicaments a été menée à titre expérimental à l'initiative de l'ARS via le réseau des OMEDIT entre 2013 et 2014. L'objectif était d'améliorer la connaissance au plan national de ces situations. Un taux de hors-AMM de 22,2% a été obtenu à l'issue de l'étude avec des disparités dans les proportions de hors-AMM selon les molécules (31).

3. Dispositifs d'encadrement des prescriptions hors-AMM en cancérologie

La maîtrise de ces prescriptions hors-AMM à l'hôpital est un enjeu à la fois sanitaire et économique. L'enjeu est économique en particulier pour les anticancéreux de la liste en sus qui représentent une part importante des dépenses de cette liste. Le CBU (21), par un remboursement des molécules de la liste en sus en contrepartie d'exigences de leur bon usage, contribue à l'encadrement des prescriptions hors-AMM dans les indications concernées. Pour satisfaire aux exigences du CBU, les prescripteurs doivent argumenter par une justification bibliographique de niveau de preuve suffisant toutes leurs prescriptions hors-AMM de molécules onéreuses. Ce système donne aux pharmaciens hospitaliers dispensant ces molécules un droit de regard sur les indications et modalités d'utilisation et contribue à une maîtrise du hors-AMM. Pour vérifier le bon usage du médicament et confirmer le choix thérapeutique, le pharmacien a accès au dossier patient dans lequel il peut consulter le compte-rendu de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les RCP regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science (32). Dans le cas d'une prescription hors-AMM, les prescripteurs mentionnent la référence bibliographique argumentant la prescription dans le compte-rendu de RCP.

Les RTU, proposés par la loi du 29 décembre 2011, ont pour objet de sécuriser la prescription d'un médicament non-conforme à son AMM (9) et constituent un dispositif d'encadrement du hors-AMM notamment dans le domaine de la cancérologie. Ces recommandations mentionnent pour chaque spécialité concernée les informations suivantes : indication, posologie, mode d'administration et les effets indésirables. Elles

prévoient les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de la spécialité (protocole de suivi des patients) ainsi que les modalités de remontée d'informations à l'ANSM. La maîtrise du hors-AMM est particulièrement importante en cancérologie pour préserver la balance bénéfice/risque et éviter d'exposer de façon injustifiée le patient à des effets indésirables lourds et parfois fatals. Toutefois, ces mesures se concentrent surtout sur les molécules dites onéreuses pour lesquelles le remboursement se fait en sus de la T2A et qui engendrent un fort volume de dépenses pour l'Assurance Maladie. La T2A est un système exclusivement hospitalier qui ne s'applique pas aux anticancéreux délivrés en ville.

En ville, le pharmacien d'officine est amené à honorer des ordonnances de chimiothérapie orale émanant de prescripteurs hospitaliers spécialisés en oncologie ou en hématologie. Dans l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, le pharmacien doit garantir le bon usage du médicament pour la pathologie au regard des recommandations de pratiques cliniques. Il doit ainsi être sensible aux potentielles prescriptions hors-AMM. Cette analyse présente deux intérêts: garantir la sécurité du patient et contribuer à la maîtrise des dépenses de santé. La détection des prescriptions hors-AMM et l'évaluation de leur pertinence passe par une connaissance approfondie des indications des molécules. L'évolution rapide du nombre de molécules disponibles impose aux pharmaciens d'officine, qui n'ont pas vocation à être spécialisés en cancérologie, une mise à jour constante de leurs connaissances dans ce domaine (33).

C. La chimiothérapie orale

1. L'essor des chimiothérapies orales

L'analyse des dépenses induites par les anticancéreux à l'hôpital et en ville permet de mettre en évidence une révolution ayant marqué ces dernières années le domaine de la cancérologie : le développement de la thérapie ciblée. Les chimiothérapies ciblées sont des molécules qui agissent préférentiellement sur les cellules cancéreuses en ciblant les mécanismes mêmes de l'oncogenèse. Le terme de thérapie ciblée renvoie à deux classes pharmacothérapeutiques différentes : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et apparentés. Alors que les anticorps monoclonaux s'administrent par voie injectable, les ITK et apparentés sont des molécules administrées par voie orale et sont

majoritairement dispensées en ville (24). Depuis une dizaine d'années, la place des molécules anticancéreuses administrées par voie orale n'a cessé de croitre (cf. Figure 2).

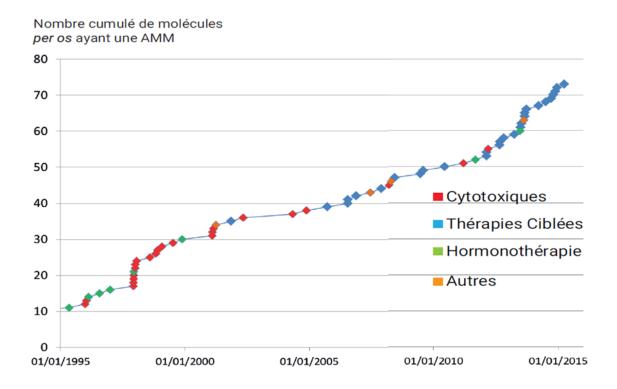


Figure 2 : nombre de molécules par voie orale ayant une AMM, d'après (34).

Les thérapies ciblées représentent 39% des anticancéreux oraux disposant d'une AMM (cf. Figure 3)

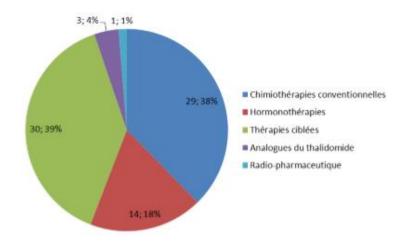


Figure 3 : répartition des anticancéreux par voie orale par classe pharmacologique, *d'après* (1).

Le développement des thérapies ciblées et en particulier des molécules disponibles par voie orale a donc entraîné une modification de la prise en charge des patients au profit du secteur ambulatoire.

2. L'essor de la chimiothérapie orale : quels enjeux ?

a. Sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales

Le recours à la voie orale apporte un confort au patient en le préservant des hospitalisations, en lui permettant une autonomie et l'absence d'abord veineux (35). Cependant cette voie présente également des inconvénients. L'étude de Renet et al. (36) publiée dans le Bulletin du Cancer a modélisé trois parcours de soin mettant en œuvre des chimiothérapies orales afin de définir et quantifier les risques induits par les anticancéreux par voie orale. Il en ressort que l'étape d'administration est une des étapes les plus à risques. Les limites de la voie orale pour l'étape de l'administration sont liées à l'observance, à l'influence de l'alimentation dans la biodisponibilité des médicaments mais également au profil de tolérance de ces molécules puisqu'à la différence de la voie intraveineuse, la surveillance des effets indésirables échappe aux équipes soignantes.

Observance

L'observance peut être définie comme le pourcentage de conformité à la prescription observable chez un patient. Ce paramètre est important dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie orale puisqu'il conditionne l'efficacité du traitement. En hématologie, l'équipe d'Ibrahim et al. A mis en évidence une corrélation entre le manque d'observance des patients à l'imatinib et le risque d'une perte de réponse au traitement (37). Les travaux de Marin et al. établissent également le lien entre l'observance des patients et la variabilité de la réponse au traitement (38). Le défaut d'observance peut trouver sa cause dans le manque de compréhension des schémas de prise des médicaments parfois complexes. Les patients sont parfois amenés à modifier leurs schémas de prise sur la base de croyances : ainsi certains assimilent l'efficacité à la dose et ont tendance à augmenter la dose ou la fréquence des prises dans le but d'avoir une meilleure efficacité du traitement (35). Le phénomène inverse survient chez d'autres patients qui banalisent le traitement du fait de sa forme galénique, négligeant leur traitement et diminuant leurs prises avec pour

conséquence une perte de chance dans l'efficacité du traitement (39). Le type de population est également un facteur influant sur l'observance : la population gériatrique polymédicamentée et avec atteinte des fonctions cognitives de même que la population adolescente sont identifiées comme à risque de moindre observance (40). Les professionnels de santé (prescripteurs, pharmaciens) ont un rôle important à jouer pour améliorer l'observance des patients sous chimiothérapie orale.

• Biodisponibilité et interactions médicamenteuses

Du fait du premier passage hépatique, la biodisponibilité des traitements oraux est plus faible que celle des molécules IV. Elle est également soumise à une variabilité plus importante. L'exemple de l'étoposide, molécule disponible par voie IV et orale illustre bien ces phénomènes avec une variabilité intra-individuelle supérieure pour la voie orale et une biodisponibilité variant entre 45% et 75%. Le pH gastrique, la lipophilie des molécules, la présence d'un bol alimentaire dans le tube digestif sont autant de facteurs pouvant influencer cette biodisponibilité. Des déterminants moléculaires pharmacocinétiques comme la variabilité individuelle de l'expression du cytochrome 3A4 sont également sources de variation de la biodisponibilité (41). Les chimiothérapies exposent au risque d'interaction pharmacocinétique. Deux principaux mécanismes de ces interactions ont été décrits : les médicaments et les repas induisant des modifications du pH digestif (impact sur la solubilité, la perméabilité et l'absorption) et les médicaments à effet sur les déterminants cinétiques (effet inducteur ou inhibiteur) (41). Ces phénomènes impliquent des schémas de prise parfois complexes afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables digestifs et systémiques : la prise d'un repas peut être recommandée pour des raisons de tolérance (cas de l'imatinib que l'on recommande de prendre durant le repas afin de prévenir la survenue de nausées et vomissements)(42). A l'inverse, l'élévation du pH digestif induite par certains médicaments, diminue les concentrations plasmatiques des molécules sensibles aux variations de pH. (exemple des inhibiteurs de la pompe à protons et erlotinib) (41). Comme pour d'autres médicaments, les chimiothérapies orales sont exposées aux interactions faisant intervenir des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. La majorité des inhibiteurs de kinase est métabolisée par le cytochrome CY3A. On peut citer le cas de l'ibrutinib sujet à de fortes augmentations de concentration avec les inhibiteurs de ce cytochrome (41). Les patients doivent donc recevoir une information claire pour optimiser l'efficacité de leur traitement.

Erreurs médicamenteuses

La voie orale peut donner lieu au même type d'erreur médicamenteuse que la voie IV. Par exemple, pour la capécitabine, le calcul de dose est basé sur la surface corporelle ce qui est inhabituel pour cette voie d'administration et donc source d'erreur à la prescription et à la dispensation. Le méthotrexate par voie orale est indiqué en traitement d'entretien des leucémies aigües lymphoblastiques. Le schéma posologique est d'une prise hebdomadaire. Depuis 2007, des erreurs de prise de méthotrexate liées au schéma posologique ont été rapportées: prises quotidiennes au lieu des prises hebdomadaire avec apparition d'évènements indésirables d'évolution parfois fatale (43). L'hétérogénéité conditionnement des doses (blister, flacon) est, lui aussi, source d'erreur pour le patient à qui est déléguée la responsabilité de la prise. Goodin et al. (44) ont mis en évidence des écarts entre les recommandations disponibles relatives à l'usage des chimiothérapies orales et leur mise en œuvre par les fabricants. Entre autres, des améliorations du conditionnement de ces molécules pourraient sécuriser leur manipulation, et une meilleure signalétique sur les boîtes devrait être élaborée pour alerter les patients sur la toxicité de ces traitements.

Gestion des effets indésirables

Parmi les chimiothérapies orales, les ITK et apparentés sont à l'origine de divers effets indésirables : des affections cutanéomuqueuses telles que le syndrome main-pied surviennent avec la plupart des ITK. Les stomatites et les mucites sont plus souvent induites par le sunitinib, le lapatinib et le géfitinib. Des affections gastro-intestinales peuvent également être induites par les chimiothérapies orales. Ainsi, l'apparition de diarrhées survient chez 30 à 50% des patients sous sorafénib, sunitinib ou imatinib. Certains ITK sont également à l'origine d'une toxicité cardiaque comme par exemple le dasatinib ou encore le nilotinib entrainant parfois un allongement de l'espace QT dont les conséquences peuvent mettre en jeu le pronostic vital. La prévention des effets indésirables et la vigilance quant à leur survenue nécessitent une information et un accompagnement des patients (45,46).

b. Enjeux financiers des chimiothérapies orales

L'essor des chimiothérapies orales est également associé à des enjeux économiques, la part des dépenses liée à ces molécules dans les dépenses de ville est en constante augmentation depuis 2012 (Figure 4). Le développement des chimiothérapies orales a également un impact sur le coût du traitement des cancers à l'hôpital par une diminution des séjours hospitaliers en parallèle d'une augmentation du nombre de consultations (34). Dans ce contexte, la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a proposé en 2016 une mission d'intérêt général (MIG) aux établissements pour les accompagner dans le développement des primoprescriptions de chimiothérapies orales (PPCO). La somme sera allouée en fonction du nombre de consultations (47).

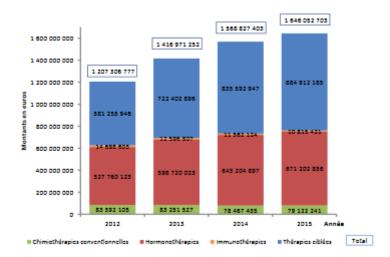


Figure 4: dépenses remboursées par l'Assurance Maladie des anticancéreux oraux en officine depuis 2012, d'après (28).

A l'hôpital, le taux de remboursement des molécules onéreuses par l'Assurance Maladie peut être réduit en cas de non-respect des engagements du CBU (21) ce qui incite les établissements de santé à réaliser un encadrement strict de ces prescriptions. Le décret du 24 mars 2016 a modifié les règles d'inscription des médicaments sur la liste des molécules avec, à la clef, un renforcement du contrôle des indications pour les molécules de la liste en sus et donc pour les anticancéreux injectables de la liste en sus (22). Les chimiothérapies orales, dispensées en ville, échappent à ce système de contrôle des indications.

3. Modification du parcours de soins

a. La prescription et la dispensation

Le CBU et le décret du 24 mars 2016 donnent aux pharmaciens hospitaliers un droit de regard important sur les indications des anticancéreux de la liste en sus. Par ailleurs, le circuit de prescription et de validation pharmaceutique des anticancéreux injectables est sécurisé. Les prescriptions de chimiothérapies IV sont la plupart du temps informatisées sur des logiciels dédiés. Les protocoles sont alors standardisés et les données-patients sont systématiquement renseignées par les prescripteurs. La mise en place de système type « OK CHIMIO » sécurise d'autant plus le circuit des chimiothérapies IV en imposant une validation définitive par le médecin de la prescription de chimiothérapie à partir de résultats d'examens biologiques (ionogramme, clairance de la créatinine) et/ou cliniques (ECG...). Le logiciel de prescription est interfacé avec le logiciel de préparation avec validation pharmaceutique informatique de la prescription et traçabilité de ces étapes. Les pharmaciens sont responsables de l'unité de reconstitution des cytotoxiques et ont reçu une formation spécifique en oncologie leur permettant d'appréhender les molécules, leurs indications et leurs toxicités potentielles. Les chimiothérapies orales dispensées en ville échappent à ce circuit sécurisé.

b. Implication du pharmacien d'officine

Parce qu'elles sont majoritairement dispensées en ville, la sécurisation du circuit des chimiothérapies orales repose en grande partie sur le pharmacien d'officine. La dispensation des chimiothérapies orales à l'officine comporte de nombreux enjeux : l'optimisation de l'efficacité du traitement (délivrance d'informations sur les schémas posologiques, rédaction des plans de prise), la prévention et la détection des interactions médicamenteuses et des interactions avec l'alimentation et la prévention des effets indésirables (48). Au-delà de ces connaissances que lui-même doit s'approprier, le pharmacien d'officine doit également développer des compétences pédagogiques afin de retransmettre ces informations dans un langage accessible pour le patient. Dans le domaine de la cancérologie, la formation des pharmaciens se présente sous différentes modalités comme les enseignements post-universitaires, les e-learning, des diplômes universitaires. Ces formations peuvent être

organisées par des structures privées mais également par des universités ou par les établissements de santé eux-mêmes (33). Le pharmacien joue également un rôle dans l'adhésion du patient au traitement puisqu'il est en première ligne pour constater un défaut dans l'observance (utilisation des carnets de suivis comme indicateurs de l'observance des patients). L'amélioration de l'observance, la gestion de la toxicité ou encore la prévention du risque iatrogène sont des objectifs s'inscrivant dans le cadre du Plan cancer 2014-2019 (49). Des études ont cherché à évaluer la perception du pharmacien d'officine dans cette nouvelle mission d'accompagnement des patients sous chimiothérapies orales. Ainsi, en 2011, Abbott et al. interrogent des pharmaciens d'officine amenés à dispenser des chimiothérapies orales. Les points évalués dans cette étude concernent entre autres l'actualisation des connaissances des pharmaciens, leur sensibilisation aux doses usuelles mais aussi leur confiance en leur capacité à expliquer les traitements aux patients (seuls 9% des pharmaciens interrogés se sentent à l'aise pour expliquer le traitement à leurs patients). Il en ressort un réel besoin exprimé par les pharmaciens en termes de formation initiale et continue (50). Une enquête locale menée en 2013 dans des pharmacies d'officine de Haute-Normandie mettait en évidence les mêmes problématiques rencontrées par les pharmaciens d'officine dans la dispensation des anticancéreux. Cette enquête mettait l'accent sur la nécessité d'une coordination ville – hôpital pour optimiser la prise en charge thérapeutique des patients sous chimiothérapie orale (51).

c. Plan cancer 3, coordination ville-hôpital et limites du pharmacien d'officine

La sécurisation de l'utilisation des chimiothérapies orales est un des objectifs visés par le Plan cancer 3. L'élaboration de référentiels de bonnes pratiques pour accompagner les professionnels en ville et à l'hôpital y est préconisée (49). Aujourd'hui, des fiches de bon usage des anticancéreux oraux sont mises à jour régulièrement par les OMEDIT et constituent des supports pour les pharmaciens lors de leur dispensation de chimiothérapie orale.

L'implication du patient dans son traitement est aussi prévue à travers la promotion de programmes d'éducation thérapeutique (ETP) en cancérologie (action 3.3 du Plan cancer). Le plan Cancer met l'accent sur la nécessité d'une coordination ville-hôpital dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie orale.

La mise en application de ces mesures du Plan cancer 3 dans les établissements a récemment été évaluée à travers une étude prospective menée dans 18 centres de lutte contre le cancer (CLCC) (48). Il en ressort une disparité entre le déploiement des programmes d'ETP (54,5% des établissements inclus dans l'étude) et la mise en place des consultations pharmaceutiques sur le thème des anticancéreux oraux (72,7 % des établissements inclus dans l'étude). Les difficultés rencontrées par les établissements dans la mise en œuvre de la coordination ville-hôpital sont également pointées à travers cette étude : manque de moyens en termes de temps et manque de sécurisation des outils utilisés sont les principaux freins rencontrés. Les enjeux financiers soulevés par l'essor des chimiothérapies orales sont également abordés à travers plusieurs actions du Plan cancer. L'action 3.1 préconise un renforcement du bon usage des médicaments en ville « au regard des effets secondaires des nouvelles molécules et de leur prix ». L'action 3.2 suggère la mise en œuvre d'une valorisation de la consultation de prescription de chimiothérapie orale dans le but de soutenir les établissements de santé qui voient le nombre de consultations augmenter. La MIG proposée en 2016 par la DGOS va dans ce sens.

4. Hors-AMM et chimiothérapies orales : état des lieux

La prévalence des prescriptions hors-AMM dans le domaine des chimiothérapies orales est un sujet encore peu documenté. Le développement des anticancéreux oraux est encore récent ce qui peut expliquer le manque de données disponibles. Par ailleurs, si la maîtrise des prescriptions hors-AMM (CBU, décret liste en sus) est un enjeu dans la gestion et dans le financement des hôpitaux, l'encadrement de ces pratiques implique une formation des professionnels de ville. Les prescriptions hors-AMM des chimiothérapies orales présentent les mêmes enjeux que pour les chimiothérapies IV de la liste en sus : les anticancéreux oraux, en particulier les thérapies ciblées exposent les patients à des effets indésirables et le bon usage de ces thérapeutiques doit être garanti afin de préserver la balance bénéfice/risque dans l'intérêt du patient. D'autre part, les anticancéreux oraux, en particulier les thérapies ciblées, sont des molécules coûteuses qui représentent une part importante des dépenses de l'Assurance Maladie et il convient, à ce titre, d'en encadrer l'usage. L'étude de Kalis et al. Menée entre 2011 et 2013 évaluait la prévalence des prescriptions hors-AMM des chimiothérapies orales dans un centre de lutte contre le cancer à 29% (52). Néanmoins, la plupart de ces prescriptions étaient justifiées par des

recommandations des sociétés savantes ; au total, l'étude retrouvait un taux de 3,3% de prescriptions hors-AMM non justifiées.

On se propose d'étudier la prévalence des prescriptions hors-AMM des chimiothérapies orales au CHB afin d'analyser les conditions d'utilisation de ces molécules et leur conformité avec les recommandations disponibles.

MATÉRIELS ET MÉTHODE

Une étude rétrospective a été menée sur une période de cinq mois (de mai 2015 à septembre 2016) au CHB.

A. Critères d'inclusion

L'étude concernait toutes les chimiothérapies orales prescrites sur cette période dans les services d'hématologie et d'oncologie du centre. Le recueil a été réalisé par une extraction informatique à l'aide du mot de code « CHIMIOR », prononcé par les prescripteurs lors des consultations faisant l'objet d'une prescription de chimiothérapie orale. Ce code est retranscrit par le secrétariat en charge de la rédaction des comptes rendus de consultation en une formule indiquant la prescription de chimiothérapie orale (formule faisant référence à la délivrance de conseils et de la fiche de bon usage à destination des patients correspondant au traitement prescrit ; ces fiches sont élaborées par l'OMEDIT Normandie).

L'extraction informatique a permis le recueil des prescriptions de 260 patients.

B. Critères d'exclusion

Les patients dont les prescriptions entraient dans le cadre d'essais cliniques ont été exclus du recueil.

C. Recueil de données

Les données suivantes ont été recueillies sur chaque prescription à l'aide d'un fichier réalisé sur Excel (cf. Annexe 5) : les données liées au patient (identifiant, sexe, âge), la spécialité médicale (oncologie ou hématologie), la molécule prescrite (dénomination commune internationale - DCI), le type de consultation (primo-prescription ou suivi de prescription de chimiothérapie orale), l'indication ou situation clinique (incluant le stade du cancer), la ligne de traitement, l'association éventuelle à une autre molécule ou à un protocole. Les champs « références bibliographiques » et « présence d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) » dans le dossier du patient étaient renseignés dans le cas des prescriptions hors-AMM. Une colonne commentaire était prévue pour tout autre élément pouvant présenter un intérêt pour la suite du travail.

1. Données liées au patient

Ces données ont été recueillies afin d'avoir le contexte épidémiologique des patients.

2. Type de prescription, type de consultation et molécule prescrite

Le recueil du type de chimiothérapie a permis de dresser un bilan des prescriptions hors-AMM par spécialité et d'évaluer si la proportion de prescriptions hors-AMM était variable selon la spécialité médicale. L'extraction informatique du recueil de patient distinguait les consultations de primo-prescription de chimiothérapie orale des consultations pour suivi de chimiothérapie orale et permet d'avoir la proportion de patients avec initiation de traitement par chimiothérapie orale durant la période du recueil. Cette distinction est à mettre en lien avec le soutien financier proposé par la DGOS (MIG) aux établissements de santé (cf. 2 b) enjeux financiers). Le recueil du nom de la molécule a permis de présenter le bilan du hors-AMM par molécule et d'identifier les molécules faisant l'objet de plus de prescriptions hors-AMM.

3. La place de la molécule dans la stratégie thérapeutique (ligne de traitement et association éventuelle à une autre molécule ou protocole)

Les motifs de prescriptions hors-AMM en cancérologie ont été décrits pour les chimiothérapies injectables. Un des motifs récurrents de hors-AMM dans ce domaine est le caractère « restrictif » de certaines indications d'AMM qui précisent parfois le protocole et la ligne de traitement à utiliser. Le recueil de données telles que la ligne de traitement et les éventuelles autres molécules utilisées a permis de déterminer si les prescriptions hors-AMM de chimiothérapies orales sont liées à des discordances dans la place du traitement vis-à-vis de la stratégie thérapeutique précisée par l'AMM.

4. Indication ou situation clinique

L'objectif de cette donnée était de déterminer si les prescriptions hors-AMM de chimiothérapies orales se font dans des indications totalement absentes de l'AMM et interroger éventuellement des besoins non couverts par l'AMM.

5. Références bibliographiques

L'objectif était de déterminer la proportion de hors-AMM justifié dans les dossiers des patients et d'évaluer ainsi le niveau de preuve des références bibliographiques utilisées.

6. Présence d'une RCP dans le dossier du patient

L'objectif du recueil de ces données est de déterminer si les prescriptions hors-AMM étaient prises en concertation pluridisciplinaire et dans quelle proportion.

D. Analyse des résultats

L'objectif est de pouvoir réaliser une comparaison entre les pratiques de prescriptions hors-AMM pour les chimiothérapies intraveineuses et celles s'appliquant aux chimiothérapies orales. Deux types de « mécanisme de hors-AMM » ont été prévus : le cas où la molécule prescrite détenait l'AMM dans l'indication concernée mais que les conditions d'utilisation différaient de celles préconisées par le RCP (ligne de traitement, association à une autre molécule) et le cas où la molécule prescrite n'avait pas d'AMM dans l'indication concernée.

RÉSULTATS

Les prescriptions hors-AMM sont présentées dans ce bilan sous forme de tableau. Les autres prescriptions sont regroupées par molécules en annexe. Pour analyser le hors-AMM, les situations cliniques ont été comparées avec les mentions légales du RCP des molécules effectives à la date du recueil. Le « mécanisme du hors-AMM » décrit précédemment est renseigné dans la dernière colonne du tableau, l'abréviation « Réf.Biblio » renvoie à la présence d'une référence bibliographique dans le dossier patient.

Durant la période de référence de l'étude (de mai 2015 à septembre 2016), 260 prescriptions de chimiothérapies orales ont été rapportées pour les chimiothérapies orales au CHB.

Au total, environ 36% (94/260) des prescriptions concernaient l'hématologie, 50% (131/260) l'oncologie et 6,5% (17/260) l'hormonothérapie. Les chimiothérapies orales qui étaient prescrites dans le cadre de protocole d'essais cliniques représentaient 6,5% (17/260) des prescriptions et ont été exclues du recueil. Les primo-prescriptions de chimiothérapie orale représentaient 82% du recueil, les 18% restant correspondaient à des suivis de prescriptions orales. Les molécules prescrites se répartissaient en 27 spécialités différentes.

Le bilan du recueil est présenté en distinguant trois catégories : les molécules utilisées en hématologie, les molécules utilisées en oncologie hors-hormonothérapie et les molécules relevant de l'hormonothérapie.

A. Analyse des résultats en hématologie

Description de la population

Entre mai 2015 et septembre 2016, 94 patients ont été traités par chimiothérapie orale pour une hémopathie (cf. Tableau 2, cf. Figure 5) répartition des patients par type d'hémopathie est présentée en figure 5.

	T	otal				
Caractéristiques	N=94					
Sexe						
Homme	53	56.4%				
Femme	41	43.6%				
Age moyen en années (écart-type en années)						
68 (+/-12)						

Tableau 2 : caractéristiques des patients traités pour hémopathie.

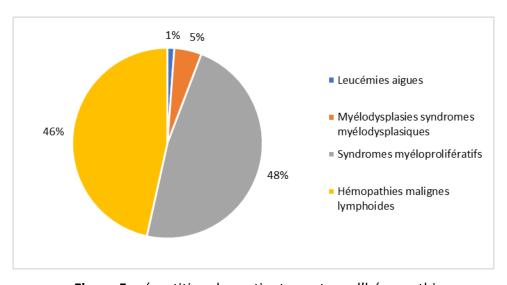


Figure 5 : répartition des patients par type d'hémopathie.

La pathologie la plus représentée pour ce recueil en hématologie était le myélome avec 27 % des prescriptions. Les traitements étaient, pour la plupart, prescrits en première ligne (cf. Figure 6).

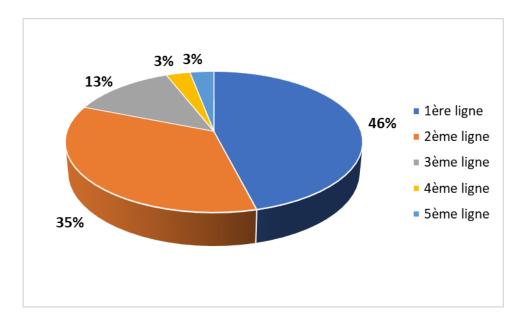


Figure 6 : répartition des prescriptions d'hématologie par ligne de traitement.

Les chimiothérapies orales prescrites en hématologie se répartissaient en 16 molécules soit 60% des molécules du recueil. Dans 69 % des cas, il s'agissait de primo-prescriptions de chimiothérapie orale.

Trois grandes classes thérapeutiques étaient représentées : les inhibiteurs de tyrosine kinase, les immunomodulateurs et les moutardes à l'azote (cf. Figure 7).

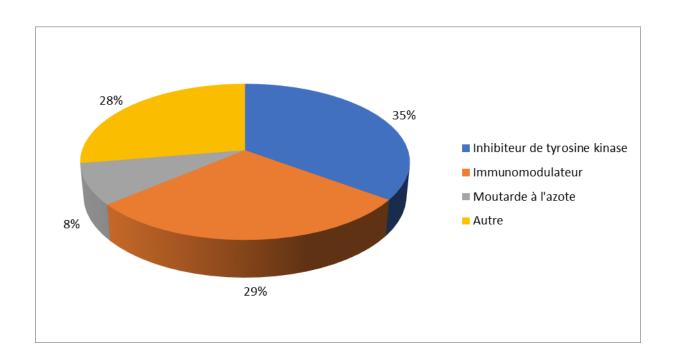


Figure 7: répartition des prescriptions d'hématologie par classe thérapeutique.

La classe thérapeutique la plus représentée était celle des inhibiteurs de tyrosine kinase avec 35 % des prescriptions (cf. Figure 7). La molécule la plus prescrite était l'hydroxyurée (cf. Figure 8).

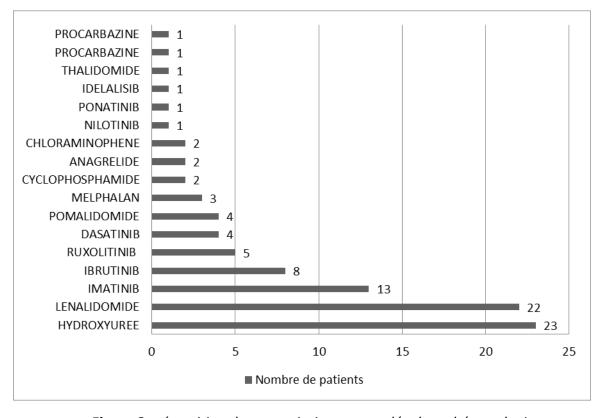


Figure 8 : répartition des prescriptions par molécule en hématologie.

Sur l'ensemble des prescriptions en hématologie :

- 95,7 % (90/94) des prescriptions respectaient le cadre de l'AMM.
- 4,3 % (4/94) des prescriptions étaient hors-AMM et hors PTT (hors référentiel).

DCI	Situation clinique	Protocole ou molécules associées	Ligne de traitement	Nombre de patients	Présence d'une réf. Biblio.	Mécanisme du Hors- AMM
LENALIDOMIDE	Anémie sidéroblastique à caryotype normal, faible risque, traité par EPO.	NC	2	1	Oui	indication
MELPHALAN	Amylose de stade III selon la Mayo Clinic	Prednisone	1	1	Non	indication
HYDROXYUREE	LAM1 à caryotype normal, FLT3 +, NPM1 muté	NC	3	1	Non	indication
HYDROXYUREE	Thrombocytose isolée.	NC	1	1	Non	indication

Tableau 3: détail des prescriptions hors-AMM en hématologie.

Une prescription était justifiée par une argumentation bibliographique figurant dans le compte-rendu de RCP: il s'agit de la prescription de lénalidomide dans l'anémie sidéroblastique à caryotype normal: « Etude randomisée du lénalidomide avec ou sans EPO chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique avec un score IPPS bas et sans délétion 5g transfusion dépendants » (53).

Seul un dossier comporte la mention du recours au hors-AMM de façon explicite : il s'agit du hors-AMM impliquant le lénalidomide : « Perte de réponse en janvier 2015 qui va conduire à discuter du dossier en RCP et pour lequel un traitement par REVLIMID pourrait être proposé hors-AMM ».

En conclusion, l'hydroxyurée a été retrouvée à deux reprises prescrite en hors-AMM dans ce recueil de patients d'hématologie. Ces prescriptions seront abordées en discussion. Par ailleurs, la prescription hors-AMM du lénalidomide était argumentée par une étude ayant

fait l'objet d'une communication orale à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2013 avant d'être publiée dans J Clin Oncol la même année (53).

La prescription de melphalan ne s'accompagnait d'aucune argumentation bibliographique dans la RCP du dossier.

B. Analyse des résultats en hormonothérapie

Dix-sept patients ont été traités par hormonothérapie dans ce recueil. Les prescriptions concernaient quatre molécules : le tamoxifène, l'anastrozole, l'exemestane et le bicalutamide. Les prescriptions d'hormonothérapies étaient toutes dans l'AMM (cf. Annexe 5 a).

C. Analyse des résultats en oncologie

Huit chimiothérapies orales ont été prescrites aux 131 patients du recueil rattachés à un séjour d'oncologie (hors hormonothérapie). Les thérapies ciblées représentent 37% des prescriptions (cf. Figure 8). La molécule la plus prescrite était le témozolomide (cf. Figure 9).

Sur l'ensemble des prescriptions d'oncologie :

- 88.6% (116/131) respectaient le cadre de l'AMM ;
- 11.4% (15/131) étaient hors-AMM.

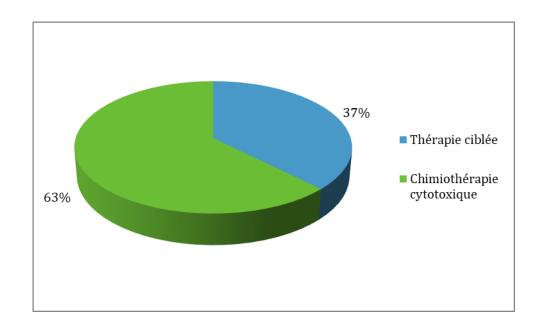


Figure 9 : répartition des prescriptions par type de chimiothérapie en oncologie.

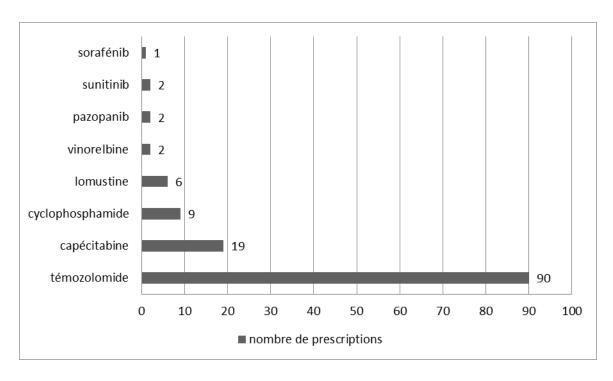


Figure 10 : répartition des prescriptions par molécule en oncologie.

Les résultats sont présentés par molécule.

Témozolomide, Temodal®

Le témozolomide représentait la majorité des prescriptions d'oncologie (69%) (Figure 9). Les 90 prescriptions représentaient 6 situations cliniques différentes. Deux d'entre elles ne correspondaient à aucune des indications de l'AMM : il s'agit du gliosarcome (deux patients du recueil) et le phéochromocytome (un seul patient) (cf. Tableau 4).

Situation clinique	Protocole ou molécules associées	Ligne de traitement	Nombre de patients	Présence d'une réf. Biblio.	Mécanisme du Hors- AMM
phéochromocytome	NC	2	1	Non	indication différence de celle(s) du RCP
gliosarcome stade IV	AVASTIN	1	2	Non	indication différence de celle(s) du RCP

Tableau 4 : détail des prescriptions hors-AMM de témozolomide.

Le patient traité par témozolomide pour l'indication phéochromocytome a bien bénéficié d'une RCP pour cette décision thérapeutique, le compte-rendu de RCP mentionnait « le dossier a été discuté en comité COMETE ». Le réseau national COMETE de la surrénale est un projet retenu par l'INCA en 2007 et en cours pour la période 2014-2017 (54). Il est constitué d'un centre coordonnateur, de 9 centres experts régionaux, de 19 centres associés et d'un réseau de recherche associé. L'une des missions de ce réseau est une mission d'expertise avec, entre autres, la mise en place de RCP de recours et l'élaboration de recommandations. Le compte-rendu de ce comité « COMETE des glandes surrénales » ne figurait pas dans le dossier informatique du patient. L'argumentation bibliographique potentiellement présente dans ce compte-rendu n'est donc pas tracée.

Les prescriptions de témozolomide dans le gliosarcome ont été prises en RCP. Ces prescriptions hors-AMM intervenaient en première ligne ce qui interroge sur l'existence de

thérapeutique utilisable en première ligne dans cette indication. Ces points seront abordés dans la discussion. Les comptes-rendus de RCP retrouvés dans le dossier patient ne contenaient pas d'argumentation bibliographique justifiant le hors-AMM.

Lomustine, Belustine®

Les 6 prescriptions de Lomustine du recueil étaient toutes dans l'AMM (cf. Annexe 5 b).

Capécitabine, Xeloda®

La capécitabine était prescrite chez 19 patients au moment du recueil. Durant la période de référence de l'étude, 10 patients ont fait l'objet d'une prescription hors-AMM de capécitabine (cf. Tableau 5).

Situation clinique	Protocole ou molécules associées	Ligne de traitement	Nombre de patients	Présence d'une réf. Biblio.	Mécanisme du hors-AMM
évolutivité métastatique pulmonaire, osseuse, médiastinale et péritonéale d'un carcinome des glandes salivaires	NC	3	1	Non	indication différente de celle(s) du RCP
cancer du sein localement avancé ou métastatique sans traitement préalable par taxane ni par anthracycline	NC	2	1	Non	stratégie thérapeutique différente de celle(s) du RCP
cancer du sein localement avancé ou métastatique sans traitement préalable par taxane ni par anthracycline	NC	1	1	Non	stratégie thérapeutique différente de celle(s) du RCP
cancer du sein localement avancé ou métastatique sans traitement préalable par taxane ni par anthracycline	AVASTIN	3	1	Non	stratégie thérapeutique différente de celle(s) du RCP et association
cancer du sein localement avancé ou métastatique avec traitement préalable par anthracyclines mais pas de traitement préalable par taxane et association à l'avastin	NC	1	3	Non	stratégie thérapeutique différente de celle(s) du RCP
cancer du sein localement avancé ou métastatique avec traitement préalable par taxanes mais pas de traitement préalable par anthracycline	NC	1	1	Non	stratégie thérapeutique différente de celle(s) du RCP
cancer du sein localement avancé ou métastatique avec traitement préalable par taxane mais pas de traitement préalable par anthracycline	NC	2	1	Non	stratégie thérapeutique différente de celle(s) du RCP
cancer du sein localement avancé ou métastatique avec traitement préalable par taxanes et par anthracyclines mais association à l'avastin	AVASTIN	1	1	Non	stratégie thérapeutique différente de celle(s) du RCP

Tableau 5 : détails des prescriptions hors-AMM de capécitabine.

La capécitabine n'a pas l'AMM dans l'évolutivité métastatique du carcinome des glandes salivaires. Cette molécule est indiquée dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique mais uniquement :

- En monothérapie
- Après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline
- Ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

Il convient de distinguer les prescriptions hors-AMM par utilisation de la capécitabine dans une indication non couverte par l'AMM (ici l'évolutivité métastatique du carcinome des glandes salivaires) et celles par utilisation de la molécule selon une stratégie thérapeutique différente de celle précisée dans l'AMM. Aucune de ces prescriptions hors-AMM n'a été justifiée dans les dossiers-patients.

Cyclophosphamide, Endoxan®

Dans ce recueil, on comptait 9 prescriptions de cyclophosphamide pour des pathologies autres qu'hématologiques. Toutes les prescriptions de cyclophosphamide en oncologie étaient dans l'AMM (cf. Annexe 5 c).

Vinorelbine, Navelbine®

Cette molécule était prescrite à deux reprises dans ce recueil. Une des deux indications ne figurait pas dans l'AMM de la vinorelbine orale : la tumeur desmoide mésentérique (cf. Tableau 6).

Situation clinique	Protocole ou molécules associées	Ligne de traitement	Nombre de patients	Présence d'une réf. Biblio.	Mécanisme du Hors-AMM
tumeur desmoïde mésentérique = maladie orpheline	NC	1	1	Oui	indication différente de celle(s) du RCP

Tableau 6 : détails de la prescription hors-AMM de vinorelbine.

Cette prescription de la vinorelbine dans la tumeur desmoide mésentérique était justifiée dans le CR de RCP présent dans le dossier du patient par une argumentation bibliographique faisant référence à une étude rétrospective menée à l'Institut Gustave Roussy, présentée à l'ASCO en 2016 puis publiée (55).

Sunitinib, Sutent®

Deux patients ont bénéficié d'une prescription de sunitinib durant la période de recueil. Une des prescriptions était hors-AMM.

Situation clinique	Protocole ou molécules associées	Ligne de traitement	Nombre de patients	Présence d'une réf. Biblio.	Mécanisme du Hors-AMM
sarcome d'EWING de l'hémibassin droit déclaration d'inclusion dans le protocole OUTC'S	NC	3	1	Oui	indication différente de celle(s) du RCP

Tableau 7: détails de la prescription hors-AMM de sunitinib.

L'utilisation du sunitinib dans le sarcome d'Ewing était justifiée dans le dossier du patient par « l'inclusion dans le protocole OUTC's (56) qui recense dans le cadre d'un observatoire les thérapies ciblées prescrites dans les sarcomes. »

Sorafénib, Nexavar®

Un patient a fait l'objet d'une prescription de sorafénib durant la période du recueil. Cette prescription était dans l'AMM (cf. Annexe 5d).

Pazopanib, Votrient®

Deux patients ont fait l'objet de prescription de pazopanib durant la période de recueil. Les deux prescriptions étaient dans l'AMM (cf. Annexe 1d).

D. Bilan du hors-AMM

DCI	Situation clinique	Protocole	Ligne de traitement	Nombre de patients	Présence d'une réf. Biblio.	Mécanisme du Hors-AMM
LENALIDOMIDE	anémie sidéroblastique à caryotype normal, faible risque, traité par EPO.	NC	2	1	Oui	indication
MELPHALAN	Amylose de stade III selon la Mayo Clinic	Prednisone	1	1	Non	indication
HYDROXYUREE	LAM1 à caryotype normal	NC	3	1	Non	indication
HYDROXYUREE	thrombocytose isolée.	NC	1	1	Non	indication
TEMOZOLOMIDE	phéochromocytome.	NC	2	1	Non	indication
TEMOZOLOMIDE	gliosarcome stade IV	AVASTIN	1	2	Non	indication
CAPECITABINE	évolutivité métastatique d'un carcinome des glandes salivaires	NC NC	3	1	Non	indication
CAPECITABINE	cancer du sein localement avancé ou métastatique sans traitement préalable par taxane ni par anthracycline	NC	2	1	Non	stratégie thérapeutique
CAPECITABINE	idem	NC	1	1	Non	stratégie thérapeutique
CAPECITABINE	idem	AVASTIN	3	1	Non	strategie thérapeutique
CAPECITABINE	cancer du sein localement avancé ou métastatique avec traitement préalable par anthracyclines mais pas de traitement préalable par taxane	AVASTIN	1	3	Non	stratégie thérapeutique
CAPECITABINE	cancer du sein localement avancé ou métastatique avec traitement préalable par taxanes mais pas de traitement préalable par anthracycline	NC	1	1	Non	stratégie thérapeutique
CAPECITABINE	idem	NC	2	1	Non	stratégie thérapeutique
CAPECITABINE	cancer du sein localement avancé ou métastatique avec traitement préalable par taxanes et par anthracyclines mais association à l'avastin	AVASTIN	1	1	Non	stratégie thérapeutique
VINORELBINE	tumeur desmoïde mésentérique = maladie orpheline	NC	1	1	Oui	indication
SUNITINIB	sarcome d'EWING de l'hémibassin droit déclaration d'inclusion dans le protocole OUTC'S	NC	3	1	Oui	indication

 Tableau 8 : récapitulatif global des prescriptions hors-AMM du recueil.

Au total, dans ce recueil 19 patients ont fait l'objet de prescriptions hors-AMM dans 16 situations cliniques différentes soit un taux de hors-AMM de 7%. Ces prescriptions ont été justifiées par des références bibliographiques dans 16% des cas (3 prescriptions sur les 19). Le taux de prescriptions hors-AMM non justifiées dans ce recueil est donc de 6,15% (16/260).

Les prescriptions hors-AMM concernant des indications non couvertes par l'AMM représentaient 53% des prescriptions hors-AMM (10 prescriptions sur les 19).

Les autres prescriptions hors-AMM recueillies sont considérées comme hors-AMM du fait des conditions d'utilisation (ligne de traitement ou association à une autre molécule) non couvertes par l'AMM et non du fait d'absence d'AMM de la molécule dans la pathologie concernée. Sur les 19 prescriptions hors-AMM, 16 ont été décidées dans le cadre de RCP.

DISCUSSION

Les pratiques de prescriptions hors-AMM sont connues dans le domaine de la cancérologie (7,8,30). Les anticancéreux représentant une source importante de dépenses pour l'Assurance Maladie, des dispositifs ont été mis en place afin d'avoir un regard sur ce type de prescription et vérifier leur pertinence.

L'essor des chimiothérapies orales étant encore récent, l'étude du hors-AMM appliquée aux anticancéreux oraux est encore mal documentée. Cette analyse présente un intérêt à la fois clinique par l'évaluation du respect du bon usage du médicament mais également économique au vu de la part importante que ces thérapies représentent dans les dépenses de l'Assurance Maladie. Notre étude a présenté les résultats d'un bilan quantitatif et qualitatif appliqué à un échantillon de patients d'un centre anticancéreux. Il en ressort un taux de prescription hors-AMM de 7%. Le taux de hors-AMM non justifié est de 6,15%.

Ce taux est bien inférieur à celui décrit au niveau national dans les chimiothérapies IV via une remontée d'informations réalisée à titre expérimental par 25 OMEDIT entre décembre 2013 et février 2014 (31). Cette différence peut s'expliquer par plusieurs hypothèses. En premier lieu, se pose la question de l'exhaustivité des données et interroge en priorité le nombre de patients inclus dans le recueil. Le recueil de patients faisait la distinction entre la primo-prescription de chimiothérapies orales et le suivi de chimiothérapie orale avec un ratio 82%/18%. La proportion très importante de primo-prescription par rapport au suivi interpelle et nous permet de penser qu'une partie des patients n'a pas été recueillie.

Le 24/04/2017		2015						2016														
CHIMOR	05	06	07	08	09	10	11	12	Total	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	Total
Chim io orale prim o-pres cription	12	14	6	7	11	20	15	25	110	22	13	18	16	10	16	14	11	23	28	18	15	204
Chimio orale suivi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	32	24	3	63	47	51	27	257
Total	12	14	6	7	11	20	15	25	110	22	13	18	16	20	48	38	14	86	75	69	42	461

Tableau 9 : répartition mensuelle des patients via le mot-clef CHIMIOR.

La répartition mensuelle des patients traités selon l'extraction par le mot-clef CHIMIOR indique un nombre supérieur de patients en 2016 par rapport à 2015 (cf. Tableau 9). L'identification des patients traités par chimiothérapie orale via ce mot-clef n'a commencé qu'en mai 2015 et un temps d'adaptation à ce dispositif permet d'expliquer la différence du nombre de patients entre les deux années. Ainsi, il semblerait qu'une partie des patients traités par chimiothérapie orale en 2015 n'ait pas été recueillie pour ce travail.

Le taux de prescriptions hors-AMM non justifié est de 6,15%. La seconde limite de ce recueil est l'hypothèse de l'absence de traçabilité des argumentations justifiant le recours au hors-AMM. Le gliosarcome et le phéochromocytome malin en première ligne sont des pathologies rares pour lesquelles aucune molécule n'a l'AMM. Bien que l'utilisation du témozolomide dans le phéochromocytome n'ait pas fait l'objet de justification dans le dossier du patient, Tatar et al. (57) mentionne l'usage de cette molécule dans le traitement de cette pathologie. De même, une étude décrite par Prados et al. (58) mentionne le recours au témozolomide dans le gliosarcome. Ainsi, il semblerait que les prescriptions hors-AMM de ce recueil s'appuient sur des arguments bibliographiques et il existerait un biais lié au manque de traçabilité des références bibliographiques. En cas de contrôle, la prise en charge par l'Assurance Maladie de ces molécules serait toutefois remise en cause. Ce bilan distingue deux types de « mécanisme du hors-AMM » : la prescription d'une molécule dans une indication totalement absente de l'AMM et la prescription d'une molécule selon des conditions d'utilisation non couvertes par l'AMM. La capécitabine est la seule molécule pour laquelle on retrouve une récurrence de prescriptions hors-AMM liées à des conditions d'utilisation de la molécule non couvertes par l'AMM. Ce phénomène peut s'expliquer de plusieurs façons : il peut être lié à une méconnaissance des prescripteurs quant au caractère « restrictif » de l'AMM de la capécitabine (utilisation en monothérapie, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée). En effet, aucune des prescriptions hors-AMM de la capécitabine par modification des conditions d'utilisation n'a été justifiée dans le dossierpatient et on suppose que les prescripteurs ne sont pas suffisamment sensibilisés aux conditions d'utilisation prévues par l'AMM. Une autre hypothèse est celle de l'absence de traçabilité des justifications dans les dossiers bien que les situations cliniques des patients justifient le recours à ces prescriptions hors-AMM.

Le taux de prescription hors-AMM non justifiées est supérieur à celui retrouvé dans l'étude de Kalis et al.(52) (pour rappel 3,3%). La majorité (88%) des prescriptions hors-AMM étaient justifiées par les prescripteurs avec des recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cela peut s'expliquer par une différence entre les systèmes de santé des Etats-Unis et de la France. Aux Etats-Unis, le coût des traitements est à la charge des patients par le biais de leur assurance santé. Ces organismes exigent des justifications

bibliographiques à haut niveau de preuve pour prendre en charge les prescriptions hors-AMM et refusent la prise en charge en cas de preuves jugées insuffisantes. En France, l'exigence d'argumentation bibliographique pour justifier le hors-AMM s'applique aux molécules de la liste en sus avec un impact financier en cas d'absence de ces justifications (ou présence de justification insuffisante). Les établissements de santé sont également soumis à des exigences de respect du bon usage pour les autres molécules mais sans réel impact financier ce qui peut expliquer le manque de traçabilité des justifications bibliographiques dans les dossiers des patients.

L'hydroxyurée est prescrite à deux reprises en dehors de l'AMM dans ce recueil. Néanmoins, l'utilisation de cette molécule en traitement symptomatique pour faire diminuer la leucocytose est bien connue et les prescripteurs disposent de suffisamment de recul sur l'efficacité et l'innocuité de cette molécule dans cette indication. La dernière mise à jour de cette AMM date de 2010 et ces prescriptions « hors-AMM » interroge sur une obsolescence de l'AMM de cette molécule.

CONCLUSION

Les prescriptions hors-AMM de ce recueil reposent la plupart du temps sur des éléments de preuve mais le manque de traçabilité des justifications est une problématique soulevée par ce travail. Par ailleurs, ce travail a permis de mettre en évidence la nécessité pour le CHB d'optimiser son système de recueil des patients sous chimiothérapie orale.

Une des perspectives serait de mettre à disposition une base de données bibliographiques de justification du hors-AMM dans le domaine des chimiothérapies orales. Par ailleurs, des actions de sensibilisation sur la tenue des RCP semblent nécessaires auprès des prescripteurs pour les inciter à tracer leurs argumentations dans le cas de prescriptions hors-AMM. Pour définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile, les professionnels de santé hospitaliers ont un rôle d'appui des professionnels de ville, de plus en plus impliqués dans la prise en charge des patients atteints de cancer. La mise en place de modalités de délivrance initiale hospitalière des chimiothérapies orales est une piste évoquée dans le Plan cancer 3 (49) pour accompagner le virage ambulatoire. Le bon usage du médicament et l'exigence de justifications dans le cas de prescriptions hors-AMM des chimiothérapies orales reposerait alors en grande partie sur le pharmacien hospitalier qui jouerait un rôle dans la maîtrise du hors-AMM des prescriptions d'anticancéreux oraux. A terme, l'encadrement des prescriptions hors-AMM de chimiothérapies orales pourrait s'inscrire dans la démarche du dispositif des PHMEV au vu de la part conséquente que ces molécules représentent dans l'enveloppe des dépenses de la ville issues de prescriptions hospitalières.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Institut National du Cancer (INCA). Développement des anticancéreux oraux Projections à court, moyen et long termes Disponible sur : www.e-cancer.fr
- 2. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). L'AMM et le parcours du médicament Disponible sur : www.ansm.sante.fr
- 3. Devred T. Autorisation de mise sur le marché des médicaments. Lamy Conformité, 2011.
- 4. ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain Avis aux demandeurs Disponible sur : www.ansm.sante.fr
- 5. Règlement (CE) N° 1234/2008 modifié par le règlement (CE) N° 712/2012 relatif aux modifications d'AMM Disponible sur : www.ec.europa.eu
- 6. ANSM. Qu'est-ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation ? Disponible sur : www.ansm.sante.fr
- 7. Levêque D, Michallat AC, Schaller C, et al Évaluation des indications hors-AMM chez des patients adultes traités par chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mai 2005 ;92(5) :498-500.
- 8. Jeunne CL, Billon N, Dandon A, et al. Prescriptions hors-AMM : comment en pratique les identifier, les encadrer, informer et les suivre ? *Thérapie*. 1 juill 2013 ;68(4) :225-31.
- 9. Code de la santé publique Article R5121-76-1 déc 30, 2014. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- 10. Article 21. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé décembre, 2011. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- 11. Bégué D. La prescription de médicaments hors AMM. Médecine Droit. mai 2003;2003(60):85-94.
- 12. Article L. 1142-1 du Code de la santé publique déc 5, 2009. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- 13. Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. avr 3, 2002. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- 14. Article 221-6 Code pénal janv 1, 2002. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- 15. Article 221-1 Code pénal janv 3, 1994. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- 16. Article 40 Code de déontologie médicale- Risque injustifié | Conseil National de l'Ordre des Médecins Disponible sur : www.conseil-national.medecin.fr

- 17. Article R4235-48 Code de la santé publique août 8, 2004. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- 18. Article R4235-61 Code de la santé publique. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- 19. Fédération Hospitalière de France (FHF). L'hôpital expliqué 2012 avr. Disponible sur : www.fhf.fr
- 20. Bras P, De Pouvourville G, Tabuteau D. Traité d'économie et de gestion de la santé. Droit Déontologie Soin. déc 2009;9(4):506.
- 21. Arrêté du 18 novembre 2013 fixant le contrat type de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale nov 18, 2013. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- 22. Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- 23. Ministère des solidarités et de la santé. Instruction ministérielle N° DSS/A1/CNAMTS/2017/234 du 26 juillet 2017 relative à la mise en œuvre du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins Disponible sur: www.circulaires.legifrance.gouv.fr
- 24. INCA. Situation de la chimiothérapie des cancers Année 2014 Disponible sur : www.e-cancer.fr
- 25. Article L162-4 Code de la sécurité sociale. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr
- 26. Ministère des solidarités et de la santé. Circulaire relative aux Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville Disponible sur : www.legifrance.fr
- 27. Direction Générale de la Sante Bureau médicament. Liste de retrocession Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr
- 28. INCA. Rapport interactif les cancers en France édition 2016 Disponible sur : e-cancer.fr
- 29. Arnaud P. (2016) Les prescriptions hors AMM en cancérologie : le rapport bénéfice/risque du patient, le retentissement financier et les obligations réglementaires, *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*, mai-juin 2016 vol 2(3) 146-156.
- 30. Falabregues A, Daul M, Pourroy B, et al. Pertinence des prescriptions « hors AMM/RTU » des molécules onéreuses dans un hôpital universitaire. *Thérapie*. sept 2015;70(5):385-402.
- 31. Borel C. Organisation du suivi des prescriptions hors AMM en cancérologie : illustration par une analyse des prescriptions de six biothérapies en région Haute-Normandie et comparaison Th D Pharm, Rouen 2014.

- 32. Haute Autorité de Santé (HAS). Fiche Méthode Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Disponible sur www.has-sante.fr
- 33. Sicard J. Le pharmacien d'officine en cancérologie, une collaboration hors-murs pour une délivrance optimale. *Actual Pharm*. 1 mars 2017 ;56(564):49-53.
- 34. INCA. La chimiothérapie orale du cancer en 2014 Disponible sur : e-cancer.fr
- 35. F. Ranchon, C. Bouret, B. Charpiat, *et al.* Sécurisation de l'emploi des chimiothérapies anticancéreuses administrables par voie orale. *Le Pharmacien Hospitalier* 2009; 44 : 36-44.
- 36. Renet S., Maritaz C., Lotz J.P, *et al.* Parcours de soin : modélisation et analyse des risques induits par les anticancéreux oraux. *Bull Cancer (Paris)*, avril 2016 ; 103 (4) : 345 -352.
- 37. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011, Apr 7; 117(14): 3733-6.
- 38. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, *et al.* Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010 May 10;28(14):2381-8.
- 39. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNIHM) : Anticancéreux : utilisation pratique, 7è Edition, déc-2013.
- Jacquin P, Levine M. Difficultés d'observance dans les maladies chroniques à l'adolescence. *Archives de pédiatrie* 15, janv 2008 ;15(1) : 89-94.
- 41. Levêque D, Duval C, Poulat C, *et al.* Mécanismes des interactions pharmacocinétiques impliquant les agents anticancéreux oraux. *Bull Cancer (Paris)*, janvier 2015; 102 (1): 65-72.
- 42. Hadrien Vuillet-A-Ciles. Les antinéoplasiques ciblés. *Actualités pharmaceutiques* nov 2014 ;53(540):30-4.
- 43. ANSM. Lettre aux professionnels de santé erreur médicamenteuse liée au MTX Disponible sur : www.ansm.sante.fr
- 44. Goodin S, Griffith N, Chen B, et al. Safe Handling of Oral Chemotherapeutic Agents in Clinical Practice: Recommendations From an International Pharmacy Panel. *J Oncol Pract.* janv 2011;7(1):7-12.
- 45. Hantraye B, Leroux A, Clere N. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actual Pharm*. 1 déc 2015 ;54(551) :22-7.
- 46. Merlin J.L les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. *La lettre du Pharmacologue*. avril- mai-juin 2008 22(2) : 51-62.
- 47. Ministère des affaires sociales et de la Santé. Circulaire n o DGOS/R1/2016-407 du 23 décembre 2016 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2016 des établissements de santé-MIG PPCO. Disponible sur: solidarites-sante.gouv.fr

- 48. Occchipinti S, Petit-Jean E, Pinguet F, et al. Implication du pharmacien dans l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux : état des lieux dans les centres de lutte contre le cancer. Bull Cancer (Paris), 2017.
- 49. INCA. Plan Cancer 2014-2019 Disponible sur : www.e-cancer.fr
- 50. Abbott R, Edwards S, Whelan M, et al. Are community pharmacists equipped to ensure the safe use of oral anticancer therapy in the community setting? Results of a cross-country survey of community pharmacists in Canada. *J Oncol Pharm Pract.* févr 2014;20(1):29-39.
- 51. Deschepper L. Chimiothérapie orale en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute-Normandie Th D Pharm, Rouen 2014.
- 52. Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, et al. Prevalence of Off-Label Use of Oral Oncolytics at a Community Cancer Center. *J Oncol Pract.* mars 2015;11(2):e139-43.
- 53. A randomized study of lenalidomide (LEN) with or without EPO in RBC transfusion dependent (TD) IPSS low and int-1 (lower risk) myelodysplastic syndromes (MDS) without del 5q resistant to EPO. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 7002)
- 54. INCA COMETE Association « Surrénales » Disponible sur : http://www.surrenales.info/reseaux-specialises/inca-comete
- 55. Mir O, Chahirez R, Rimareix F, et al. Efficacy of oral vinorelbine in advanced/progressive desmoid tumours: An updated retrospective study in 50 patients *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11050)

Disponible sur: http://meetinglibrary.asco.org/record/123140/abstract

- 56. Eberst L, Cropet C. Le Cesne A, et al. The off-label use of targeted therapies in sarcomas: the OUTC'S program | *BMC Cancer* 2014.
- 57. Tatar Z, Thivat E, Planchat E, et al. Temozolomide and unusual indications: Review of literature. *Cancer Treatment Reviews* 2013 39: 125-135.
- 58. Prados MD, Chang SM, Butowski N, *et al*. Phase II Study of Erlotinib Plus Temozolomide During and After Radiation Therapy in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme or Gliosarcoma. *J Clin Oncol* 2009 1; 27(4): 579-84.

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

Annexe	Titre de l'Annexe
	Article 18 de la loi n° 2011-2012 du 29
	décembre 2011 relative au renforcement de
Annexe 1	la sécurité sanitaire du médicament et des
	produits de santé
Annexe 2	Liste de retrocession
Annexe 3	Objectif 3 du plan cancer d'après (52).
Annexe 4	Liste des traitements anticancéreux oraux
	disponibles en avril 2016, d'après (1).
Annexe 5	Présentation du fichier de recueil de
	données
Annexe 6	Prescriptions AMM du recueil

Annexe 1 : Article 18 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

Article L.5121-12-1

- I. 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.
- II. Les recommandations temporaires d'utilisation mentionnées au I sont mises à disposition des prescripteurs.
- III. 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 et 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.

IV. – Les recommandations temporaires d'utilisation mentionnées au I sont établies après information du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Les recommandations temporaires d'utilisation sont élaborées dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État. Concernant les maladies rares, l'agence visée à l'article L.5311-1 élabore les recommandations temporaires d'utilisation en s'appuyant notamment sur les

travaux des professionnels de santé prenant en charge ces pathologies et, le cas échéant, les résultats des essais thérapeutiques et les protocoles nationaux de diagnostics et de soins.

Ces recommandations sont assorties d'un recueil des informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation de la spécialité par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou l'entreprise qui l'exploite, dans des conditions précisées par une convention conclue avec l'agence. La convention peut comporter l'engagement, par le titulaire de l'autorisation, de déposer dans un délai déterminé une demande de modification de cette autorisation.

Annexe 2 : Liste de rétrocession

Conformément à l'article L.5126-1 du CSP, les établissements de santé peuvent disposer d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), dont l'usage est en principe réservé aux patients de l'établissement. Cette PUI assure la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux stériles.

À titre dérogatoire, et sous certaines conditions, la PUI hospitalière peut être autorisée, par l'agence régionale de santé, à rétrocéder des médicaments achetés par l'établissement de santé, à des patients ambulatoires (article L.5126-4 du CSP).

Pour être rétrocédables, les médicaments doivent être inscrits : d'une part, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, prévue à l'article L.5123-2 du CSP (cf. fiche médicaments) ; d'autre part, sur une liste spécifique des médicaments qui peuvent être vendus au public, prise par arrêté du ministre chargé de la Santé, après avis de l'ANSM (ex-Afssaps). Les médicaments qui figurent sur cette liste sont en règle générale dispensés par les PUI. Ils peuvent toutefois, par exception, être dispensés par les PUI et les pharmacies d'officine, pour ce qui concerne les médicaments dits du double circuit, dispensés dans le cadre du traitement VIH et des hépatites B et C.

Les médicaments pouvant être inscrits sur la liste de rétrocession (articles R.5126-102 à R.5126-110 du CSP) sont : les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ; les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATU de cohorte/article L.5121-12, a du CSP) ; les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle (article R.5121-116 du CSP).

Annexe 3 : Objectif 3 du plan cancer d'après (51).

Sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales

L'utilisation de traitements anticancéreux oraux est en constante augmentation. En 2020, leur proportion pourrait atteindre 50 % des traitements à base d'anticancéreux. Les chimiothérapies par voir orale apportent un confort pour les malades. Cependant, elles sont parfois considérées à tort comme moins toxiques que les chimiothérapies intraveineuses. Le patient n'étant pas à l'hôpital pendant le traitement, la gestion des effets secondaires peut être difficile et le risque de non-observance est réel. En cas de mauvaise observance, les objectifs thérapeutiques peuvent ne pas être atteints, ce qui provoque une perte de chance pour les malades. Pour accompagner l'essor des chimiothérapies orales tout en garantissant l'efficacité et la sécurité de ces traitements, il faut bien définir leurs indications, mettre en place une organisation permettant une réelle articulation entre l'équipe de premier recours et en particulier le médecin généraliste et l'hôpital et une juste valorisation de l'implication de chaque acteur, prendre le temps d'informer et d'impliquer le patient dans la conduite du traitement.

Action 3.1 : Définir les bonnes pratiques d'utilisation des chimiothérapies orales pour accompagner les professionnels en ville et à l'hôpital.

- Produire et diffuser des référentiels nationaux de stratégie thérapeutique à destination des équipes spécialisées incluant la définition de la place des chimiothérapies orales (voir Action 2.7).
- Définir des guides nationaux précisant les modalités d'utilisation des chimiothérapies orales, les conditions de prévention et de gestion des toxicités afférentes à ces médicaments sur la base des travaux déjà initiés en région par les OMEDIT et RRC.

Action 3.2 : Adapter les organisations à l'essor des chimiothérapies orales.

- Expérimenter des modalités organisationnelles de prise en charge des patients sous chimiothérapie orale s'appuyant sur différents acteurs de santé en ville et à l'hôpital, dans un appel à projets dédié (ou dans le cadre du PREPS Cancer) comprenant une évaluation médico-économique des différents modèles organisationnels.
- Étudier différentes modalités de financement des centres autorisés pour cette activité de prescription de chimiothérapie orale et de suivi à distance des patients en articulation avec la ville; par exemple une forfaitisation ou une valorisation de la consultation de prescription d'une chimiothérapie orale. Cette réflexion doit être inscrite au programme du CORETAH.

Action 3.3 : Impliquer le patient en développant l'éducation thérapeutique en cancérologie.

- Promouvoir le développement de programmes d'éducation thérapeutique des patients (axés sur l'information, l'observance, la gestion des effets indésirables) essociant les équipes hospitalières et les professionnels de santé de premier recours (médecin, pharmacien, infirmier), notamment par des programmes de formation en e-learning.
- Développer une information pour les patients en miroir des guides nationaux sur les chimiothérapies orales (voir Action 3.1) en particulier sur la prévention et la gestion des effets secondaires pour améliorer la qualité de vie, l'observance et la sécurité des traitements.

Action 3.4 : Définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile.

La délivrance des traitements sous une forme orale, qui va prendre une grande ampleur au cours des prochaines années, doit être organisée et sécurisée. Les équipes hospitalières médicales et pharmaciennes doivent développer une capacité de suivi et un rôle d'appui aux professionnels de ville sur ce point. Il parsit également important de ménager, autour de la phase d'initiation du traitement, une phase de suivi par l'équipe hospitalière permettant de mieux identifier et gérer les effets secondaires de ces traitements.

 Réfléchir aux modalités de délivrance initiale d'une chimiothérapie orale pour mieux la sécuriser en examinant notamment l'hypothèse d'une délivrance initiale hospitalière.

Annexe 4 : Liste des traitements anticancéreux oraux disponibles en avril 2016, d'après (1).

Hexastat	altretamine
Bosulif	bosutinib
Vercyte	pipobroman
Glivec	imatinib
Estracyt	estramustine
Revlimid	lenalidomide
Iclusig	ponatinib
Thalidomide CLG	thalidomide
Jakavi	ruxolitinib
Celltop	etoposide
Sprycel	dasatinib
Natulan	procarbazine
Vesanoid	tretinoïne
Imnovid	pomalidomide
Tasigna	nilotinib
Erivedge	vismodegib
Chloraminophene	chlorambucil
Myleran	busulfan
Hydrea	hydroxycarbamide
Giotrif	afatinib
Purinethol	mercaptopurine
Belustine et Gé	lomustine
Methotrexate Bellon	methotrexate
Endoxan	cyclophosphamide
Alkeran	melphalan
Zavedos	idarubicine

Capsion	lodure de sodium l131
Temodal et Gé	temozolomide
Lanvis	tioguanine
Iressa	gefitinib
Xeloda	capecitabine
UFT	tegafur/uracile
Navelbine	vinorelbine
Targretin	bexarotene
Mekinist	trametinib
Fludara	fludarabine
Lysodren	mitotane
Xagrid	anagrelide
Tafinlar	dabrafenib
Tarceva	erlotinib
Xalkori	crizotinib
Zelboraf	vemurafenib
Zykadia	ceritinib
Afinitor	everolimus
Hycamtin	topotecan
Inlyta	axitinib
Nexavar	sorafenib
Sutent	sunitinib
Votrient	pazopanib
Xtandi	enzalutamide
Teysuno (non remboursé)	tegafur / gimeracil / oteracil
Zytiga	acetate d'abiraterone
Anandron	nilutamide

	topurine monohydrate
	,
midex et Gé anastro	zole
omasine et Gé exemes	tane
prelsa vandeta	anib
sodex et Gé bicaluta	ımide
metriq cabozar	ntinib
tilbene diethyls	tilbestrol
exine et Gé flutamic	de
eston toremif	ene
lutal médrox	yprogestérone
nara et Gé letrozol	е
pruvica ibrutini	b
ivima lenvatir	nib
parza olaparik)
gace megest	rol acetate
lvadex tamoxif	ene
omzo sonideg	ib
/arga regoraf	enib
verb lapatini	b
rgatef (non remboursé ninteda	nib
ydak panobir	nostat
lelig idelalisi	b
nsurf triflurid	ine / tipiracil

Annexe 5 : Présentation du fichier de recueil de données

Ī					D		Indication	Ligne		R	Réf.
	N°				С		/	De	Protocole	С	Biblio.
	СНВ	Age	Sexe	Spécialité	ı	Consultation	Situation	Traitement		Р	
							clinique				

N°CHB: correspond à l'identifiant unique du patient au CHB

Spécialité : renvoie à la spécialité médicale : oncologie ou hémtologie

DCI: correspond à la molécule prescrite

Consultation: cette colonne est réservée au type de consultation: primo-prescription de chimiothérapie orale ou suivi de prescription de chimiothérapie orale

RCP: présence du compte-rendu de RCP dans le dossier patient

Réf. Biblio. : cette colonne était renseignée en cas de prescription hors-AMM

Annexe 6: Prescriptions AMM du recueil

a) Prescriptions AMM hormonothérapie

DCI	indication	ligne de traitement	consultation	protocole	RCP
TAMOXIFENE	Cancer du sein droit opéré par mammectomie carcinome canalaire infiltrant de grade I RH+ HER2++ Ki67 à 40%	1	primo-prescription		Oui
EXEMESTANE	Cancer du sein droit opéré par mammectomie	2	primo-prescription		Oui
EXEMESTANE	cancer du sein gauche Her2 négatif	1	primo-prescription		Oui
ANASTROZOLE	Adénocarcinome canalaire invasif grade II de 24mm. Récepteurs hormonaux positifs	3	primo-prescription		Oui
TAMOXIFENE	Carcinome mammaire bilatéral de type CCI, RH+, Her2 Ki 67 à 65%	1	primo-prescription		Oui
ANASTROZOLE	Carcinome canalaire invasif de grade SBR II (3+3+1). HER négatif-récepteurs œstrogènes++	1	primo-prescription		Oui
ANASTROZOLE	Carcinome mammaire gauche opéré par mammectomie, ganglion sentinelle pour un CCl grade II de 14 X 20 mm, RO+ 100%, RP+ 70%, HER2-Ki67 à 20%	1	primo-prescription		Oui
ANASTROZOLE	Cancer du sein droit HER2 nég	1	primo-prescription		Oui
TAMOXIFENE	Cancer de la prostate	1	primo-prescription	radiothérapie	Oui
BICALUTAMIDE	CCI de grade II, RE + RP+, HER2 négatif, Ki67 à 25%	3	primo-prescription		Oui
TAMOXIFENE	CCI grade I HER2 nég RH+	1	primo-prescription		Oui
ANASTROZOLE	carcinome mammaire droit, opéré par mammectomie pour un CCI, grade SBR2	1	primo-prescription		Oui
ANASTROZOLE	Carcinome mammaire invasif de nature canalaire HER2 première ligne métastatique	1	primo-prescription		Oui
ANASTROZOLE	cancer du sein gauche négligé de type T4bN+M+.RP+ 15%, HER2 négatif, Ki 67 estimé à 15%	1	primo-prescription		Oui
ANASTROZOLE	Carcinome canalaire invasif de grade SBR II (3+2+1). Expression significative des récepteurs hormonaux	1	primo-prescription		Oui
EXEMESTANE	Cancer du sein stade avancé ap échec ttt anti oestrogène	3	primo-prescription		Oui
TAMOXIFENE	Cancer du sein forme évoluée	1	suivi		Oui

b) Prescriptions AMM de Lomustine

indication	ligne de traitement	consultation	protocole	RCP
Glioblastome secondaire	2	primo-prescription	AVASTIN	Oui
oligodendriome grade III	1	primo-prescription	PCV*	Oui
glioblastome	2	primo-prescription		Non
oligoastrocytome mixte anaplasique	3	primo-prescription		Oui
oligodendrogliome	1	primo-prescription	PCV	Oui
lésion gliale de bas grade en récidive tumorale sur un mode plus agressif	3	suivi		

^{*}protocole Lomustine/Vincristine/Procarbazine

c) Prescriptions AMM de cyclophosphamide

indication	ligne de traitement	consultation	protocole	RCP
Histiosarcome du bras gauche -Comité sarcome	4	primo-prescription		Oui
Carcinome mammaire bilatéral	3	primo-prescription		Oui
Carcinome lobulaire invasif, grade II, RH+, Her2-PO métronomique	6	primo-prescription		Oui
Carcinome canalaire invasif, grade II RE 20 %, RP -, Her2 ++,	5	primo-prescription		Oui
Evolution métastatique pleurale d'un carcinome mammaire bilatéral	4	primo-prescription		Oui
Carcinome mammaire indifférencié de grade III, triple négatif, KI67 à 80%.	5	suivi		Oui
Lésion ovarienne border-line ou invasive, stade IIIC	6	suivi		Oui
La biopsie ganglionnaire retrouve un carcinome canalaire infiltrant RH et HER2 en cours.résultats montrent des RH négatifs sur cette biopsie sus- claviculaire	3	suivi		Oui
Cancer du sein gauche RH+ HER2 négatif d'emblée métastatique sur le plan hépatique, pleuro-pulmonaire et osseux	6	suivi		Oui

d) Prescriptions AMM de sorafenib et de pazopanib

DCI	indication	ligne de traitement	consultation	protocole	RCP
SORAFENIB	cancer vésiculaire de la thyroide avec métastase pulmonaire et évolutivité cervicale	2	primo-prescription		Oui
PAZOPANIB	rechute métastatique d'un sarcome des gaines nerveuses périphériques- Comité sarcome interrégional	3	primo-prescription		Oui
PAZOPANIB	léiomyosarcome d'origine utérine métastatique pulmonaire et coeliaque traitement par VOTRIENT, thérapie ciblée indiquée à partir de l'échec d'une première ligne par anthracyclines dans les sarcomes non adipocytaires.	3	suivi		Oui





SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



REKBI Siham

Chimiothérapies orales au Centre Henri Becquerel : évaluation des prescriptions hors Autorisation de Mise sur le Marché.

Th. D. Pharm., Rouen, 2017, 76 pages.

RESUME

La prise en charge du cancer a été marquée ces dernières années par le développement des chimiothérapies ciblées dont le mode d'action est basé sur les mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Une partie de ces molécules est disponible par voie orale avec pour conséquence une modification de la prise en charge des patients au profit du secteur ambulatoire. Actuellement, 77 anticancéreux oraux disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). L'AMM a vocation à valider l'évaluation scientifique de chaque médicament pour assurer que le bénéfice pour les patients l'emporte sur les risques associés à la consommation de la molécule. Elle précise les conditions d'utilisation pour lesquelles l'efficacité et l'innocuité de la molécule ont été validées. Les médecins sont parfois amenés à prescrire en dehors de l'AMM des médicaments, on parle de prescription hors-AMM. Ces pratiques sont connues en cancérologie (situation clinique pour lesquels aucune molécule n'a l'AMM, populations particulières avec manque de données cliniques disponibles). A l'hôpital, le suivi du hors-AMM en cancérologie est particulièrement encadré. Les chimiothérapies orales, parce qu'elles sont disponibles en ville échappent à ce suivi. L'objectif de cette étude, menée sur un recueil de patients du Centre Henri Becquerel, était d'évaluer la prévalence des prescriptions hors-AMM de chimiothérapies orales et leur pertinence à travers l'analyse des justifications bibliographiques.

Si la majorité des prescriptions hors-AMM repose sur des justifications bibliographiques à haut niveau de preuve, cette étude met en évidence un manque de traçabilité de ces justifications dans les dossiers des patients. Il semble nécessaire de sensibiliser les prescripteurs à l'importance de tracer leur argumentation en cas de recours aux prescriptions hors-AMM. Par ailleurs, cette étude met l'accent sur la nécessité d'optimiser le système d'identification des patients sous chimiothérapie orale au CHB.

MOTS CLES: hors-AMM - chimiothérapies orales – pharmacien d'officine – cancer

JURY

Président : Monsieur VARIN Rémi, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Membres: Monsieur DAOUPHARS Mikaël, Praticien Hospitalier

Madame MONZAT Doreya, Praticien Hospitalier

Monsieur TILLY Hervé, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Monsieur LEMARE François, Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE : 25 septembre 2017