

Intérêts et limites du suivi de la prescription hors AMM des molécules onéreuses de la liste en sus de la T2A : analyse des consommations 2019 en région PACA

Mathilde Castoldi

▶ **To cite this version:**

Mathilde Castoldi. Intérêts et limites du suivi de la prescription hors AMM des molécules onéreuses de la liste en sus de la T2A : analyse des consommations 2019 en région PACA. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03485560

HAL Id: dumas-03485560

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03485560

Submitted on 17 Dec 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 3 septembre 2021

Par Madame Castoldi Mathilde
Née le 23 novembre 1993 à Châlons en Champagne (51)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

INTÉRÊTS ET LIMITES DU SUIVI DE LA PRESCRIPTION HORS AMM DES MOLÉCULES ONÉREUSES DE LA LISTE EN SUS DE LA T2A : ANALYSE DES CONSOMMATIONS 2019 EN RÉGION PACA

----oOo----

JURY :

Président :
Professeur Patrice Vanelle

Membres :
Professeur Gaël Grimandi
Docteur Marie-Hélène Bertocchio
Docteur Émilie Coquet

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS	
ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS	
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.	
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES	
BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER	
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMEMENTS

Aux membres de mon jury,

Au Professeur Vanelle, je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être le président de mon jury et d'être à l'écoute de vos internes. Tous les internes n'ont pas un coordonnateur de DES comme vous.

A Marie-Hélène, je voulais absolument faire ma thèse sur le sujet des molécules onéreuses hors-AMM, sujet que je trouvais passionnant et qui m'amenait à réfléchir, je vous remercie donc d'avoir accepté de m'encadrer malgré le peu de temps durant lequel j'ai été votre interne, peu de pharmaciens l'auraient fait. Merci d'avoir été réactive à chaque fois qu'il l'a fallu.

Au Professeur Grimandi car habituellement les internes choisissent un universitaire d'une autre ville dans le jury plus pour respecter le protocole, que par véritable envie. Pour ma part, c'était un vrai choix, car j'ai apprécié échanger avec vous durant mon mandat à la FNSIP-BM, merci donc de me faire l'honneur de faire partie de mon jury, cela me touche énormément.

A Émilie, qui a su m'aider quand j'avais du mal à me mettre à la rédaction de ma thèse. J'ai beaucoup appris à l'hôpital européen, grâce à Vanessa et toi. Faire un stage dans votre PUI m'a fait appréhender la pharmacie hospitalière d'une façon différente et me fait aimer encore plus ce métier.

À mes parents,

A mon papa et ma maman, sans qui je n'aurais rien réussi. Comment rêver meilleur exemple ? Être à la hauteur de ce que vous m'avez donné m'animera tout au long de ma vie. Papa pour m'avoir appris plein de choses, donné le sens de la famille, de l'amitié, ton sens de l'humour et j'espère aussi, ton sens de la diplomatie. Tu es un papa incroyable, j'ai eu beaucoup de chance. Maman, d'une classe inégalable, tu m'as transmis ta passion de la lecture et tu m'as montré que le féminisme ne se crie sur tous les toits pas mais se vit simplement en étant une femme indépendante, et que pour réussir il faut se remonter les manches.

Pour avoir été des parents investis tout en étant jamais sur mon dos, pour m'avoir poussée tout en me laissant procrastiner, pour m'avoir offert beaucoup de choses tout en m'apprenant la valeur du travail, je vous en remercie et je vous aime.

À la famille bien sûr,
A Luisa, la seule mamie qui me reste, on te doit je crois, un caractère bien trempé et une famille toujours soudée, merci mamie.
A papi Henri, mamie Paulette, j'aurais aimé que vous puissiez me voir aujourd'hui.
A Mimi à qui je pense beaucoup, Codine, Dany et Coeucoeur, des forces de la nature et avec qui je partage un certain humour, mais qui n'est jamais méchant. Au fond, c'est tout un art.
A Sarah, grande comique en petit comité et qui n'a pas assez confiance en elle, que j'aime comme ma sœur.
Aux Castoldi, qui ont le sens de la famille et de l'humour, je suis heureuse et fière que nous soyons aussi soudés. Aux Castoldettes, les cousinades c'est vraiment une riche idée !

Aux amis qui sont une deuxième famille,
A Célia, j'ai eu de la chance d'être ta colocataire, tu comprends sans jamais juger, tu t'intéresses à des choses peu communes mais c'est probablement pour ça que je t'admire. Pour ça et pour ces discussions qui ont duré au moins une demi-année si on les cumule, je pense qu'il n'y a pas besoin de mot, c'est évident.
A Jess, tu me manques beaucoup, j'aimerais que tu reviennes en métropole car tu laisses un vide. Je sais, c'est égoïste…
A la pharma sisi la famille, à Yann le bouliste légèrement sarcastique amateur de bonnes choses qui a enfin décollé du boulevard Baille ; à Mélanie la blonde indépendante qui fait vraiment trop de trucs mais qui prend le temps des soirées toutes les deux, on ne s'est pas vues assez ces derniers temps mais ça va changer ; à Anselme qui nous montre le chemin, ta curiosité te rend incroyable, on est tous fiers de toi ; à Arthur ton humour, toutes ces conversations et à ta classe naturelle que j'admire beaucoup ; à Valou la personne la plus gentille que je connaisse j'ai de la chance de te compter dans mes amis ; à Kiki mon co-fillot qui a un peu trop raison mais un rire communicatif et à Lisa qui elle parle un peu trop parfois mais qui est toujours partante. A nos barbecues dans 30 ans ! A Briançon et aux briançonnais qui nous accueillent au chalet, vous êtes dans le cœur.

Aux bombiz, à jamais les premiers ! Grâce à vous, tout est faisable « rien n'est grave y'a les bombz » : le confinement, la présidence nationale tout ça, ça passe comme une lettre à la poste !
A Olivier, merci de m'avoir accueillie, sans que je ne me sente jamais de trop, pour toutes ces soirées avec les potes, merci pour toutes ces barres, pour les révisions de l'internat, pour tous ces comas des dents, ces contrées où tu rages un peu d'être avec moi, merci d'être toujours

partant et surtout de t'être un peu vexé une seule fois en quasi 10 ans, tu es une chouette personne, t'es vraiment mon meilleur copain !
A Baptiste qui n'a pas le temps et qui aime un peu trop les binch, merci d'avoir assumé les organisations de voyages, tu ronges pas mal mais je suis je pense ton meilleur public.
A mon poto Yannis, j'ai tellement de choses à dire, si je te disais tout je rentrerais tard.
A Arnal, je me moque de toi mais notre vie sans FF aurait été moins drôle, moins de caps, moins de festivals, tout ça tout ça, les DGTL au commencement c'était grâce à toi.
A Vincent qui grinche un peu mais au fond plus je te connais, plus j'ai envie de te connaître.
A Cyril, le meilleur imitateur de la pointe rouge mais qui n'invite toujours pas sur son bateau.
A Clément le plus solide d'entre nous, le plus curieux mais surtout le plus bavard, toujours là pour élever le débat ; à Nico le 100 qui perche un peu ; à Beko qui disparaît de temps en temps mais n'est jamais loin ; à Maxime qui revient enfin à Mars, … A tous ces voyages que j'espère encore nombreux, car avec vous on oublie tout !

A Jérôme, tu es un parrain qui me va bien.
A Hervé, l'homme chic sans qui je ne serais pas pharmacien.
Aux Latil, aux Soulier et aux Legay, c'est toujours des moments vraiment très chouettes, vous êtes comme une deuxième famille !

A Manon D. le temps passe vite, ça me fait très plaisir de te revoir, beaucoup de souvenirs avec toi ;
A Mennad et Paul qui s'embellissent de jour en jour et qui m'ont fait voir la vie différemment ;
A Manon Papa, nos cafés et ton avis toujours pertinent ;
A Ben mon plus vieux pote, on a bien rigolé à Fénelon, ça fait maintenant 15 ans mais j'en rigole encore ;
A Gauthier mon copain très parisien et à Thibault, Paris c'était vraiment chouette avec vous ;
A Blaise qui est un peu relou mais au fond inimitable ;
Aux copines de l'ANSM, c'était vraiment un très bon cru !

A Bacci et Cha mes potes d'internat j'en n'ai pas tant que ça ; à Peretti sur qui on ne peut pas compter pour les apéros… mais qui se rattrape en ayant été le meilleur cointerne pour la fin ; à Erwann pour ta gentillesse.

A Tristan mon âme sœur associative, merci de m'avoir fait confiance et d'avoir été mon co-président ; à la FNSIPBM, vous êtes tous des personnes en or, merci encore de nous avoir suivis et d'avoir toujours répondu présents je pense qu'on était VRAIMENT le meilleur BN…

A Alexis qui m'a organisé une Assemblée Générale à Marseille et qui continue à gravir les échelons ; à Vincent qui a le charisme du président, à Thibault sur qui on peut toujours compter ; à Geoffroy, qui a toujours été de bon conseil et surtout à tous les anciens et aux futurs de la fédé !

A Jex qui nous fait voir les choses autrement, à Céci et Cym qui sont partis trop vite de Marseille, à Hamza j'espère que la vie t'amènera tout ce que tu souhaites, à Reb, Marie, Rayan, Jonathan, Laura et à tous ceux qui ont rendu ces années de facs extraordinaires…

Tant de belles personnes et de rencontres formidables, la vie est trop courte !
Les études c'est fini une page se tourne, mais finalement pharmacie, c'était vraiment un bon choix ..!

« L’Université n’entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS 15
LISTE DES ANNEXES 17

I) Introduction 21
1. Généralités 21
2. Présentation du concept de l'hors-AMM 22
i) Définition de l'Autorisation de Mise sur le Marché 22
ii) Définition de la prescription hors-AMM 24
3. Le financement des hôpitaux et des molécules onéreuses 26
i) Le principe de la tarification à l'activité 26
ii) Facturation en sus des GHS 28
4. Le CAQES et ses répercussions sur le financement des établissements de santé 30

II) Analyse des prescriptions et de la consommation de MO dans des indications hors-AMM 32
1. Présentation de la méthode utilisée 32
i) Données extraites de la plateforme e-PMSI 33
ii) Données déclaratives des établissements de santé 34
2. Analyse générale 35
i) Données provenant des établissements (CAQES) 35
ii) Données provenant du PMSI 42
3. Analyse par classes ATC et molécules 43
i) Analyse par classes ATC 43
ii) Analyse par molécules 46

III) Focus sur les prescriptions d'immunoglobulines, de rituximab et de concentrés de facteur II, VII, IX et X en I999999 50
1. Initiations et consommation d'immunoglobulines 50
i) Données générales 50
ii) Indications non prioritaires et justifications – Données OMéDIT 53
2. Initiations et consommation de rituximab 56
i) Données générales 56
a. Données OMéDIT 58
b. Le rituximab à travers les données du PMSI 62
ii) Lymphome 63
iii) SEP 65
3. Initiations et consommation des facteurs II, VII, IX et X 67
i) Données générales 67
a. Les facteurs II, VII, IX et X à travers les données du PMSI 67
b. Données OMéDIT 68
ii) Indications chez les patients prenant un AOD 68
iii) Indications dans les hémorragies sans prise d'anticoagulants 71

IV) Discussion 73
1. Intérêts et limites des méthodes de recueil et de contrôle des MO hors-AMM 73
i) Méthode de recueil en région PACA-Corse 73
ii) Le codage des indications dans le PMSI 76
2. Intérêts et limites du système des AMM 78
i) Problématiques engendrées par les AMM actuelles 78
ii) Le hors-AMM, une pratique dangereuse mais pouvant se justifier 84
3. Comparaison avec d'autres systèmes mis en place et voies d'amélioration possibles 87
i) Méthodes mises en place dans d'autres pays pour diminuer et encadrer le hors-AMM 87
a. Exemple d'encadrement du hors-AMM 87
b. Les incitations mises en place par l'EMA pour augmenter le nombre de demandes d'AMM 89
ii) Voies d'amélioration et de simplification possibles 91
a. Concernant les méthodes de recueil 91
b. Au niveau national 95

c. Au niveau européen 99
V) Conclusion 102
VI) Annexes 104
VII) Bibliographie 114

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP : Autorisations d'Accès Précoces
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
ARS : Agence Régionale de Santé
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVK : Anti-vitamine K
CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins
CBNPC : Cancer Bronchique à Non Petites Cellules
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
CH : Centre Hospitalier
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIM : Classification Internationale des Maladies
CMD : Catégorie Majeure de Diagnostic
COMEDIMS : COmmission du Médicaments et des DIspositifs Médicaux Stériles
COMP : Committee for Orphan Medicinal Product
CSP : Code de la Santé Publique
DGS : Direction Générale de la Santé
DIM : Département d'Information Médicale
DIP : Déficit Immunitaire Primitif
DIS : Déficit Imuunitaire Secondaire
DM : Dispositif Médical
EIG : Évènement Indésirable Grave
EMA : Agence Européenne du Médicament
ES : Établissement de santé
ESPIC : Établissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif
GHS : Groupe Homogène de Séjour
GHM : Groupe Homogène de Malade
GIHP : Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire
HAD : Hospitalisation À Domicile
HAS : Haute Autorité de Santé
Ig : Immunoglobuline
INCa : Institut National du CAncer
JCV : John Cunningham Virus
LEMP : LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive
LES : Liste En Sus
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
LNH : Lymphome Non Hodgkinien
LPP : Liste des Produits et des Prestations remboursables par l'assurance maladie
MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique
MO : Molécule Onéreuse
MSS : Ministère des Solidarités et de la Santé
OMéDIT : Observatoires des MÉdicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques

PFC : Plasma Frais Congelé
PHEV : Prescription Hospitalière Exécutées en Ville
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RSS : Résumé de Sortie Standardisé
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
RUM : Résumé d'Unité Médicale
SEP : Sclérose En Plaque
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SMR : Service Médical Rendu
SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence
T2A : Tarification à l'Activité
TNF : Facteur de Nécrose Tumorale
UCD : Unité Commune de Dispensation

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : CAQES 2021 indicateurs régionaux – région PACA

Annexe 2 : CAQES 2021 indicateurs nationaux - région PACA

Annexe 3 : Fichier de recueil des MO T2 2021 de la liste en sus

Annexe 4 : Exemple de fiche de recueil des indications hors-AMM et hors-RTU hors anticancéreux

Annexe 5 : Exemple de fiche de recueil des indications hors-AMM et hors-RTU pour les anticancéreux

Annexe 6 : Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes - Version avril 2019

Annexe 7 : Tableau excel de recueil et de justificatifs des MO hors AMM/RTU 2ème trimestre 2021 – OMéDIT PACA

Selon l'OMS, jusqu'à 25% des admissions à l'hôpital et dans les services d'urgence seraient liées à des médicaments. L'assurance maladie estime elle, que 7500 décès par an serait dû à la iatrogénie médicamenteuse (1).

Une étude de la commission européenne réalisée en 2019 indique que la part du Produit Intérieur Brut (PIB) allouée par l'État français à la santé est passé de 10,3 % en 2007 à 11,3 % en 2017. Cela fait de la France le pays de l'Union Européenne (UE) consacrant la plus grosse part de son PIB, avec l'Allemagne, à la santé. (2). Selon l'INSEE en 2019, 97,1 milliards avaient été dépensés pour des soins hospitaliers. Ces dépenses sont en constante augmentation. En effet, en 2010 elles n'étaient que de 80,3 milliards d'euros (3).

Concernant plus spécifiquement les médicaments de la Liste en Sus (LES), leur coût s'élevait en 2018 à 3,4 milliards d'euros, pris en charge par l'assurance maladie. Dans ce contexte, leur bon usage et leur juste prescription sont des enjeux majeurs de santé publique. Il faut en effet optimiser nos dépenses de santé afin de préserver notre sécurité sociale et l'accès au soin pour tous.

Pour réaliser cet objectif, le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins (CAQES), a été mis en place en 2018. C'est un contrat tripartite entre l'établissement, l'ARS et l'assurance maladie dont le but est d'améliorer la qualité, la sécurité, l'efficience et la pertinence des soins. Il comprend notamment un volet relatif au bon usage des médicaments et dans ce cadre, les médicaments de la LES prescrits en dehors du cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sont contrôlés et doivent être justifiés par les établissements.

Notre travail ici a pour objectif de discuter de l'intérêt du contrôle des prescriptions hors-AMM et d'analyser la pertinence des méthodes mises en place pour le contrôler en région PACA-Corse.

Pour ce faire, nous introduirons d'abord quelques notions portant sur l'Autorisation de Mise sur le Marché, sur le financement des hôpitaux et sur le CAQES. Nous détaillerons ensuite les méthodes utilisées pour recueillir les taux de prescriptions hors-AMM. Puis, nous nous focaliserons sur les prescriptions hors-AMM de 3 molécules, afin d'analyser un peu plus en détail leur pertinence. Enfin, nous discuterons des limites de l'AMM et de l'intérêt du contrôle de l'hors-AMM.

Depuis de nombreuses années la médecine connaît des progrès fulgurants, des avancées qui peuvent même faire penser que les limites de la vie seraient indéfiniment repoussées. Les médicaments jouent un grand rôle dans les innovations de prises en charge de maladies jusqu'alors réputées incurables.

La France est l'un des pays qui dépense le plus dans la santé. Une étude de la commission européenne réalisée en 2019 indique que la part du Produit Intérieur Brut (PIB) allouée par l'État français à la santé est passé de 10,3 % en 2007 à 11,3 % en 2017. Cela fait de la France le pays de l'Union Européenne (UE) consacrant la plus grosse part de son PIB, avec l'Allemagne, à la santé. (2).

L'hôpital est, en France, le lieu où s'effectue la majeure partie de la prise en charge des pathologies complexes nécessitant des soins coûteux. Selon l'INSEE en 2019, 97,1 milliards avaient été dépensés pour des soins hospitaliers. Ces dépenses sont en constante augmentation. En effet, en 2010 elles n'étaient que de 80,3 milliards d'euros (3).

Cette mission des établissements de santé extrêmement coûteuse fait l'objet d'un encadrement législatif et réglementaire de plus en plus fourni. En effet, nos sociétés se targuant d'optimiser les coûts et les bénéfices, les hôpitaux sont eux aussi soumis au dictat de dépenser moins, tout en faisant en sorte que cette dépense soit la plus équitablement répartie possible.

Dans ce but, l'Etat français s'efforce de mettre en place des mesures de surveillance sur l'utilisation des ressources allouées aux établissements de santé et notamment des prises en charge médicamenteuses plus coûteuses que la moyenne.

Ce travail va explorer une des méthodes d'encadrement des couts hospitaliers et plus particulièrement de ceux liés à ce qui est appelé « médicaments de la liste en sus ». Leur bon usage et leur juste prescription sont des enjeux majeurs de santé publique. Il faut en effet optimiser nos dépenses de santé afin de préserver notre sécurité sociale et l'accès au soin pour tous.

Les mesures encadrant leur utilisation sont donc des plus fournies. La première d'entre elle est l'autorisation de mise sur le marché qui est la plus contraignante car si le médecin est libre de ses prescriptions, qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance, cela doit rester dans les limites fixées par la loi.

Notre travail ici a pour objectif de discuter de l'intérêt du contrôle des prescriptions hors-AMM et d'analyser la pertinence des méthodes mises en place pour le contrôler en région PACA-Corse.

Pour ce faire, nous introduirons d'abord quelques notions portant sur l'Autorisation de Mise sur le Marché, sur le financement des hôpitaux et sur le CAQES. Nous détaillerons ensuite les méthodes utilisées pour recueillir les taux de prescriptions hors-AMM. Puis, nous nous focaliserons sur les prescriptions hors-AMM de 3 molécules, afin d'analyser un peu plus en détail leur pertinence. Enfin, nous discuterons des limites de l'AMM et de l'intérêt du contrôle de l'hors-AMM.

I) Introduction

1. Généralités

Selon un rapport réalisé par le conseil national de l'Ordre des pharmaciens et le conseil national de l'Ordre des médecins en 2020, 20% de l'ensemble des prescriptions sont des prescriptions hors-AMM (4).

La notion de prescription hors-AMM, est implicite dans l'article R4127-8 du Code de la Santé Publique (CSP) car celui-ci pose le principe de liberté de prescription du médecin, qui devra réaliser la prescription la plus appropriée en la circonstance (5). Elle est permise explicitement par l'article L5121-12-1 du CSP (6), qui autorise la prescription hors-AMM en ces termes « A la demande d'un médecin prescripteur, en vue du traitement d'une maladie grave, rare ou invalidante, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut autoriser, au titre de l'accès compassionnel défini au I et pour une durée maximale d'un an renouvelable, l'utilisation pour un patient nommément désigné d'un médicament qui ne dispose pas, quelle que soit l'indication thérapeutique, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou par la Commission européenne ou d'un médicament qui a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation et dont l'autorisation de mise sur le marché ne porte pas sur l'indication thérapeutique sollicitée. »

Une prescription hors-AMM est une prescription faite en dehors de l'indication pour laquelle le médicament a reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Elle est autorisée mais doit être bénéfique pour le patient, qui en sera obligatoirement informé. Elle se justifie par l'absence de traitement possédant une AMM et doit être confrontée à l'état clinique du patient.

En France entre 2018 et 2019, les dépenses pour les Molécules Onéreuses (MO) ont augmenté de 14,6 %, contre un taux cible fixé par arrêté de 3,0% (article 1 - Arrêté du 12 décembre 2018 fixant les référentiels de pertinence, de qualité, de sécurité des soins ou de seuils, exprimés en volume ou en dépenses d'assurance maladie mentionnés à l'article L162-30-3 du code de la sécurité sociale) (7). 18,7% des dépenses globales en MO ont été accordées pour des MO prescrites en hors-AMM, ce qui représentait 743 891 324€ (8).

Pour encadrer au mieux le remboursement de ces MO, lorsqu'une d'entre elles est utilisée, les établissements de santé (ES) doivent coder l'indication dans laquelle elle a été utilisée dans le

Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Il existe un code spécifique à l'utilisation hors-AMM (dit code I999999).

En plus de cela dans la région PACA et la Corse, pour contrôler la pertinence des prescriptions des MO, l'ensemble des indications des MO initiées doivent être envoyées trimestriellement par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des ES à l'Observatoire des MÉdicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMéDIT) PACA-Corse. Chaque molécule prescrite en dehors de l'AMM doit faire l'objet d'une fiche justificative contenant des données bibliographiques et cliniques, qui sera elle aussi envoyée à l'OMéDIT trimestriellement.

L'objectif de ce travail est de réaliser un bilan des prescriptions hors-AMM dans la région PACA-Corse sur l'intégralité de l'année 2019 et d'évaluer la pertinence du système mis en place pour contrôler le taux de prescriptions hors-AMM.

Pour ce faire, nous nous attacherons tout d'abord à faire un bilan des initiations et des justifications des prescriptions hors-AMM envoyées par les PUI à l'OMéDIT PACA-Corse. Nous les comparerons ensuite aux données extraites du PMSI.

Nous nous attarderons ensuite plus longuement sur trois molécules : les immunoglobulines humaines (Ig), le rituximab et les facteurs II, VII, IX et X. Elles font partie des 5 molécules les plus initiées en hors-AMM dans la région PACA-Corse pour l'année 2019.

Enfin, nous discuterons des possibles améliorations à apporter dans le système de contrôle actuel du hors-AMM et de comment encadrer au mieux les prescriptions hors-AMM.

2. Présentation du concept de l'hors-AMM

i) Définition de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Selon l'Article L5121-8 du CSP, « toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par la Communauté européenne doit faire l'objet, avant sa mise sur le

marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché. L'autorisation peut être assortie de conditions appropriées. » (9).

L'AMM est une autorisation administrative délivrée, soit par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour l'ensemble de l'Union Européenne, soit par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) uniquement pour la France (procédure nationale ou décentralisée), ce qui est de plus en plus rare. Elle autorise la prescription d'une spécialité dans une ou plusieurs indications bien précise(s). Le libellé des indications est défini par la firme pharmaceutique qui soumet la demande d'autorisation.

Le dossier de demande d'AMM doit permettre de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit en se basant sur des études non cliniques et cliniques.
La qualité contient tous les aspects liés à la fabrication du médicament (production et procédures de contrôles). La partie sécurité est évaluée à partir des résultats des études précliniques et la partie efficacité à partir des études cliniques. Le médicament développé est en général comparé à un placebo ou à un traitement déjà existant dans l'indication, et la balance bénéfice-risque doit être positive.

Le dossier de demande comprend un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice patient et des informations concernant l'étiquetage. Le RCP est un document destiné aux professionnels de santé qui décrit la composition, les indications, les posologies, les contre-indications, les précautions d'emploi, les interactions, les effets indésirables ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de la spécialité. Ce document élaboré par le laboratoire titulaire de l'AMM est régulièrement mis à jour et les informations contenues dedans sont spécifiques à la spécialité. Les effets indésirables décrits, par exemple, sont ceux apparus avec la spécialité et non pas avec la molécule. L'article L5111-2 du CSP (10) précise qu'on entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. Les RCP de certains génériques de la même molécule ne sont par exemple, pas tout à fait homogènes, même si des travaux d'homogénéisation sont menés par l'ANSM ou ses homologues européennes.

L'AMM donc, est délivrée pour une indication spécifiée par le demandeur pour une spécialité et non pour une molécule. L'indication n'est pas transposable automatiquement aux spécialités contenant la même molécule. Par exemple, la spécialité Béagyne® (fluconazole 150 mg) ne

possède que 3 indications : traitement, prévention des candidoses vaginales et le traitement des balanites candidosiques (11), tandis que le Triflucan® 200 mg (fluconazole 200 mg) en possède plus d'une vingtaine (12). L'indication est donc donnée en fonction des études fournies par le demandeur et pour les indications que celui-ci a demandées.

Le système des AMM permet de sécuriser le prescripteur puisque pour une indication donnée, le titulaire de l'AMM a dû fournir des études randomisées et contrôlées, approuvées par une instance telle que l'ANSM ou l'EMA. De plus, il bénéficie de toutes les informations nécessaires dans le RCP. Si les modalités de prescription et d'administration de l'AMM ont été respectées, la responsabilité du prescripteur ne peut être engagée en cas de problème et la faute sera plutôt imputée au produit lui-même.

ii) Définition de la prescription hors-AMM

On entend par prescription hors-AMM une prescription qui ne rentre pas dans le cadre défini par l'AMM, soit parce qu'elle ne respecte pas l'indication, soit parce que les caractéristiques du patient, la posologie, les modalités d'administration, la voie d'administration ou bien encore la durée de prescription ne sont pas concordantes avec ce qui est écrit dans le RCP.

Il existe quatre types de prescription hors-AMM.

Les molécules en cours de développement (autrement dit en essais cliniques) sont administrées dans une indication qui, par définition, n'est pas encore autorisée.

Les Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC), qui englobent les anciennes Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) et les anciennes Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives, sont délivrées à titre temporaire par l'ANSM pour des indications qui n'ont pas vocation à obtenir l'AMM, mais seulement à répondre à un besoin thérapeutique pour des patients chez lesquels aucune autre thérapeutique n'est appropriée/possible.
Les anciennes RTU ont été remplacées par les Cadres de Prescriptions Compassionnelles (CPC), qui sont des protocoles comprenant les indications, les conditions de prescription et de délivrance, des références bibliographiques, des informations destinées au patient et les

modalités de recueil des évènements indésirables. Il existe actuellement 27 CPC (13). Les CPC sont octroyés par l'ANSM et valables pour une durée de 3 ans renouvelable.

Les Autorisations d'Accès Précoces (AAP) (anciennement ATU de cohortes) sont données elles aussi pour des spécialités qui n'ont pas encore l'AMM, mais dont on présume que la balance bénéfice risque est positive. Le médicament est présumé innovant, les données cliniques sont en cours de recueil ou déjà disponibles et dans ce cas-ci, le laboratoire s'engage à demander une AMM par la suite. Les ES doivent recueillir un certain nombre de données demandées par le laboratoire pharmaceutique et l'ANSM, données qui seront ensuite transmises par l'ES au laboratoire et par le laboratoire à la Haute Autorité de Santé (HAS).

Ces AAC et AAP sont entrées en vigueur le 1er juillet 2021 (suite à la parution du décret n°2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux AAP et d'accès compassionnel AAC (14)) et sont issues d'une volonté de simplification de l'accès dérogatoire aux médicaments. Dans les deux cas, plusieurs conditions doivent être réunies :

- Elles doivent être demandées pour une maladie grave, rare ou invalidante ;
- Il n'existe pas de traitement approprié pour cette pathologie ;
- Le traitement ne peut être différé ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées.

En dernier recours le médecin peut prescrire, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée et sous réserve de n'avoir pour but que d'améliorer l'état clinique du patient, une molécule en dehors du cadre de l'AMM et en dehors des cadres cités précédemment. Il doit en informer le patient, et l'informer également du non-remboursement de la prescription faite. La mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » doit être apposée sur l'ordonnance.
Le droit de prescription hors-AMM est inscrit dans l'article L5121-12-1-2 du CSP (15) et a été réaffirmé dans le point 59 de l'arrêt de la Cour de Justice de l'Union européenne du 21 novembre 2018 (16), arbitrant le litige opposant Roche® et l'agence italienne du médicament. Le Conseil d'Etat italien s'est référé à la Cour pour rendre un avis quant au recours déposé par l'industrie pharmaceutique Roche contre l'agence italienne du médicament qui avait autorisé l'utilisation de sa spécialité Avastin® en hors-AMM. Une des questions posées était notamment de savoir si le cadre européen empêchait cette utilisation hors-AMM et la réponse de la Cour a été de réaffirmer le droit de prescription hors-AMM.

Pour les prescriptions réalisées en dehors des cadres édictés par l'ANSM, deux situations sont possibles. Celles où la prescription n'est pas justifiée. Il revient alors au pharmacien de repérer le mésusage, d'en discuter avec le prescripteur et si celui-ci n'a pas de justification valable, d'en refuser la délivrance. La prescription hors-AMM est légale mais est, comme toute prescription, sous la responsabilité du pharmacien qui délivre. Celle-ci ne peut se faire que dans l'intérêt du patient, comme cela est indiqué dans l'article R4127-40 du CSP (17), qui prévoit que le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié.
L'autre situation dans laquelle les prescriptions sont justifiées et se révèlent nécessaires pour traiter le patient en impasse thérapeutique ne pouvant bénéficier d'un autre traitement. Elles s'appuieront, le cas échéant, sur des arguments cliniques liés au patient et à l'histoire de sa maladie ainsi que sur des recommandations de sociétés savantes ou encore sur des références bibliographiques. Ces prescriptions hors-AMM mais justifiables et donc justifiées doivent être validées puis dispensées par le pharmacien.

3. Le financement des hôpitaux et des molécules onéreuses

i) Le principe de la tarification à l'activité

Le système de tarification à l'activité (dite T2A) a été instauré avec la loi de financement de sécurité sociale de 2004. Le principe est simple, financer les établissements en fonction de leur activité.

Pour ce faire, les ES cotent le séjour de chaque patient via la plateforme du PMSI. En pratique, au terme de l'hospitalisation d'un malade, le Résumé de Sortie Standardisé (RSS) du patient est produit par le médecin du Département d'Information Médicale (DIM). Le résumé de sortie standardisé (RSS) est un enregistrement informatique normalisé qui comporte toutes les informations du patient : administratives, démographiques, médicales et de prise en charge. Le RSS se compose de Résumés d'Unité Médicale (RUM) qui sont rédigés pour chaque Unité Médicale visitée par le patient. Les informations contenues dans le RSS sont codées.

Les diagnostics sont codés via la 10e révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM–10) publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et les actes sont codés via la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), système de codification français.

L’ensemble de ces tests constitue un algorithme de classification. En général, le RSS est classé selon le diagnostic principal du séjour dans une Catégorie Majeure de Diagnostic (CMD).

Il y a 29 CMD (18):
CMD 01 : Affections du système nerveux
CMD 02 : Affections de l'œil
CMD 03 : Affections des oreilles, du nez, de la gorge, de la bouche et des dents
CMD 04 : Affections de l'appareil respiratoire
CMD 05 : Affections de l'appareil circulatoire
CMD 06 : Affections du tube digestif
CMD 07 : Affections du système hépatobiliaire et du pancréas
CMD 08 : Affections et traumatismes de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif
CMD 09 : Affections de la peau, des tissus sous-cutanés et des seins
CMD 10 : Affections endocriniennes, métaboliques et nutritionnelles
CMD 11 : Affections du rein et des voies urinaires
CMD 12 : Affections de l'appareil génital masculin
CMD 13 : Affections de l'appareil génital féminin
CMD 14 : Grossesses pathologiques, accouchements et affections du post-partum
CMD 15 : Nouveau-nés, prématurés et affections de la période périnatale
CMD 16 : Affections du sang et des organes hématopoïétiques
CMD 17 : Affections myéloprolifératives et tumeurs de siège imprécis ou diffus
CMD 18 : Maladies infectieuses et parasitaires
CMD 19 : Maladies et troubles mentaux
CMD 20 : Troubles mentaux organiques liés à l'absorption de drogues ou induits par celles-ci
CMD 21 : Traumatismes, allergies et empoisonnements
CMD 22 : Brûlures
CMD 23 : Facteurs influant sur l'état de santé et autres motifs de recours aux services de santé
CM 24 : Séjours de moins de 2 jours
CMD 25 : Maladies dues à une infection par le VIH
CMD 26 : Traumatismes multiples graves
CM 27 : Transplantations d'organes
CMD 28 : Séances
CM 90 : Erreurs et autres séjours inclassables

Les différents diagnostics principaux possibles sont répartis dans ces CMD. Il existe 2270 Groupes Homogènes de Malade (GHM) au total, répartis dans 28 CMD. Les GHM sont des groupes de malades qui sont homogènes entre eux, c'est-à-dire qui bénéficieront de la même prise en charge médicale et économique, par exemple « anévrisme cérébral niveau 3 » ou bien encore « hémorragies digestives niveau 1 ». En complément des CMD, les actes dits « classants » permettent de classer le séjour dans un GHM. Un acte peut être classant dans différents GHM. S'il existe un acte opératoire, le séjour sera classé dans un GHM chirurgical. Le GHM tient aussi compte d'autres paramètres : âge, diagnostics associés, sévérité …

Pour résumer, chaque RSS est classé dans un seul GHM. Tous les GHM sont remontés via le PMSI à l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) et ils se traduisent en paiement forfaitaire reversé à l'établissement. Ce paiement est versé pour chaque séjour par l'assurance maladie et on l'appelle Groupe Homogène de Séjour (GHS).

Ce nouveau mode de financement introduit un changement de paradigme par rapport à l'ancien système.
En effet, il homogénéise le mode de financement entre les établissements publics de santé et les établissements privés participant au service public hospitalier qui étaient dotés, avant la T2A, d'une enveloppe de fonctionnement annuelle dite Dotation Globale et les établissements privés à but lucratif, qui facturaient à l'assurance maladie des forfaits de prestations (rémunération de la structure) et des actes (rémunérations des professionnels de santé libéraux),

La rémunération s'adapte désormais à l'activité, ce qui a des avantages par rapport au système d'enveloppe qui était contraignante car fixée pour l'année, et qui ne s'adaptait pas aux évolutions de l'activité puisqu'elle était calculée par rapport à l'exercice de l'année précédente.

ii) Facturation en sus des GHS

En plus du financement via les GHS, ont été prévus d'autres modes de financements. Un financement dit « en sus de la liste de la T2A » a été imaginé pour pouvoir financer les médicaments ou des dispositifs Médicaux (DM) chers, qui consommeraient l'entièreté des GHS si les établissements étaient financés uniquement par eux.

Pour ce faire, certains médicaments et dispositifs médicaux considérés comme onéreux ne sont pas financés par les GHS, mais en plus de ceux-ci. Pour les médicaments, il existe une liste fixant les produits et prestations pris en charge par l'assurance maladie obligatoire en sus des prestations de séjour et d'hospitalisation, dite « liste en sus » (LES). L'inscription sur la LES est sollicitée soit par le laboratoire titulaire de l'AMM, soit par le Ministère des Solidarités et de la Santé (MSS).

La liste initiale a été publiée au Journal Officiel de la République Française (JORF) le 10 mai 2005 dans l'arrêté du 4 avril 2005 pris en application de l'article L162-22-7 du code de la sécurité sociale et fixant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation (19) et elle est régulièrement mise à jour (inscriptions et radiations) par des arrêtés modificatifs.

Pour être inscrites sur cette liste, les spécialités dans les indications considérées doivent être utilisées majoritairement au cours d'une hospitalisation et doivent bénéficier d'un Service Médical Rendu (SMR) important ou majeur. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) doit lui, être majeur, important ou modéré mais il peut être mineur ou absent si des comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste, ou être mineur si l'indication présente un intérêt de santé publique. Pour qu'elles soient inscrites également, il faut qu'il existe un rapport supérieur à 30 % entre le coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée par hospitalisation et les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée dans l'indication considérée (article R162-37-2 du code de la sécurité sociale (20)). Un tarif de responsabilité est fixé pour chaque UCD (Unité commune de dispensation) par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et publié sous forme d'avis dans le JORF.

Ces produits bénéficient d'un remboursement intégral par les régimes obligatoires d'assurance maladie (article L162-22-7 du CSP (21)), en sus des GHS. Ce dispositif permet de mettre à égalité l'ensemble des ES, qu'ils soient en déficit ou non, en n'impactant pas leur budget avec des molécules très chères, et par voie de conséquence, permet un accès pour tous les patients à ces traitements. Cela facilite donc l'accès à l'innovation thérapeutique.

4. Le CAQES et ses répercussions sur le financement des établissements de santé

Dans le but d'améliorer la qualité, l'efficience des soins et de mieux maîtriser les dépenses de santé, le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins (CAQES) a été créé en 2018. C'est un contrat de durée indéterminée liant l'assurance maladie, l'Agence Régionale de Santé (ARS) et les établissements de santé, applicable à tous les établissements de santé (Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO), Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) et établissements de psychiatrie). Il remplace les anciens Contrat de Bon Usage (CBU), Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins (CAQOS) et le Contrat d'Amélioration des Pratiques en Établissements de Santé (CAPES). Il cible l'ensemble des établissements, contrairement au CBU qui ne ciblait que les établissements de santé MCO. Les OMéDIT ont notamment pour mission d'appuyer les établissements de santé qui élaborent leur CAQES, ainsi que d'analyser les rapports annuels.

Une fois le CAQES signé, il entérine la démarche de l'établissement d'améliorer la qualité, la sécurité et la pertinence des soins en se fixant des objectifs à remplir annuellement. Ce contrat est constitué d'indicateurs et comporte un volet obligatoire relatif au bon usage du médicament, des produits et des prestations, ainsi que des volets additionnels facultatifs portant sur la pertinence des soins, les transports, la qualité et la sécurité des soins.

C'est le volet relatif au bon usage du médicament qui nous intéressera particulièrement puisqu'il a pour objet notamment de maîtriser les prescriptions des molécules de la LES. Il est un support permettant le dialogue entre l'ARS, l'Assurance Maladie et l'ES mais également au sein de l'ES, entre les prescripteurs et les autres acteurs. Il regroupe des objectifs et des cibles à atteindre pour améliorer la qualité et la sécurité de la prise en charge thérapeutique mais aussi l'efficience des soins. Le plan d'actions de ce volet est actualisé chaque année par la signature d'un avenant entre les différents signataires. Il regroupe des objectifs nationaux obligatoires (22) dont les intitulés sont :

- Amélioration et sécurisation de la prise en charge thérapeutique du patient et du circuit des produits et prestations ;
- Développement des pratiques pluridisciplinaires et en réseau ;
- Engagements relatifs aux prescriptions de médicaments dans le répertoire générique et biosimilaires ;

- Engagements relatifs aux médicaments et aux produits et prestations prescrits en établissements de santé et remboursés sur l'enveloppe de soin en ville ;
- Engagements spécifiques relatifs aux spécialités pharmaceutiques et aux produits et prestations pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation inscrits sur les listes mentionnées aux articles L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale et respect des référentiels nationaux de bon usage des médicaments et des produits et prestations.

Chacun de ces objectifs nationaux contient un ou plusieurs indicateurs définis par arrêté. Il y 16 indicateurs nationaux en tout mais les modalités pratiques sont définies au sein de chaque région. Pour être plus clair, pour chaque indicateur national peut être choisi un taux cible régional. C'est les indicateurs du dernier objectif qui nous a intéressés pour ce travail car il cible les spécialités de la LES notamment.

Dans le CAQES, il existe aussi des indicateurs régionaux définis par l'ARS, l'assurance maladie et l'OMéDIT, qui sont également répartis dans les différents objectifs nationaux cités plus haut.
Pour la région PACA, dans les « engagements spécifiques relatifs aux spécialités pharmaceutiques et aux produits et prestations pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation inscrits sur les listes mentionnées aux articles L162-22-7 du code de la sécurité sociale et respect des référentiels nationaux de bon usage des médicaments et des produits et prestations », on trouve notamment comme indicateur :

- Un taux de prescription hors-AMM (I999999) attendu de MO inférieur à 15% ;
- 100% de fiches justificatives des prescriptions de MO hors-AMM doivent être transmises à l'OMéDIT

On note que le premier des deux est un indicateur national dont le taux cible régional a été fixé à 15%. Il a été également fixé comme indicateur régional (**annexe 1 et 2**).

Dans le CAQES, des objectifs complémentaires facultatifs existent également avec pour objet par exemple :

- La prise en charge médicamenteuse ;
- La nutrition entérale ;
- Le nombre d'Événements Indésirables Graves (EIG) déclarés à l'ARS ;
- Le taux de dispensations nominatives, le suivi des indicateurs en lien avec les Infections Associés aux Soins (consommation de solution hydroalcoolique) ;

- Le bon usage des antibiotiques (évolution du taux de consommation d'antibiotiques), la mise en place de la conciliation médicamenteuse etc…

Ces indicateurs complémentaires sont choisis au niveau régional et ne sont donc pas identiques dans tous les CAQES.

L'évaluation de ces indicateurs se fait via des données provenant des établissements de santé mis en regard avec des données extraites du PMSI (pour les produits de la LES par exemple) et de la base de données de l'Assurance Maladie (taux de Prescription Hospitalière Exécutées en Ville (PHEV)).

Des intéressements ou des sanctions peuvent être décidés par le directeur général de l'ARS, après avis de l'assurance maladie, notamment quand le contrat n'est pas respecté. Lorsqu'il y a des manquements en lien avec les produits de santé, et notamment sur les deux indicateurs fixés pour les produits de la LES, il peut y avoir jusqu'à 30% de réduction de la prise en charge par l'assurance maladie des Molécules onéreuses (Article D162-16 du code de la sécurité sociale (23)). Cela a pour but de favoriser le bon usage dans les ES.

II) Analyse des prescriptions et de la consommation de MO dans des indications hors-AMM

1. Présentation de la méthode utilisée

Nous avons utilisé des données provenant de deux sources différentes :

- De la plateforme e-PMSI ;
- De fichiers de déclaration que les ES font parvenir à l'OMéDIT.

La plateforme e-PMSI nous a permis d'obtenir l'ensemble des MO consommées par les ES et les fichiers complétés par les ES nous ont permis d'obtenir le nombre de patients ayant bénéficié d'une initiation de prescription hors-AMM.

i) Données extraites de la plateforme e-PMSI

Le e-PMSI qui nous a permis d'extraire l'ensemble de la consommation de MO pour l'année 2019, est une base développée par l'ATIH, sur laquelle les ES font remonter leur activité (notamment les RSS ou encore les MO consommées), ce qui permet par voie de conséquence, le calcul de la somme qui leur est allouée. Elle permet aussi de réaliser des études sur les coûts des établissements, de produire des statistiques, de réaliser des études médico-économiques et un meilleur pilotage des établissements.

Depuis mars 2019, il est obligatoire pour les établissements MCO de coder dans le PMSI (24) les indications des molécules de la LES pour qu'elles soient valorisées financièrement. Cette obligation est également valable pour les Hospitalisations à Domicile (HAD) depuis le 1er décembre 2019. Auparavant, le codage des molécules de la LES était une possibilité et non une obligation conditionnant le remboursement.

Pour chaque molécule, il existe un ou plusieurs codes dit « LES » correspondant aux différentes indications possibles. Deux codes sont communs à l'ensemble des molécules : le code I999999 qui code l'utilisation hors-AMM et le code I999998 qui code des indications non présentes dans le référentiel et faisant l'objet de recherches menées dans le cadre de l'article L1121-1 du code de la santé publique.

Pour résumer le codage dans e-PMSI, en pratique, les RSS sont codés directement par les services des DIM des ES dans la plateforme. Pour les MO, les établissements doivent produire un fichier complémentaire dit FICHCOMP (Fichier complémentaire des consommations de médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus), transmis via la plateforme e-PMSI, qui lie les consommations des MO en UCD aux séjours durant lesquels elles ont été utilisées et qui détaille l'ensemble des médicaments en sus des GHS utilisés. Les DIM envoient donc uniquement la consommation en nombre d'UCD par molécule, sans notion d'indication.
En plus de cela, les PUI relient les UCD consommées à un code LES et ce, de façon mensuelle. Si une erreur est faite dans le codage, un rattrapage est possible jusqu'en janvier de l'année suivante.

Pour ce travail, nous avons extrait la consommation de MO de tous les établissements de santé de la région PACA de la plateforme e-PMSI sous forme de tableau excel. Pour chaque

établissement, la consommation par molécule et par code LES était quantifiée en UCD et en dépenses. Cette extraction a été faite pour l'intégralité de l'année 2019.

ii) Données déclaratives des établissements de santé

Le deuxième type de données utilisées provenait, lui, des PUI des établissement de santé. Comme dit précédemment, dans le cadre du CAQES, les ES doivent en effet faire parvenir des données à l'OMéDIT pour répondre à des indicateurs qui ont pour but améliorer la qualité et la pertinence des soins. Parmi les indicateurs régionaux du CAQES de la région PACA-Corse, il y en a deux qui nous ont été utiles ici :

- Un taux de prescriptions hors-AMM (I999999) attendu de MO inférieur à 15% ;
- Un taux de fiches justificatives des prescriptions de MO hors-AMM complètes et transmises à l'OMéDIT.

Ils nous ont été utiles car, pour répondre au premier indicateur, les PUI doivent faire parvenir à l'OMéDIT un tableau excel de suivi des MO répertoriant l'ensemble des patients pour lesquels une MO a été initiée, ainsi que son code LES correspondant (**annexe 3**). Le calcul du taux de prescriptions hors-AMM se fait selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Nombre de patients ayant bénéficié d'une MO pour une indication hors-AMM}}{\text{Nombre total de patients ayant bénéficié de cette MO}}$$

Contrairement aux données provenant du PMSI donc, on ne dispose dans ces tableaux que des molécules initiées et non pas de l'entièreté des MO consommées. Nous avons extrait pour l'ensemble des ES :

- Le nombre d'initiations de prescriptions de MO ;
- Parmi elles, le pourcentage de prescriptions hors-AMM, afin de mettre en évidence les ES qui dépassaient le taux cible régional de 15% de prescriptions hors-AMM.

Pour répondre au deuxième indicateur, le pharmacien de l'ES fait parvenir à l'OMéDIT une fiche justificative pour chaque MO initiée en hors-AMM. Cette fiche, faite pour chaque nouveau patient, doit comporter des éléments administratifs (prescripteur, service), des éléments relatifs aux patients (clinique, présence de RCP, traitements antérieurs, …) et bibliographiques qui justifient cette initiation (**annexe 4 et 5**). Nous avons restitué les

informations contenues dans ces fiches dans un tableau excel afin de pouvoir en exploiter les données. Ce tableau excel répertorie :

- Le nom de la molécule ;
- L'établissement ;
- Le trimestre ;
- L'indication ;
- Le domaine de prescription ;
- La présence ou l'absence de bibliographie ;
- La présence ou l'absence d'une recommandation d'une société savante, d'une instance nationale (type ANSM ou HAS) ou régionale (OMéDIT) ;
- La réalisation ou non d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) ;
- La présence ou l'absence du nom du médecin ;
- Les molécules associées en oncologie, quand celles-ci étaient renseignées.

L'ensemble des tableaux excels et fiches justificatives fournies par les ES à l'OMéDIT le sont trimestriellement et nous avons exploité les données de toute l'année 2019. La limite de cette méthode étant que tous les ES n'ont pas fait parvenir leur tableau de suivi et leurs fiches justificatives.

2. Analyse générale

i) Données provenant des établissements (CAQES)

Ce sont l'ensemble des ES de la région PACA-Corse qui doivent répondre à l'OMéDIT dans le cadre du CAQES, c'est-à-dire 2 CHU (Centre Hospitaliers Universitaires), 36 CH (Centres Hospitaliers), 2 Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), 14 Établissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif (ESPIC) et 61 établissements de santé privés à but lucratif sur la région PACA-Corse.

Les ES publics et les CLCC sont plus nombreux à initier des MO hors-AMM que les établissements privés. En effet, on observe que la totalité des CHU et des CLCC ont initié des MO hors-AMM en 2019. Concernant les CH, ils étaient 58,3% à en initier. On note des taux plus faibles d'établissements utilisant des MO hors-AMM dans le secteur privé, avec seulement

35,7% des ESPIC et 24,6% des établissements privés à but lucratif qui en ont initié. Tous établissements confondus, 39,1% d'entre eux ont déclaré des consommations de MO hors-AMM dans le cadre du CAQES :

Établissements déclarant des initiations de MO hors-AMM		
Type d'ES	**Nombre**	**% par rapport au même type d'ES au même type d'ES rapport**
CHU	2	100,0
CH	21	58,3
ESPIC	5	35,7
Établissements privés à but lucratif	15	24,6
CLCC	2	100,0
Total	45	39,1

Penchons-nous dans un premier temps sur le premier indicateur du CAQES (taux de prescriptions hors-AMM (I999999) attendu de MO inférieur à 15%). Ci-dessous, on trouve le nombre d'ES ayant un taux de MO initiées en hors-AMM supérieur à 15% et le nombre d'établissements avec un taux inférieur à 15%. Pour rappel formule pour calculer ce taux de MO initiés en hors-AMM dans le cadre du CAQES est la suivante :

Nombre de patients ayant bénéficié d'une MO prescrite en hors-AMM

Nombre total de patients ayant bénéficié de cette MO.

Nous avons choisi ce seuil de 15% car c'est le taux (défini au niveau régional) à ne pas dépasser afin de respecter l'indicateur du CAQES en lien avec les prescriptions hors-AMM.
On trouve également le nombre d'ES n'ayant pas renvoyé leur tableau de suivi :

MO hors AMM Trimestre 1	**Non renseigné**	**< 15% de MO hors AMM**	**> 15% de MO hors AMM**	**Total**
Nombre ES	3	98	14	115
Pourcentage ES (%)	2,6	85,2	**12,2**	100,0

MO hors AMM Trimestre 2	Non renseigné	< 15% de MO hors AMM	> 15% de MO hors AMM	Total
Nombre ES	4	93	17	114
Pourcentage (%)	3,5	81,6	**14,9**	100,0

MO hors AMM Trimestre 3	Non renseigné	< 15% de MO hors AMM	> 15% de MO hors AMM	Total
Nombre ES	9	87	17	113
Pourcentage ES (%)	8,0	77,0	**15,0**	100,0

MO hors AMM Trimestre 4	Non renseigné	< 15% de MO hors AMM	> 15% de MO hors AMM	Total
Nombre ES	21	82	10	113
Pourcentage ES	18,6	72,6	8,8	100,0

On observe que pour les trois premiers trimestres, plus de 10% des établissements de santé de la région PACA-Corse dépassent le taux de 15% de prescriptions hors-AMM (valeurs en gras dans les tableaux).

Ce n'est pas le cas pour le quatrième trimestre mais cela est probablement dû à un taux de réponse inférieur. Ce taux inférieur peut s'expliquer par la pandémie de COVID-19 qui a fortement impacté l'activité des PUI durant l'année 2020. Le nombre d'ES n'ayant pas envoyé ses consommations est donc supérieur aux autres semestres.

Le nombre d'ES diminuent de 2 au cours de l'année en raison de deux ES qui ont fermé ou fusionné.

Penchons-nous maintenant sur le type d'ES qui ont dépassé le taux cible de 15% :

Établissements avec MO hors AMM > 15%	***Trimestre 1***		***Trimestre 2***	
	Nombre	% par rapport au même type d'ES	Nombre	% par rapport au même type d'ES
CHU	2	**100,0**	2	**100,0**
CH	6	16,7	7	19,4
ESPIC	1	7,1	2	14,3
Établissements privés à but lucratif	5	8,2	5	8,2
CLCC	0	0,0	1	**50,0**
Total	14		17	

Établissements avec MO hors AMM > 15%	***Trimestre 3***		***Trimestre 4***	
	Nombre	%	Nombre	%
CHU	1	**50,0**	2	**100,0**
CH	10	27,8	3	8,3
ESPIC	1	7,1	1	7,1
Établissements privés à but lucratif	4	6,6	3	4,9
CLCC	1	**50,0**	1	**50,0**
Total	17		10	

Pour ce qui est du type d'ES qui initient plus de 15% de MO en hors-AMM, on observe que les 2 CHU présents dans la région PACA ont dépassé systématiquement le seuil de 15%, mis à part pour le 3ème trimestre où seulement l'un d'entre eux l'a dépassé. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients avec des pathologies complexes, chez lesquels toutes les autres thérapeutiques ont été épuisées, sont en général traités dans les CHU. Mais également, par la présence de services dans les CHU à la pointe de l'innovation et spécialisés, qui prescriront donc plus des molécules n'ayant pas encore l'AMM.

Pour trois trimestres de l'année 2019, la moitié des CLCC dépassait le seuil mentionné dans le CAQES. Rien de très étonnant puisque l'oncologie est une spécialité entrainant un grand nombre de prescriptions hors-AMM.

On note que les CH initient plus de MO hors-AMM en proportion par rapport à leurs homologues du privés (respectivement 16,7%, 19,4%, 27,8% et 8,3% d'entre eux pour le 1er, 2ème, 3ème et 4ème trimestres versus 8,2%, 8,2%, 6,6% et 4,9% pour les établissements privés à but lucratif et 7,1%, 14,3%, 7,1 et 7,1% pour les ESPIC).

Si l'on regarde maintenant le deuxième indicateur du CAQES, concernant le taux d'envoi de fiches justificatives, peu d'établissements justifient l'intégralité de leurs initiations de MO hors-AMM, ils sont environ 20% par trimestre :

Nombre de fiches justificatives envoyées à l'OMéDIT						
Trimestre 1	**100% de fiches justificatives**	**Nombre de fiches incomplet**	**Aucune fiche justificative**	**Pas de fiche attendue**	**Non renseigné**	**Total**
Nombre ES	25	7	4	76	3,0	115
Pourcentage	**21,7**	6,1	3,5	66,1	2,6	100,0

Nombre de fiches justificatives envoyées à l'OMéDIT						
Trimestre 2	**100% de fiches justificatives**	**Nombre de fiches incomplet**	**Aucune fiche justificative**	**Pas de fiche attendue**	**Non renseigné**	**Total**
Nombre ES	24	9	6	71	4	114
Pourcentage	**21,1**	7,9	5,3	62,3	3,5	100,0

Nombre de fiches justificatives envoyées à l'OMéDIT						
Trimestre 3	**100% de fiches justificatives**	**Nombre de fiches incomplet**	**Aucune fiche justificative**	**Pas de fiche attendue**	**Non renseigné**	**Total**
Nombre ES	20	8	13	63	9	113
Pourcentage	**17,7**	7,1	11,5	55,8	8,0	100,0

Nombre de fiches justificatives envoyées à l'OMéDIT						
Trimestre 4	**100% de fiches justificatives**	**Nombre de fiches incomplet**	**Aucune fiche justificative**	**Pas de fiche attendue**	**Non renseigné**	**Total**
Nombre ES	21	3	8	60	21	113
Pourcentage	**18,6**	2,7	7,1	53,1	18,6	100,0

Pour le 1er, 2ème, 3ème et 4ème trimestre, ce sont respectivement 4, 6, 13 et 8 établissements qui n'ont pas envoyé du tout leur fiche justificative et 7, 9, 8 et 3 qui n'ont pas renvoyé la totalité de leurs fiches et donc autant d'ES qui n'ont pas rempli leur part du CAQES.

Pour l'année 2019, 4724 MO ont été initiées dans des indications hors-AMM dans 45 ES. Au total, seulement 2260 des 4274 fiches justificatives ont été envoyées à l'OMéDIT, ce qui représente à peine plus de la moitié (52,9%) des fiches qui auraient dû être envoyées.
Il est difficile de dire si ces initiations correspondent pour autant à 4724 patients différents puisque plusieurs MO peuvent être initiées chez le même patient.

Molécules	**Nombre d'initiations**	**Nombre d'avis multidisciplinaire**	**Nombre de bibliographies**	**Nombre de recommandations sociétés savante/HAS /Centres de référence**
Abatacept	4	0	1	0
Adalimumab	2	0	1	0
Amphotéricine B	21	4	**18**	7
Antithrombine humaine	15	0	**15**	0
Arsenic	1	0	0	0
Atezolizumab	2	1	**1**	0
Azacitidine	3	**2**	**2**	0
Bendamustine	186	**140**	**157**	15
Bevacizumab	125	**81**	**115**	39
Bortezomib	49	**34**	**37**	1
Brentuximab	30	**20**	**26**	0
Busulfan	14	5	**14**	0
C1 esterase inhibiteur humain	1	0	**1**	**1**
Cabazitaxel	5	**3**	**3**	0
Carfilzomib	3	**3**	1	0
Carmustine	1	0	**1**	0
Caspofungine	71	0	**50**	32
Cetuximab	24	11	**19**	0
Cladribine	1	**1**	**1**	0
Complexe prothrombique activé	32	8	**19**	3
Doxorubicine liposomale pegylée	23	11	**15**	5
Eculizumab	2	0	1	0
Eribuline	6	**5**	3	0
Facteur VII activé recombinant	2	1	**2**	0

Facteurs II, VII, IX, X en association	175	2	**149**	**123**
Fibrinogène	50	0	8	0
Icatibant	5	0	0	0
Ig humaine normale	178	33	**118**	75
Infliximab	33	10	**25**	4
Lutécium (177Lu) octréotate	3	**3**	**3**	0
Micafungine	1	0	**1**	0
Nivolumab	19	**11**	**18**	2
NR	2	0	1	0
Obinutuzumab	1	**1**	0	0
Ofatumumab	2	0	1	0
Panitumumab	6	**5**	**5**	1
Pembrolizumab	7	**6**	**6**	1
Pemetrexed	95	**66**	**62**	36
Pentostatine	1	**1**	**1**	0
Pertuzumab	18	**10**	**17**	2
Rituximab	834	299	**659**	131
Temsirolimus	1	**1**	0	0
Tocilizumab	38	9	**31**	10
Trastuzumab	59	27	**48**	6
Ustékinumab	5	0	2	0
Vedolizumab	2	0	1	0
Voriconazole	2	0	**2**	1
Total général	2160	814	1661	495

Parmi les 2160 initiations de MO hors-AMM justifiées par des fiches, on observe que 814 (37,7%) ont été précédées d'un avis multidisciplinaire, que 1661 (76,9%) comportaient des références bibliographiques et que seulement 495 (22,9%) faisaient mention de recommandations de sociétés savantes, de la HAS ou encore d'avis de centres de références.
On note que le pourcentage d'avis multidisciplinaire est plus important pour les molécules prescrites dans des indications anticancéreuses. En effet, les 18 molécules dont le taux d'avis multidisciplinaire dépasse 50% (en gras dans le tableau) sont des molécules prescrites dans des indications de cancérologie.

Les molécules pour lesquelles la prescription est documentée par une bibliographie dans plus de 50% des cas sont le rituximab, 12 molécules utilisées dans des indications hors-oncologie

(l'amphotéricine B, l'antithrombine humaine, l'inhibiteur de la C1 esterase, la caspofungine, le complexe prothrombique activé, le facteur VII activé recombinant, les facteurs II, VII, IX et X, les Ig, l'infliximab, la micafungine, le tociliumab et le voriconazole) et 20 molécules utilisées dans des indications d'oncologie.

Les facteurs II, VII, IX et X sont les seuls dont les prescriptions ont été documentées dans plus de 50% des cas avec des recommandations de sociétés savantes, de la HAS ou encore de centres de référence.

Globalement, on note qu'un nombre conséquent de fiches contiennent des références bibliographiques. En effet, au total on en dénombre 1661 (76,9%). Également, on retient que les fiches justificatives pour les molécules anticancéreuses sont plus souvent précédées d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et comportent plus souvent des références bibliographiques.

Pour résumer, les MO hors-AMM sont plus souvent initiées par les CHU, les CLCC et les CH que dans les ES privés et les justifications concernant les molécules anticancéreuses hors-AMM semblent être plus argumentées.

ii) Données provenant du PMSI

Dans les données du PMSI cette fois-ci, 49 établissements consomment des MO en I999999 :

Établissements déclarant des MO en hors-AMM		
Type ES	**Nombre**	**Pourcentage par rapport au même type d'ES (%)**
CHU	2	100,0
CH	24	66,7
ESPIC	3	21,4
EP	19	30,6
CLCC	1	50,0
Total	49	42,6

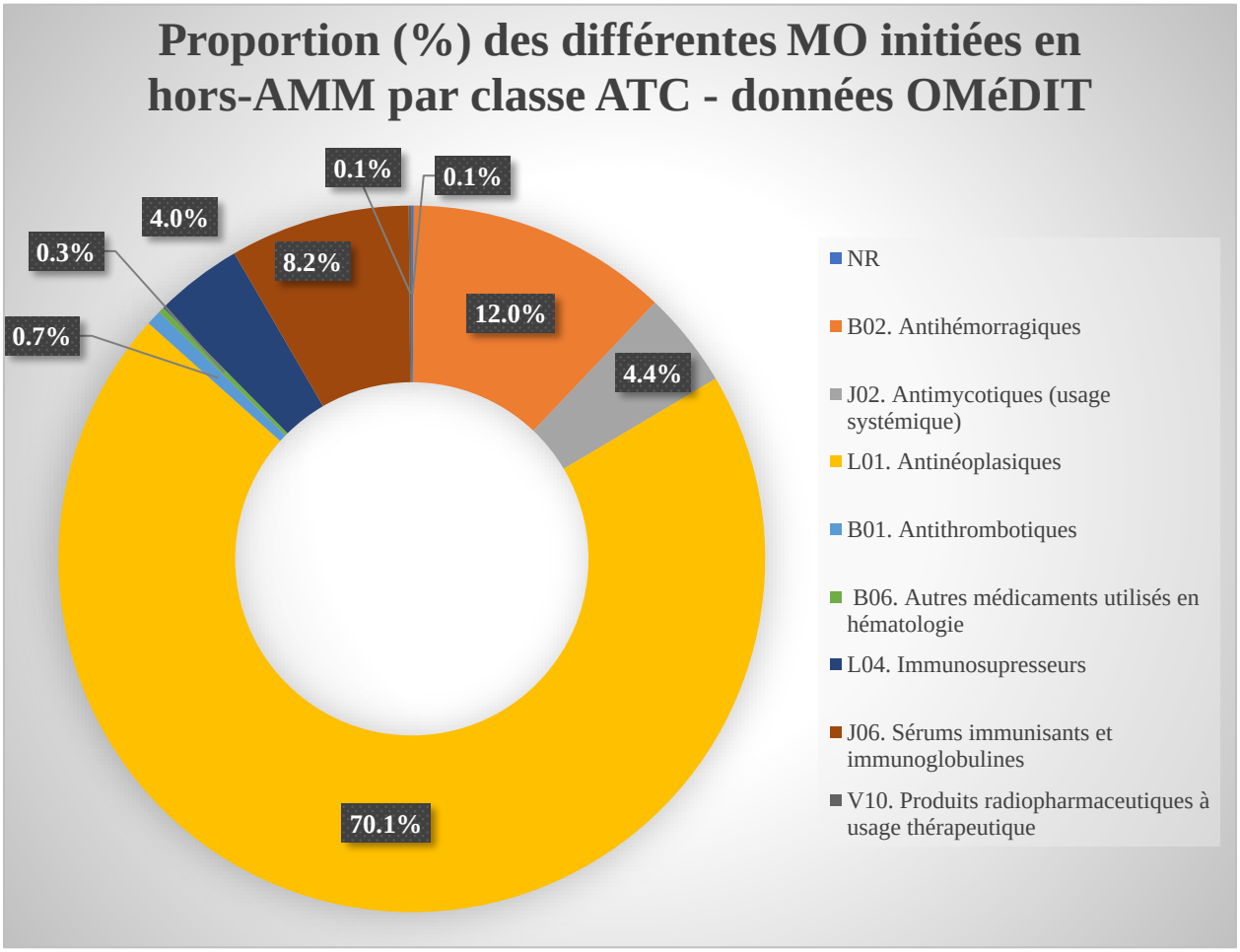
Pour rappel, nous avons vu que 45 ES déclaraient avoir initié des MO hors-AMM auprès de l'OMéDIT-PACA.

Dans ces données (qui englobent l'ensemble des MO et pas seulement les initiations), ce sont les CHU, les CH et les CLCC qui déclarent le plus consommer des MO hors-AMM avec respectivement 100% des CHU, 66,7% des CH et 50,0% des CLCC qui déclarent des MO en I999999.

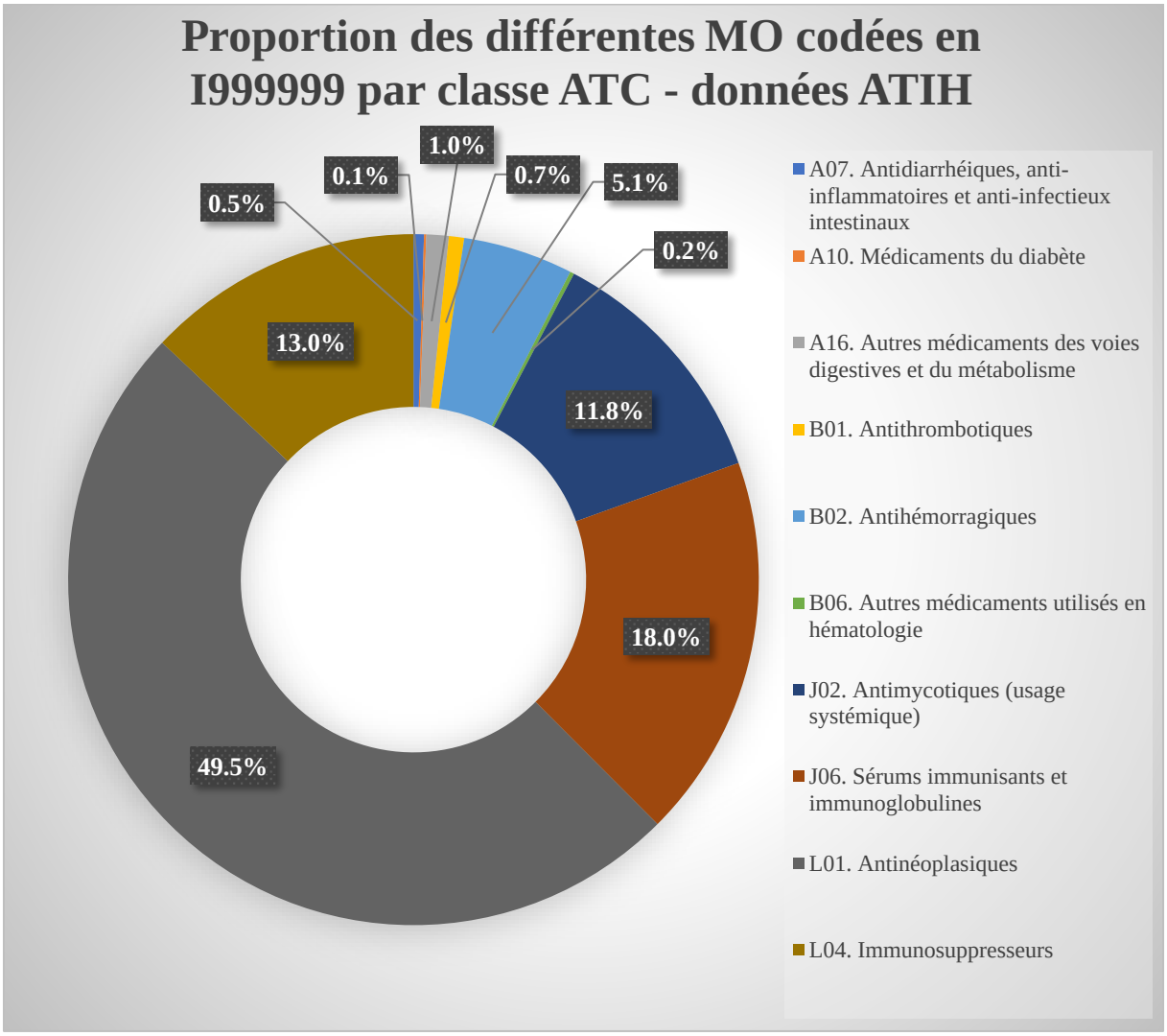
Si l'on regarde le pourcentage d'UCD codés en I999999, donc en hors-AMM, dans la région PACA, ils représentent 18,94% de l'ensemble des UCD codées. Cela représente un coût total de 56 933 293, 54 euros pour l'année 2019.

3. Analyse par classes ATC et molécules

i) Analyse par classes ATC



Selon les données déclarées par les ES à l'OMéDIT ci-dessus, une part considérable des molécules nouvellement prescrites en I999999 appartiennent à la classe des antinéoplasiques (70,1%). Viennent en deuxième et troisième position en proportion largement inférieure, les molécules appartenant à la classe des antihémorragiques (12,0%) puis, à la classe des sérums immunisants et immunoglobulines (8,2%). Les antimycotiques à usage systémique et les immunosuppresseurs représentent une proportion d'environ 4% chacun.



Concernant les données provenant du PMSI cette fois-ci, on observe que les antinéoplasiques se retrouvent en première position également (49,5%), que les sérums immunisants et immunoglobulines viennent en deuxième position (18,0%) et les immunosuppresseurs en troisième position (13,0%).

Les 5 classes ATC hors-AMM les plus représentées dans le PMSI sont les mêmes que celles qui sont le plus initiées selon les déclarations des ES à l'OMéDIT.

Si l'on regarde plus précisément les classes ATC les plus initiées et consommées selon les deux sources, on observe pour l'année 2019 une part plus importante d'antinéoplasiques et d'antihémorragiques dans les initiations déclarées à l'OMéDIT que dans le PMSI :

Palmarès des 5 classes ATC hors AMM les plus initiées (%) – Données OMéDIT		**Palmarès des 5 molécules hors AMM les plus prescrites (%) - Données PMSI**	
Antinéoplasiques	70,1	Antinéoplasiques	49,5
Antihémorragiques	12,0	Sérums immunisants et immunoglobulines	18,0
Sérums immunisants et immunoglobulines	8,2	Immunosuppresseurs	13,0
Antimycotiques à usage systémique	4,4	Antimycotiques à usage systémique	11,8
Immunosuppresseurs	4,0	Antihémorragiques	5,1

Pour 35 des 259 antihémorragiques (13,5%) initiée en hors-AMM en 2019, la fiche justificative fait mention d'une rupture. Parmi ces prescriptions, 33 sont des fibrinogènes.

En effet, des tensions d'approvisionnement sont apparues à partir du début de l'année 2018 et ont perduré toute l'année 2019 (25). Or, les spécialités de fibrinogène n'ont pas toutes les mêmes indications. Pour l'une d'entre elles, le Clottafact®, on retrouve dans le RCP (26) les indications suivantes :

- Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les adultes, les adolescents et les enfants présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique ou en cas de chirurgie ;
- En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise telle que : augmentation de la consommation du fibrinogène associée à un saignement incontrôlé menaçant le pronostic vital dans les complications obstétricales, en situation chirurgicale ou en traumatologie ;
- Altération de la synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique sévère ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase.

Pour le Riastap®, on trouve seulement dans son RCP (27) l'indication « Traitement des hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements ». Donc, le Riastap® est indiqué dans les déficits en fibrinogène congénitaux tandis que le Clottafact est indiqué dans les déficits acquis. L'un et l'autre contiennent la même molécule (en quantité différente) mais n'ont pas les mêmes indications. Le bon sens primant, en l'absence de disponibilité d'une spécialité, les pharmaciens utilisent la spécialité disponible même si elle n'a pas l'indication. Cette rupture a donc probablement eu pour conséquence d'entraîner une augmentation des initiations de MO hors-AMM de la classe des antihémorragiques pour l'année 2019.

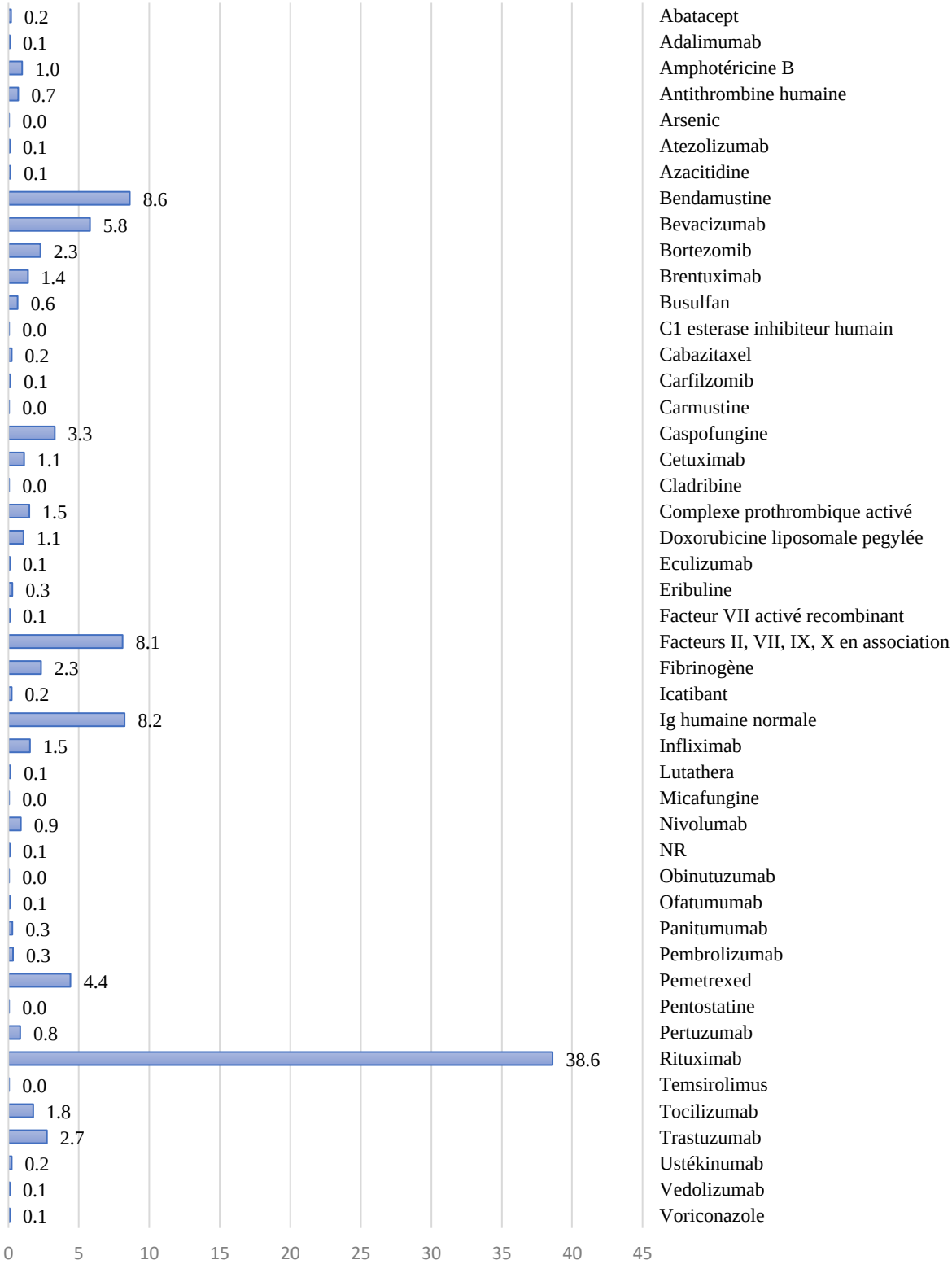
Si l'on regarde à l'échelle nationale, les classes ATC les plus coûteuses en 2019 étaient la classe des antinéoplasiques (65,9% des dépenses accordées en MO), celles des immunosuppresseurs (16,1%) et celle des sérums immunisants et immunoglobulines (6,9%). Elles représentaient à elles trois 88,9% des dépenses engagées dans des MO, soit 35 253 329 197€.
Pour la classe des antinéoplasiques, 66,6% des UCD étaient codées en I999999, soit 495 242 575€. Pour la classe des sérums immunisants et immunoglobulines, c'était près de 14,4% et pour celle des immunosuppresseurs 8,5% (8).

Les données nationales et régionales (données du PMSI et des ES) mettent en évidence que les classes ATC qui sont les plus prescrites sont aussi celles qui sont les plus représentées dans le hors-AMM, ce qui parait assez cohérent. On note une plus forte proportion de MO codées en I999999 dans la classe des antinéoplasiques que dans les autres classes ATC.

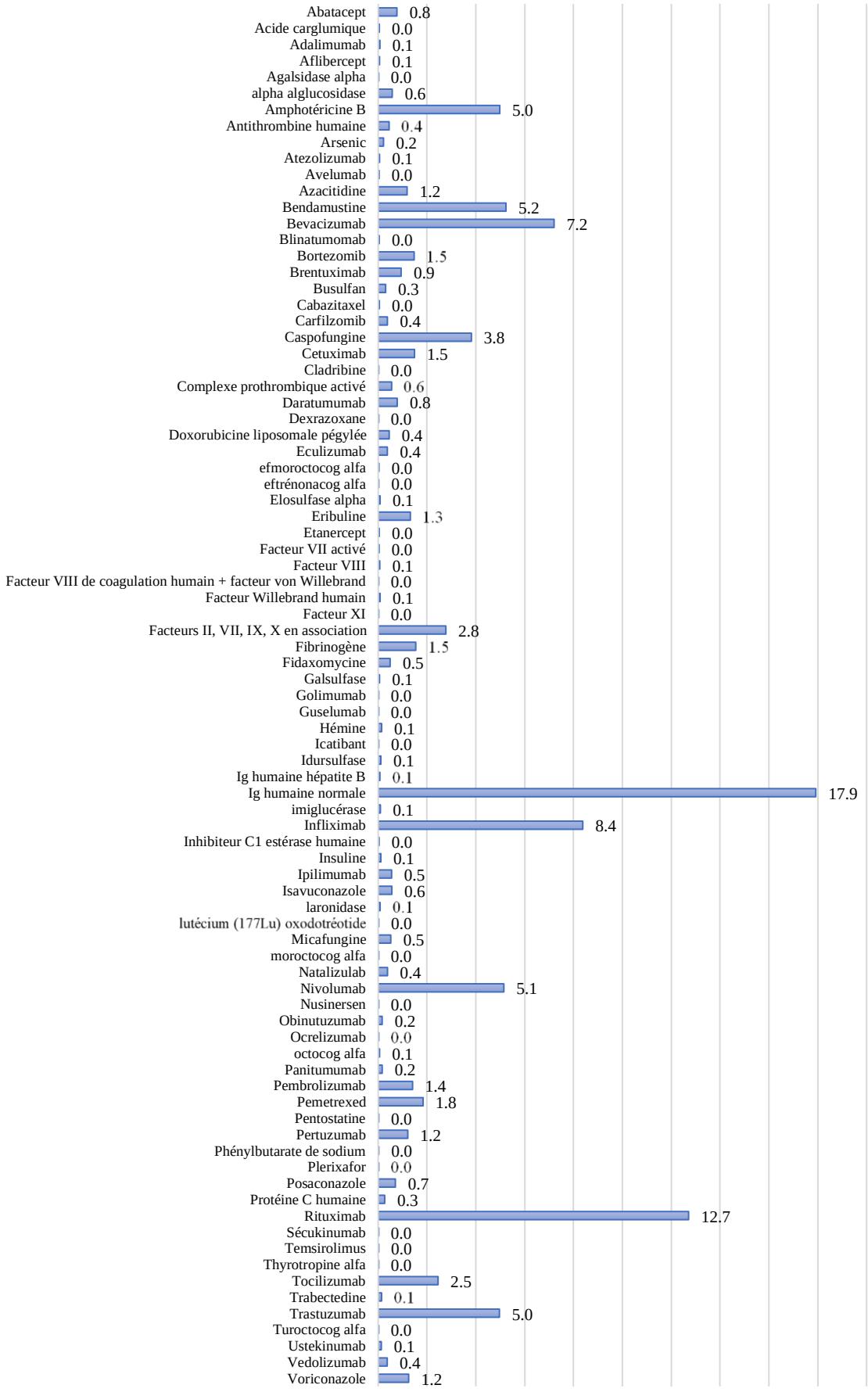
ii) Analyse par molécules

Dans les données provenant de l'OMéDIT, les molécules en proportion les plus initiées en hors-AMM sont le rituximab qui représente 38,6%, la bendamustine qui représente 8,6% et les immunoglobulines (toutes spécialités confondues) qui représentent 8,2%. En quatrième et cinquième position viennent le bevacizumab qui représente 5,8% des prescriptions et les facteurs II, VII, IV et X en association, qui représentent eux 5,6%. Ce sont également les seules molécules représentant plus de 5% des prescriptions.

Répartition (%) du nombre d'initiations de MO hors-AMM - données OMéDIT



Répartition (%) des UCD de MO codées en I999999 - données ATIH



Palmarès des 5 molécules hors AMM les plus initiées (%) Données OMéDIT		**Palmarès des 5 molécules hors AMM les plus prescrites (%) Données PMSI**	
Rituximab	38,6	Ig humaine normale	17,9
Bendamustine	8,6	Rituximab	12,7
Ig humaine normale	8,2	Infliximab	8,4
Facteur II, VII, IX, X en association	8,1	Bevacizumab	7,2
Bevacizumab	5,8	Bendamustine	5,2

On retrouve le rituximab, la bendamustine, les Ig humaines normales et le bevacizumab dans le palmarès des molécules les plus initiées en hors-AMM (données OMéDIT) et dans les molécules les plus consommées en hors-AMM (données PMSI).
Il y a cependant quelques nuances, le rituximab représente 38,6% des molécules initiées en hors-AMM quand il ne représente que 12,7% des UCD codées en I999999.
On note que dans les 5 molécules les plus initiées, on trouve les Facteurs II, VII, IX et X en association alors que dans les données du PMSI, on y trouve l'infliximab.

Si l'on regarde à l'échelle nationale (8), 16,0% des dépenses (94 618 291€) allouées pour les MO en I999999 étaient imputables aux immunoglobulines humaines polyvalentes, ce qui en faisait la molécule la plus consommée en I999999 en 2019 et 13,3% étaient allouées pour le rituximab (79 051 996€).

On note une certaine cohérence entre les différences sources de données puisque les molécules les plus représentées au niveau national en I999999 le sont aussi au niveau régional. Là encore, les molécules les plus consommées en général eprésentent une plus grande partie des prescriptions hors-AMM.

Il est cependant difficile de conclure plus que ça car les données sont difficilement comparables entre elles au niveau régional : données en nombre de patients dans les réponses faites au CAQES versus un nombre d'UCD dans le PMSI et un nombre d'initiations dans les données CAQES versus consommation totale dans le PMSI

III) Focus sur les prescriptions d'immunoglobulines, de rituximab et de concentrés de facteur II, VII, IX et X en I999999

Dans cette partie, nous nous intéresserons plus particulièrement :

- Au rituximab qui est la MO la plus initiée en hors-AMM selon les déclarations des ES ;
- Aux Immunoglobulines qui représentent la plus grande proportion de molécules codées en I999999 dans le PMSI ;
- Aux concentrés en facteurs II, VII, IX et X qui représentent 8,1% des initiations de MO déclarées par les ES mais qui ne sont pas surreprésentées dans les données extraites du PMSI.

1. Initiations et consommation d'immunoglobulines

i) Données générales

Les Ig intraveineuses humaines sont utilisées dans certains déficits immunitaires ou encore comme traitement immunomodulateur. Elles sont une thérapeutique vitale dans certaines indications et leur utilisation a tendance à se démocratiser, tant par le nombre de prescriptions dans des indications hors-AMM qui augmente, que par une administration faite de plus en plus couramment à domicile (24).

Depuis plusieurs années, il existe des tensions d'approvisionnement, voire des ruptures, pour les différentes spécialités. En effet, la production des immunoglobulines est d'une grande complexité (fractionnement plasma, inactivation virale), et surtout elle est dépendante des dons. De plus, de nombreuses spécialités ont été retirées du marché ces dernières années.

La problématique n'est pas nouvelle puisque dès 2008, la circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS no2008-92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines (Ig) humaines normales et à la gestion des situations de tension (29) prévoyait le recueil régulier des stocks nationaux d'immunoglobulines par un comité national de pilotage, composé de représentants du ministère de la santé, de l'AFSSAPS (ancienne ANSM), de représentants de pharmaciens, d'experts en déficits immunitaires, rhumatologie, neurologie, médecine interne et de représentants de patients. Ce comité avait également pour mission de prévenir les possibles pénuries et leurs conséquences et de réfléchir

à une meilleure gestion de la répartition des Ig, en émettant des recommandations et notamment en hiérarchisant les indications dans l'AMM mais aussi hors-AMM.

En effet, contrairement au fibrinogène cité précédemment, il peut être compliqué de substituer une Ig par une autre en raison d'une tolérance pouvant être différente selon l'Ig, mais aussi de compositions pouvant légitimer la prescription d'une Ig plutôt que d'une autre (par exemple Gammagard® en raison de sa composition ne contenant pas d'IgA peut se prescrire chez le patient déficitaire en IgA) (30).

Pour faire face à cette pénurie, une note de la Direction Générale de la Santé (DGS) publiée en 2010, hiérarchisait les indications des immunoglobulines, qu'elles soient dans l'AMM ou hors-AMM. Cette note est remise à jour régulièrement. La dernière mise à jour date d'avril 2019 et classe les indications dans trois classes différentes **(annexe 6) :**

- Prioritaires ;
- A réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en l'absence d'alternatives thérapeutiques ;
- Non prioritaires.

Cette hiérarchisation ne repose pas sur l'AMM uniquement. En effet, on note que certaines indications hors-AMM comme la « Prophylaxie des sujets à risque suivants, après exposition à un cas confirmé de rougeole » est classée dans les indications prioritaires, alors que certaines indications disposant d'une AMM ne sont pas prioritaires comme la Polyneuropathie inflammatoire démyélinisant chronique (PIDC). Cette indication est considérée comme à réserver urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en l'absence d'alternative thérapeutique et il est précisé en plus qu'elle doit être cliniquement évolutive dans ce cas-ci pour être prescrite.

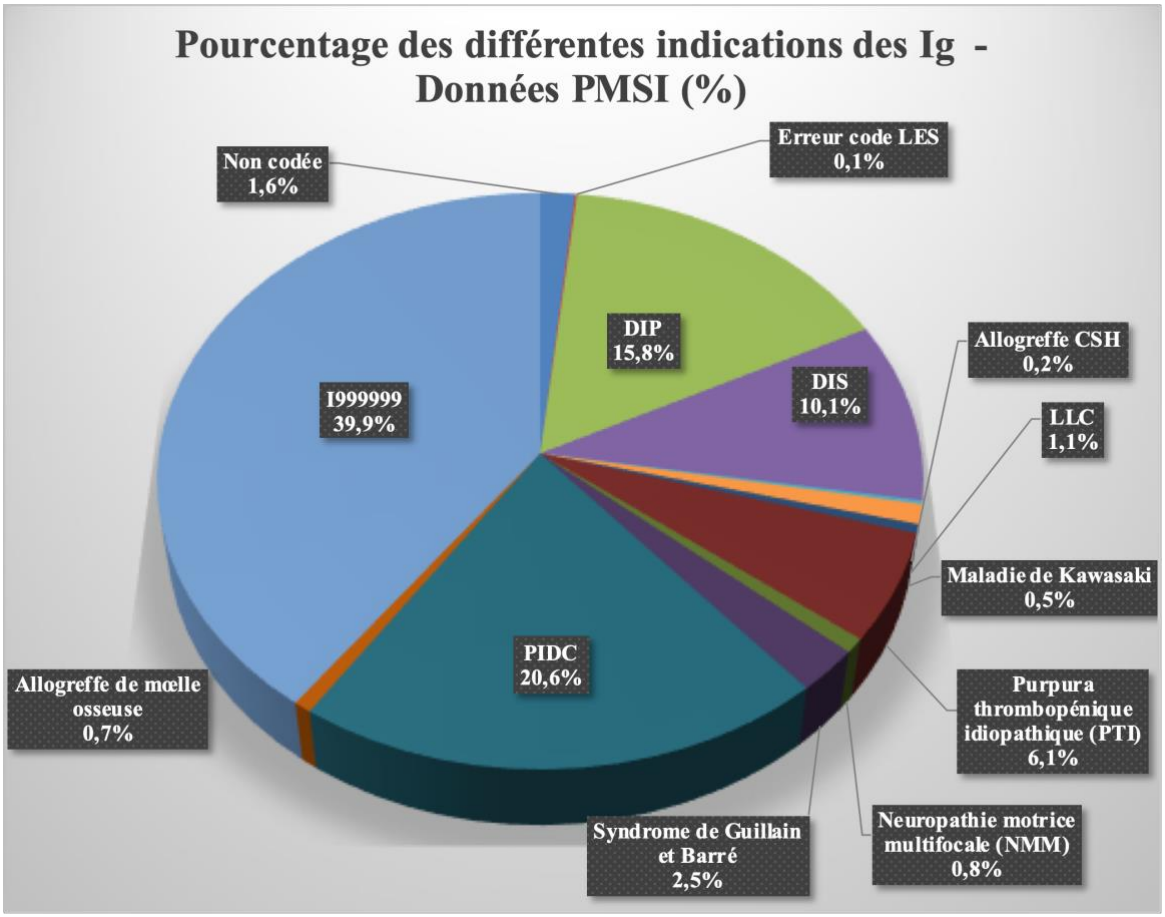
Certaines indications considérées comme non acceptables ou non justifiées en l'absence de données suffisamment robustes sont également listées dans la note, mais cette liste n'est pas exhaustive.

Pour ce qui est des indications prioritaires, on trouve des indications dans l'AMM comme les déficits immunitaires primitifs, le syndrome de Guillain-Barré chez l'enfant et chez l'adulte en cas de contre-indication ou d'impossibilité de recourir à des échanges plasmatiques dans les 6 heures et la maladie de Kawasaki.

Dans les indications prioritaires mais hors-AMM, on y retrouve :

- Les purpuras thrombopéniques idiopathique, traitement à réserver uniquement aux formes sévères chez l'adulte ;
- L'érythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B19 chez les immunodéprimés et responsable d'une anémie sévère (<8 g/dL) ;
- La maladie de Willebrand acquise associée à une gammapathie monoclonale IgG avec un syndrome hémorragique sévère en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou concentrés de facteurs de Willebrand ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente engageant le pronostic vital ou fonctionnel ;
- Le traitement de l'allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire anti HPA-1a avec antécédent avéré de thrombopénie néonatale ;
- La prophylaxie des sujets à risque (femme enceinte non vaccinée sans antécédents, sujet immunodéprimé quel que soit le statut et les antécédents, enfant de moins de 6 mois avec la une mère ayant la rougeole ou n'ayant pas d'antécédent et n'ayant pas été vaccinée ou après exposition à un cas confirmé de rougeole) ;
- Le traitement du rejet de greffe médié par anticorps en cas d'échec ou de contre-indication aux autres alternatives ;
- L'hémochromatose néonatale (hépatite allo-immune congénitale).

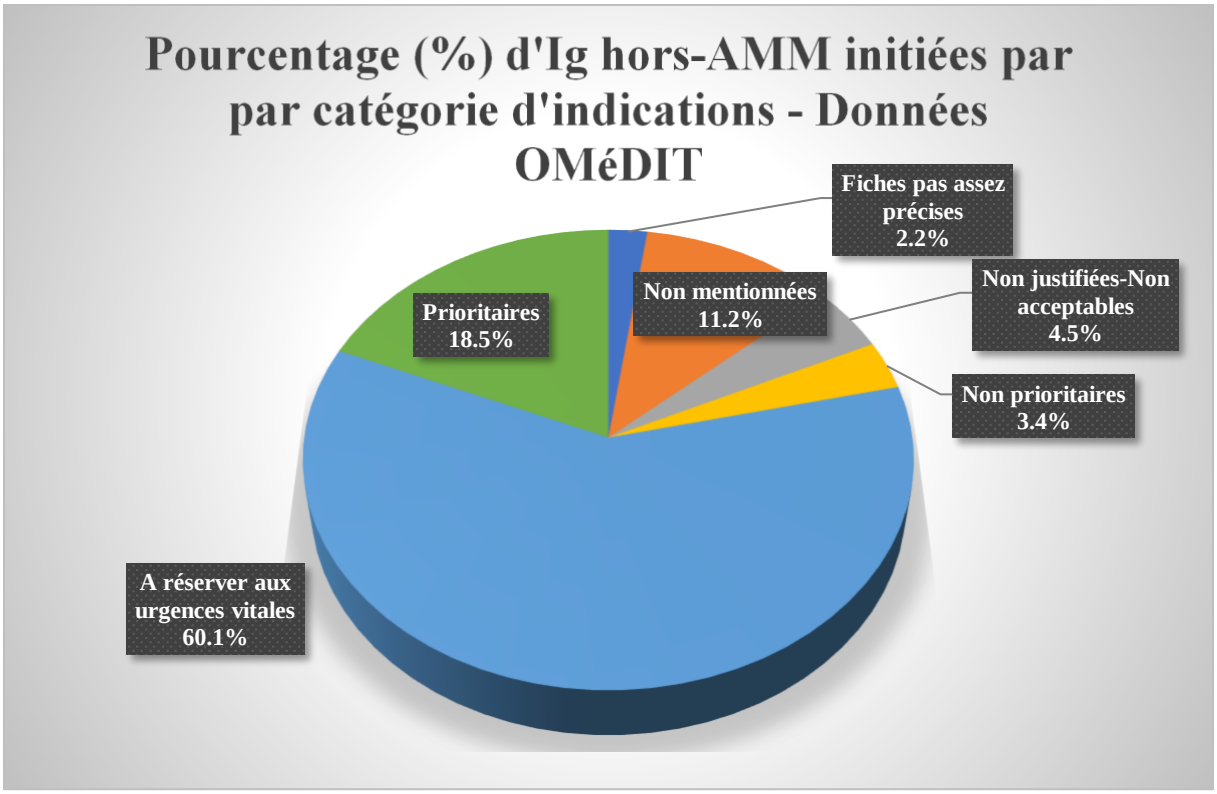
Si l'on regarde les données extraites du PMSI pour l'année 2019, 30,5 des Ig ont été utilisées dans des indications immunomodulatrices et 27,9% dans des déficits immunitaires (Déficits immunitaires Primaires (DIP) ou secondaires (DIS), faisant suite à une LLC ou à une greffe de CSH). Plus d'un tiers des UCD d'Ig (39,9%) ont été déclarées en hors-AMM dans le PMSI :



ii) Indications non prioritaires et justifications – Données OMéDIT

Si l'on se penche un peu plus précisément sur les initiations d'Ig dans des indications hors-AMM dans la région PACA-Corse en s'attardant sur les données envoyées par les ES à l'OMéDIT, on observe que 18,5% d'entre elles sont à classer dans la catégorie dite prioritaire et 60,1% sont à réserver aux urgences vitales/et ou fonctionnelles et/ou en cas d'impasse thérapeutique.

Pour 50 des 178 immunoglobulines (28,1%), le document de la DGS est mentionné comme justification. 14 d'entre elles sont considérées comme prioritaires et les autres sont classées dans la catégorie « à réserver aux urgences vitales ».



8 de ces fiches (soit 4,5%) sont à classer dans les indications non justifiées ou non acceptables au regard des données disponibles. On retrouve :

- 2 immunoglobulines prescrites dans le syndrome d'activation macrophagique ;
- 1 initiation pour un patient ayant contracté une infection à adenovirus suite à une transplantation ;
- 2 initiations dans des chocs toxiques ;
- 2 initiations dans une maladie de Still ;
- Et 1 initiation pour une cytopénie ne relevant pas des critères mentionnés par la DGS mais dans ce cas, la fiche justificative n'est pas très précise.

Sur ces 8 prescriptions, toutes sont hors-AMM. Toutes les fiches justificatives comportent une bibliographie.

Seulement 20 d'entre elles (soit 11,2%) ont été prescrites dans des indications non mentionnées par la note de la DGS. Parmi elles, on retrouve :

- 8 infections virales (2 infections à parvovirus, 3 infections à para-influenzae et 3 infections à entérovirus) ;
- 4 préventions d'hypogammaglobulinémie post CAR-T cells ;

- 2 syndromes néphrotiques ;
- 1 amylose ;
- 1 cryoglobulinémie ;
- 1 ataxie cérébelleuse auto-immune ;
- 1 neuromyélite optique ;
- 1 patient avec plusieurs pathologies auto-immunes : Rectocolite hémorragique, uvéite, spondylarthrite ankylosante ;
- 1 maladie d'Hirata (syndrome hypoglycémique auto-immun).

Parmi les prescriptions ci-dessus, 16 comportent une bibliographie et 4 n'en comportent aucune. Parmi ces 4, deux ont bénéficié d'un avis expert et 2 ont été précédées d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour les 4 Ig prescrites pour prévenir l'hypogammaglobulinémie post CAR-T cell, il faut préciser ici que dans le RCP du Kymriah® dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (31), il est indiqué, qu'en cas d'hypogammaglobulinémie, une substitution en Ig doit être faite afin de prévenir les infections. Cette indication hors-AMM est donc légitimée par le RCP des CAR-T cells, qui a été validé par l'ANSM.
La note de la DGS, elle, ne fait pas mention d'indications en prévention mais seulement d'une utilisation des Ig en post-traitement par cellules CAR-T anti-CD19 :

- Chez l'enfant : prophylaxie systématique en cas d'hypogammaglobulinémie ;
- Chez l'adulte : supplémentation à visée curative en cas d'hypogammaglobulinémie associée à des infections sévères et répétées survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite.

Pour résumer, la majorité des initiations déclarée (78,6%) font partie des indications classées par la DGS comme prioritaires ou à réserver aux urgences.

Les indications non acceptables ou non mentionnées par la DGOS sont toutes appuyées par de la bibliographie ou alors ont bénéficié d'un avis d'expert ou d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au préalable.

On peut donc supposer que les recommandations édictées soient majoritairement suivies et qu'elles aident les prescripteurs et les pharmaciens dans leur pratique, puisque la note est

mentionnée dans près d'un tiers des fiches justificatives et que les indications semblent concorder avec les recommandations.

2. Initiations et consommation de rituximab

i) Données générales

Le rituximab est le premier anticorps pour traiter le cancer et le premier anticorps monoclonal antiCD20 qui a été développé. Son mécanisme d'action consiste à se lier à l'antigène CD20 des lymphocytes B et à induire leur lyse.

Il a obtenu l'AMM en Europe en 1998 (32) et dispose d'indications dans le lymphome non hodgkinien, dans la leucémie lymphoïde chronique (en association pour les patients non précédemment traités et en rechute ou réfractaires), dans la polyarthrite rhumatoïde active sévère (en association au méthotrexate chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF)), dans le traitement des patients adultes et dans l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques atteints de granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique sévères et actives (en association aux glucocorticoïdes) et dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris modéré à sévère (en association aux glucocorticoïdes).

Il existe 4 spécialités contenant du rituximab : Mabthera® disponible en 3 dosages différents (1400 mg, 500 mg et 100 mg), ainsi que Rixathon®, Ruxience® et Truxima®, qui sont tous 3 disponibles dans 2 dosages (500 mg et 100 mg).

Le Mabthera® 1400 mg, qui s'administre par la voie sous-cutanée, est indiqué chez les patients adultes dans les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) :

- En association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités ;
- En traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction ;

- En association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

Pour les spécialités Mabthera®, Rixathon®, Ruxience® et Truxima® (100 mg et 500 mg), en administration intraveineuse, ils sont également indiqués :

- En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie ;
- En association à une chimiothérapie pour le traitement des patients pédiatriques (âgés de≥ 6 mois à < 18 ans) non précédemment traités présentant à un stade avancé : un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20 positif, un lymphome de Burkitt (LB)/une leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (LA-B) ou un lymphome Burkitt-like (LB-like).

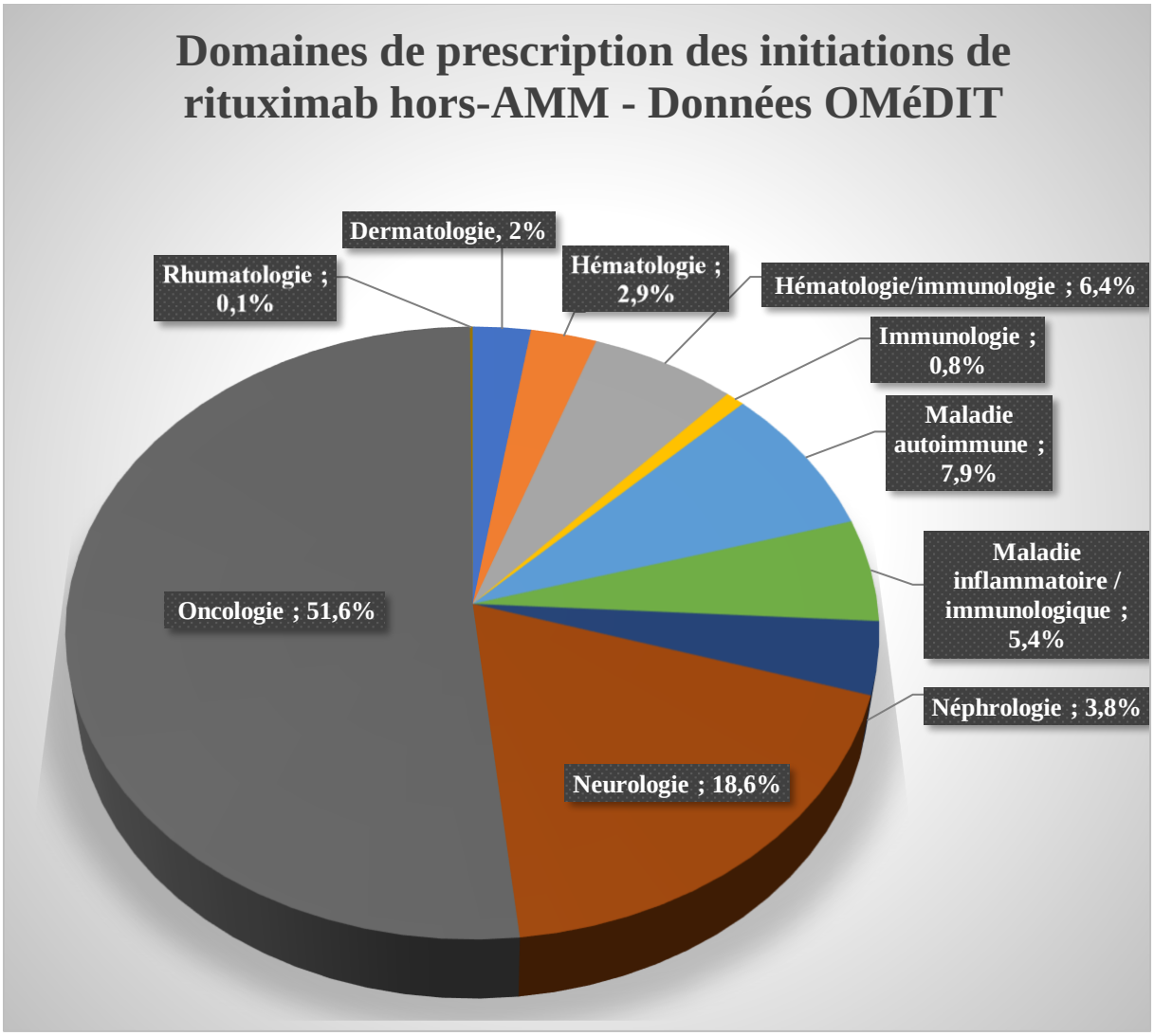
Le rituximab est la MO avec le plus d'UCD codée en I999999 pour la Corse (18,97%) et la deuxième en PACA (6,36%).

Il représente à lui seul 12,7% de l'ensemble des UCD utilisées dans des indications hors-AMM et 11,8% des dépenses pour les MO hors-AMM dans la région PACA, selon les données du PMSI.

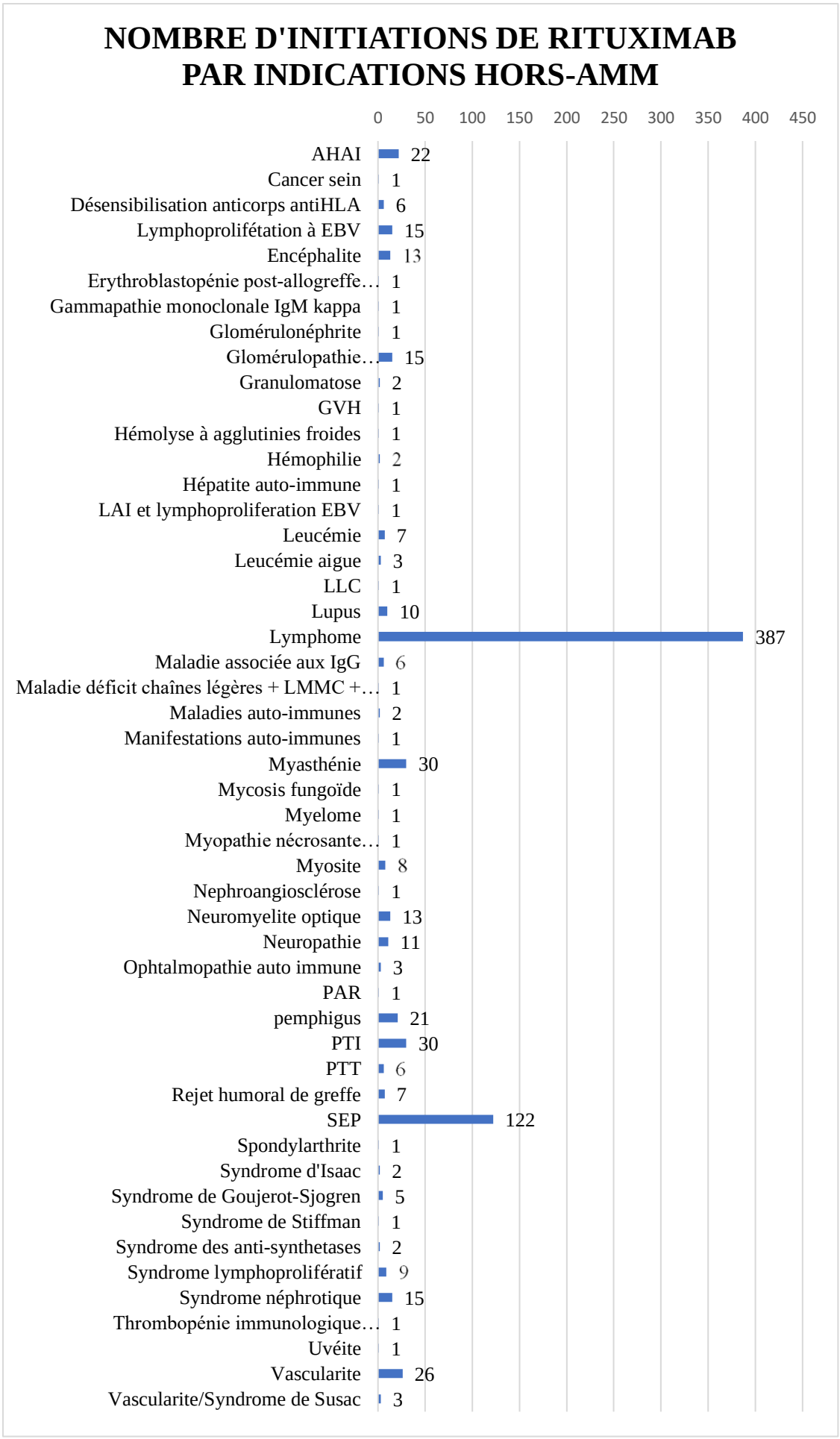
Il représente aussi 38,6% des initiations de MO hors AMM déclarées à l'OMéDIT par les établissements via leurs fiches justificatives. Cela fait de lui la MO la plus déclarée en hors-AMM par les établissements auprès de l'OMéDIT pour l'année 2019.

a. Données OMéDIT

Les domaines où les initiations en hors-AMM sont les plus nombreuses pour le rituximab sont l'oncologie et la neurologie avec 70,2% des initiations déclarés par les établissements dans ces deux domaines :



L'indication hors-AMM surpassant largement les autres en termes de nombre de patients ayant bénéficié d'une initiation est le lymphome avec 387 prescriptions, ce qui représente 46,4% des prescriptions hors-AMM du rituximab. Vient en seconde position la sclérose en plaque avec 122 initiations (14,6% des initiations). Viennent en troisième position et en proportion identique les Purpura Thrombopénique immunologique (PTI) et les myasthénies avec 30 initiations pour chaque indication, représentant à elles deux un peu moins de 7% des initiations :


NOMBRE D'INITIATIONS DE RITUXIMAB
PAR INDICATIONS HORS-AMM
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
AHAI 22
Cancer sein 1
Désensibilisation anticorps antiHLA 6
Lymphoprolifétation à EBV 15
Encéphalite 13
Erythroblastopénie post-allogreffe… 1
Gammapathie monoclonale IgM kappa 1
Glomérulonéphrite 1
Glomérulopathie… 15
Granulomatose 2
GVH 1
Hémolyse à agglutinies froides 1
Hémophilie 2
Hépatite auto-immune 1
LAI et lymphoproliferation EBV 1
Leucémie 7
Leucémie aigue 3
LLC 1
Lupus 10
Lymphome 387
Maladie associée aux IgG 6
Maladie déficit chaînes légères + LMMC +… 1
Maladies auto-immunes 2
Manifestations auto-immunes 1
Myasthénie 30
Mycosis fungoïde 1
Myelome 1
Myopathie nécrosante… 1
Myosite 8
Nephroangiosclérose 1
Neuromyelite optique 13
Neuropathie 11
Ophtalmopathie auto immune 3
PAR 1
pemphigus 21
PTI 30
PTT 6
Rejet humoral de greffe 7
SEP 122
Spondylarthrite 1
Syndrome d'Isaac 2
Syndrome de Goujerot-Sjogren 5
Syndrome de Stiffman 1
Syndrome des anti-synthetases 2
Syndrome lymphoprolifératif 9
Syndrome néphrotique 15
Thrombopénie immunologique… 1
Uvéite 1
Vascularite 26
Vascularite/Syndrome de Susac 3

Pour le rituximab, on observe que seules deux indications dépassent les 50% d'avis multidisciplinaire : la leucémie et le lymphome. Les autres indications ayant bénéficié de 100% d'avis multidisciplinaire ne sont pas représentatives puisque ne comprennent qu'un seul patient.

Indications	Nombre de prescriptions	Pourcentage avec avis multidisciplinaire	Pourcentage avec avis d'expert	Pourcentage avec recommandations sociétés savantes/ HAS/Centre de référence	Pourcentage avec bibliographies
AHAI	22	18,2	22,7	63,6	81,8
Cancer sein	1	100,0	0,0	0,0	100,0
Désensibilisation anticorps antiHLA	6	33,3	0,0	0,0	83,3
Lymphoprolifétation à EBV	15	20,0	0,0	13,3	80,0
Encéphalite	13	15,4	30,8	7,7	92,3
Erythroblastopénie post-allogreffe avec incompatibilité ABO	1	0,0	0,0	0,0	100,0
Gammapathie monoclonale IgM kappa	1	0,0	100,0	0,0	0,0
Glomérulonéphrite	1	0,0	0,0	0,0	0,0
Glomérulopathie extra-membraneuse	15	13,3	33,3	13,3	93,3
Granulomatose	2	0,0	0,0	50,0	100,0
GVH	1	0,0	0,0	0,0	100,0
Hémolyse à agglutinies froides	1	100,0	0,0	100,0	100,0
Hémophilie	8	0,0	50,0	0,0	87,5
Hépatite auto-immune	1	100,0	100,0	0,0	100,0
LAI et lymphoproliferation EBV	1	0,0	0,0	0,0	0,0
Leucémie	8	**75,0**	12,5	0,0	75,0
Leucémie aigue	3	0,0	0,0	0,0	100,0
Lupus	10	20,0	90,0	0,0	90,0
Lymphome	387	**58,9**	9,0	14,2	81,4
Maladie associée aux IgG	6	16,7	50,0	33,3	83,3
Maladie déficit chaînes légères + LMMC + clone B	1	100,0	100,0	0,0	0,0
Maladies auto-immunes	2	0,0	0,0	50,0	100,0
Manifestations auto-immunes	1	0,0	0,0	0,0	100,0
Myasthénie	30	3,3	20,0	6,7	93,3
Mycosis fungoïde	1	0,0	0,0	0,0	0,0
Myelome	1	100,0	0,0	0,0	100,0

Myopathie nécrosante auto-immune	1	0,0	0,0	100,0	100,0
Myosite	8	12,5	25,0	37,5	100,0
Nephroangiosclérose	1	0,0	0,0	0,0	0,0
Neuromyelite optique	13	7,7	15,4	0,0	92,3
Neuropathie	16	25,0	43,8	0,0	75,0
Ophtalmopathie auto immune	3	33,3	66,7	33,3	100,0
PAR	1	0,0	100,0	0,0	100,0
pemphigus	21	9,5	14,3	52,4	85,7
PTI	30	10,0	33,3	46,7	66,7
PTT	6	0,0	83,3	33,3	100,0
Rejet humoral de greffe	7	14,3	57,1	0,0	85,7
SEP	122	18,9	41,0	0,0	68,0
Spondylarthrite	1	0,0	0,0	0,0	0,0
Syndrome d'Isaac	2	0,0	0,0	100,0	100,0
Syndrome de Goujerot-Sjogren	5	0,0	40,0	0,0	80,0
Syndrome de Stiffman	1	0,0	100,0	0,0	100,0
Syndrome des anti-synthetases	2	0,0	50,0	0,0	50,0
Syndrome lymphoprolifératif	9	44,4	11,1	11,1	33,3
Syndrome néphrotique	15	13,3	13,3	46,7	86,7
Thrombopénie immunologique chronique	1	0,0	0,0	100,0	100,0
Uvéite	1	0,0	0,0	0,0	0,0
Vascularite	26	3,8	19,2	26,9	65,4
Vascularite/Syndrome de Susac	3	0,0	0,0	0,0	66,7
Total général	834	35,9	20,7	15,7	79,0

Si l'on regarde l'ensemble des initiations, 35,9% ont été précédées d'un avis multidisciplinaire et 20,7% ont bénéficié d'un avis d'expert. Au total, une proportion très importante (79,0%) de fiches comportaient de la bibliographie.

15,7% des fiches faisaient mention d'une recommandation de société savante, de la HAS ou d'un centre de référence.

b. Le rituximab à travers les données du PMSI

Selon les données issues du PMSI cette fois-ci, 48,7% des UCD de rituximab sont codées dans des indications hors-AMM :

Code LES	**En nombre UCD (unités)**	**En pourcentage (%)**
AMM	11025,1	50,3
Hors-AMM	10653,8	48,7
Indications faisant l'objet de recherches menées dans le cadre de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique	8,1	0,0
Code LES erroné	3,4	0,0
Codes LES autre molécule	4,0	0,0
Vide	202,9	0,9
Total	21897,3	100

Aavoir beaucoup de prescriptions de rituximab en hors-AMM n'est pas une spécificité française, puisqu'on retrouve dans une étude menée aux États-Unis dans un centre anti-cancéreux universitaire 75% de prescriptions hors-AMM pour le rituximab (33).

Dans les indications respectant les AMM, on retrouve ci-dessous 78,9% de prescriptions en oncohématologie (65,3% de prescriptions dans des lymphomes et 13,6% de prescriptions dans la LLC) :

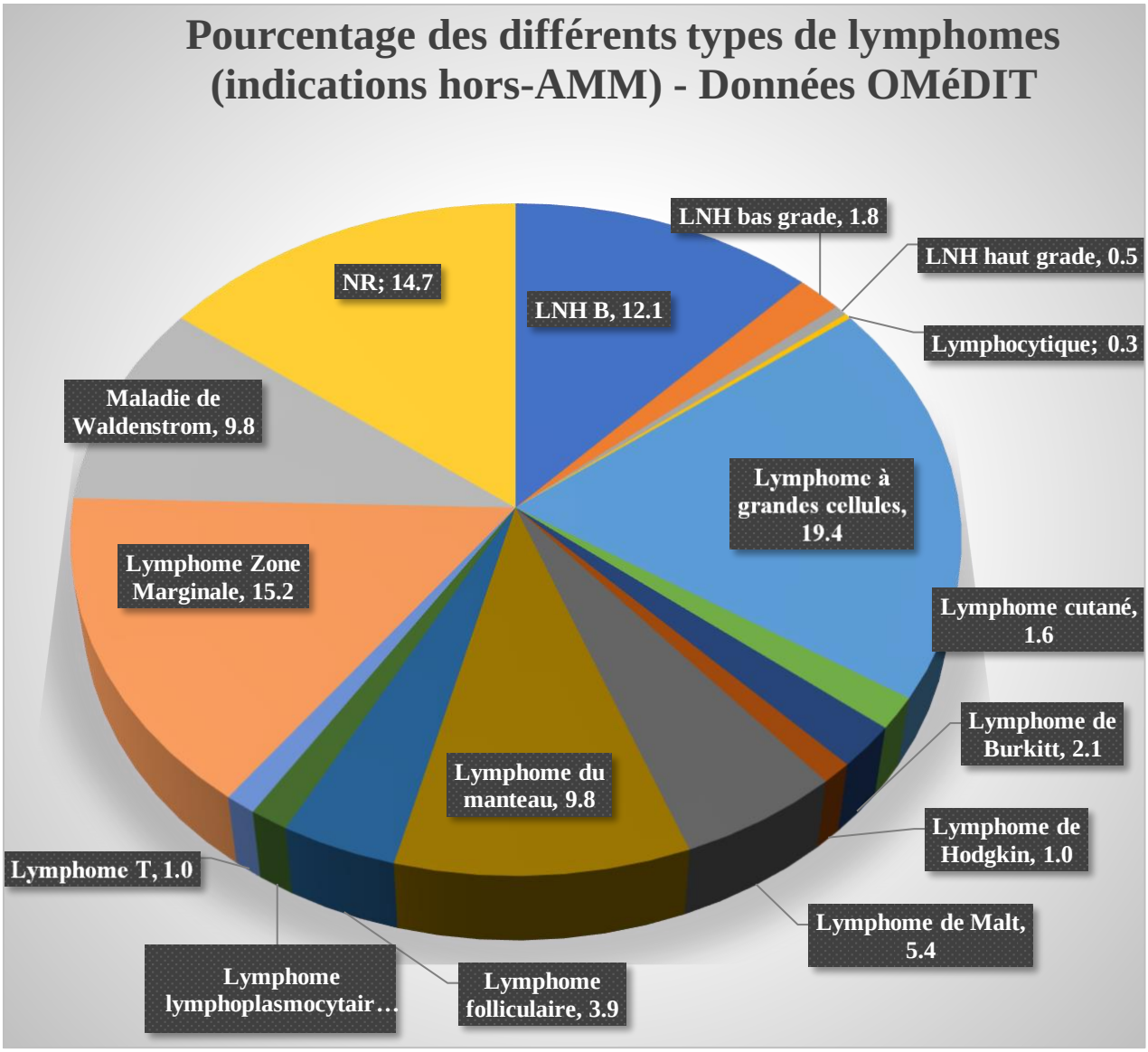
Code LES	**Pourcentage UCD**	**Libellé AMM**
I000228	10,0	En association à une chimiothérapie, traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traitée
I000229	14,7	En traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction
I000230	5,1	En monothérapie, traitement des patients atteints de lymphome folliculaire de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie
I000231	35,5	En association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif
I000232	13,6	En association à une chimiothérapie, traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires

I000233	2,8	En association aux glucocorticoïdes, traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (Maladie de Wegener) et de polyangéite microscopoqie (PAM) sévères et actives
I000234	18,3	En association au méthotrexate traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.
Total	100,0	

ii) Lymphome

Le lymphome est de loin l'hémopathie dans laquelle le plus d'initiations hors-AMM ont été réalisées pour le rituximab en 2019. Ceci n'est pas une spécificité régionale puisque en 2016 par exemple, l'OMéDIT Île-de-France rapportait que, parmi les 1035 patients ayant bénéficié d'une prescription de hors-AMM de rituximab pour une hémopathie dans la région, 95% d'entre elles étaient pour des lymphomes (34).
C'est aussi dans le lymphome que sont le plus codés les rituximab dans l'AMM.

En région PACA-Corse, pour les lymphomes, 3 établissements seulement sont pourvoyeurs de 61% des initiations de rituximab hors-AMM, avec l'un d'entre eux atteignant 32,3% des prescriptions. L'établissement en question est un Centre de Lutte Contre le Cancer.



Les initiations hors-AMM les plus retrouvées sont le lymphome à grandes cellules (19,4%), le lymphome de la zone marginale (15,2%) et la maladie de Waldenström (9,8%). 29,1% des fiches ne permettent pas de définir précisément le type de lymphome.

Sur les 388 fiches justifiant des initiations de prescription hors-AMM, 315 comportait des bibliographies, (81,2%) et 17% d'entre elles faisaient mention de recommandations de l'ANSM, de la HAS, de l'INCa (Institut National du Cancer), du réseau LOC (Réseau d'experts nationaux pour les Lymphomes Oculo-Cérébraux), du réseau régional de Cancérologie d'Occitanie, du référentiel d'oncohématologie du réseau d'oncologie du Centre-Val de Loire ou encore du référentiel de l'OMéDIT Île-de-France en oncologie/hématologie. 228, soit

58,9%, faisaient mention d'une réunion de concertation pluridisciplinaire précédant la prescription.
On note une grande proportion de prescriptions du rituximab, que ce soit hors-AMM ou dans l'AMM, dans des indications de lymphome. Le lymphome est l'une des indications du rituximab mais le libellé de l'AMM étant très restrictif, beaucoup de praticiens l'utilisent dans des indications de lymphomes certes, mais ne respectant pas le libellé de l'AMM.

iii) SEP

La deuxième indication hors-AMM du rituximab est la SEP. En effet, les traitements de fond de seconde ligne dans la SEP sont le natalizumab (Tysabri®), le fingolimod (Gilenya®), l'ocrelizumab ou le rituximab en hors-AMM (35). Bien que n'ayant pas l'AMM car elle n'a jamais été demandée par le laboratoire, le rituximab, de par son mécanisme d'action, et surtout des effets indésirables moins contraignants, est largement utilisé et ce pour plusieurs raisons, développées ci-dessous.

L'injection de natalizumab augmente le risque de développer des maladies opportunistes et notamment le risque de développer une LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), qui peut être fatale. La LEMP est causée par le virus John Cunningham (dit JCV). Le risque est augmenté en présence de trois facteurs : présence d'anticorps contre le virus JC, durée de traitement de plus de 24 mois avec natalizumab et des antécédents de traitement par immunosuppresseurs (36). On observe d'ailleurs que 40 des 122 fiches justificatives d'initiation de rituximab hors-AMM font la mention de la présence d'anticorps anti-JCV chez le patient, soit 32,8% d'entre elles. Ces fiches présentant le biais que l'on ne dispose pas de l'information pour tous les patients, le chiffre est probablement à revoir à la hausse.

Le risque de LEMP est présent également pour le fingolimod. La difficulté supplémentaire pour le fingolimod réside dans sa contre-indication chez les femmes enceintes et en âge de procréer n'utilisant pas une procréation efficace, ce qui représente une difficulté dans la SEP qui est une pathologie touchant plus les femmes que les hommes (sex ratio de 3 pour 1), avec un âge d'apparition moyen des symptômes de 30 ans (33).

Dans l'avis de la commission de transparence de la HAS concernant l'ocrelizumab (anticorps monoclonal ciblant le CD20 également et ayant obtenu l'AMM dans la SEP), celle-ci regrette d'ailleurs qu'aucune étude comparative n'ait été faite avec le rituximab. La HAS elle-même relève que, selon certaines études, le rituximab pourrait être efficace dans certains sous-groupes de SEP (38) .

L'ocrélizumab, qui est aussi un anticorps monoclonal ciblant le CD20 et donc possède le même mécanisme d'action, a eu l'AMM dans la SEP et devrait donc éviter les prescriptions de rituximab en hors-AMM. Mais en réalité, le rituximab étant déjà très éprouvé dans la pratique et ayant un coût bien inférieur, il reste largement prescrit dans cette indication (39).

Malheureusement, le rituximab ayant désormais un générique, le prix du médicament a fortement baissé, il est donc improbable en termes de coût notamment, que le laboratoire mette en place des études pour obtenir l'indication. Cela ne présenterait pas d'intérêt puisque de toute manière le rituximab est déjà très utilisé dans la pratique.

Jusqu'à aujourd'hui, une seule étude randomisée et contrôlée a été faite dans le SEP progressive primaire et n'a pas montré de bénéfice entre le groupe rituximab et placebo, hormis pour un groupe de patient qui était plus jeune et qui avait une SEP plus active. Cependant, une étude observationnelle a montré un allongement du délai avant progression dans la SEP secondairement progressive (35).

Pour toutes ces raisons, le rituximab continuera donc probablement à être prescrit dans la SEP, même en l'absence d'AMM.

3. Initiations et consommation des facteurs II, VII, IX et X

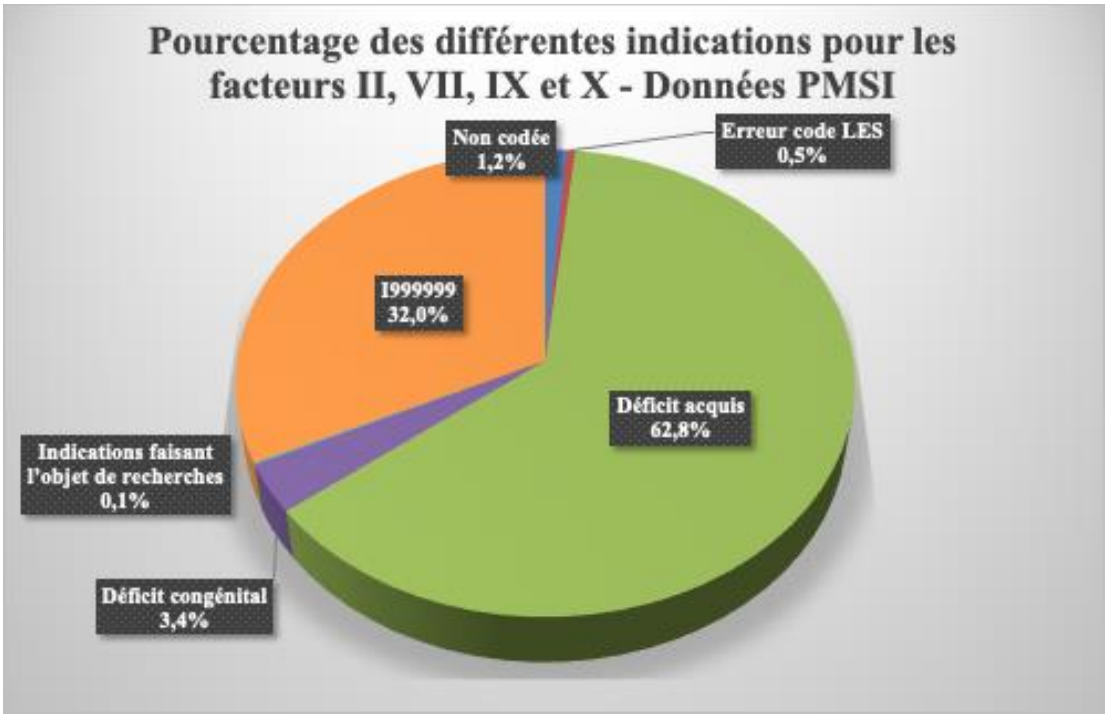
i) Données générales

a. Les facteurs II, VII, IX et X à travers les données du PMSI

Les trois spécialités contenant les facteurs II, VII, IX et X (Confidex®, Kanokad® et Octaplex®), autrement appelées CCP (Concentrés de Complexes Prothrombiniques) ont pour indications :

- Traitement et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies dans les cas de déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, comme le déficit dû à un traitement par anti-vitamine K, ou en cas de surdosage en anti-vitamines K (AVK), lorsqu'une correction rapide du déficit s'avère nécessaire ;
- Traitement et prophylaxie péri-opératoire des hémorragies dans les cas de déficit congénital de l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, lorsque le facteur de coagulation spécifique purifié n'est pas disponible.

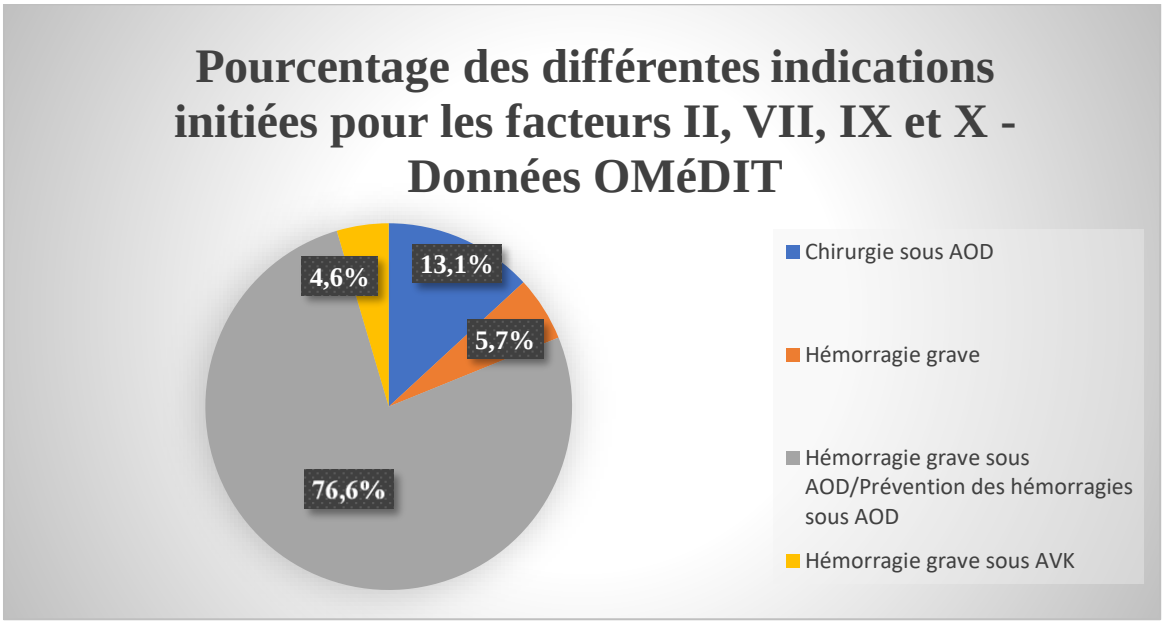
Dans les données extraites du PMSI, quasiment deux tiers des UCD de CCP ont été utilisées dans des déficits acquis et le dernier tiers des UCD a été codé dans des indications hors-AMM. La proportion d'UCD utilisées dans des déficits congénitaux est négligeable :



b. Données OMéDIT

On a observé que les facteurs II, VII, IX, X en association sont les molécules qui apparaissent en 4ème position des molécules les plus initiées dans la région PACA en hors-AMM pour l'année 2019 (données OMéDIT), représentant 8,1% des MO initiées en hors-AMM, alors qu'elles n'apparaissent pas dans le palmarès des molécules les plus codées en hors-AMM dans le PMSI.

Si l'on se penche sur les initiations hors-AMM déclarées par les ES, on trouve quasiment 90% des initiations chez des patients prenant des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) (prévention des hémorragies, hémorragies graves, chirurgie sous AOD).



ii) Indications chez les patients prenant un AOD

Pour ce qui est des initiations des prescriptions hors-AMM, on observe donc que les facteurs II, VII, IX et X sont utilisés dans 89,7% des cas pour des indications en lien avec l'utilisation des AOD. Les AOD sont plus récents que les anticoagulants anti-vitamine K, ils ont obtenu leur AMM en 2008 : le 13 mars 2008 pour le dabigatran (41), le 30 septembre 2008 pour le rivaroxaban (42) et le 30 septembre 2008 pour l'apixaban (43)

De ce fait, en 2013, il n'existait toujours pas de recommandations concernant la prise en charge des hémorragies graves ou des actes chirurgicaux en urgence sous AOD et il n'y avait rien non plus de mentionné dans le RCP pour la prise en charge des urgences. Cela ne veut pas dire qu'il n'y avait pas de risques hémorragiques. En effet, les risques hémorragiques sont importants pour les AOD. Dans l'essai EINSTEIN (44), le taux d'hémorragies majeures avec le

rivaroxaban (0,8%) n'était pas significativement différent de celui dans le groupe comparateur traité par AVK (1,2%) dans l'indication traitement curatif de la thrombose.
Le Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) a donc fait des propositions en 2013, réactualisées en 2016 (45) concernant la prise en charge des hémorragies sous AOD.

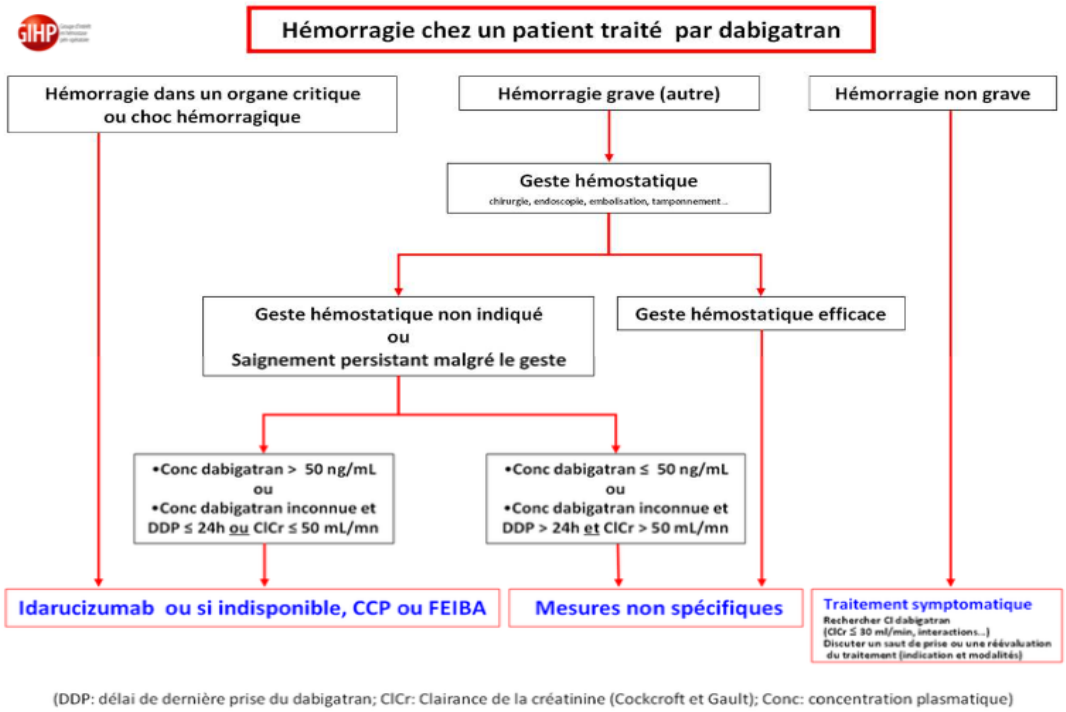
Dans le cas des hémorragies, la prise en charge dépendra de sa gravité. Les hémorragies graves pour les patients sous AVK présentent au moins un de ces critères (définition HAS/GEHP (46)) :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- Instabilité hémodynamique ;
- Pression artérielle systolique (PAS) < 90 mm Hg ou diminution de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou pression artérielle moyenne (PAM) < 65 mm Hg, ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- Nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intraspinale, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine et rétropéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose

Cette définition de l'HAS avait été élaborée pour les AVK et mettait par exemple, au même niveau les hémorragies intracérébrales et les hématomes profonds. De nouveaux critères ont été élaborés pour les AOD car ils n'ont pas d'antidote identifié, une demi-vie plus courte et surtout une plus variabilité interindividuelle plus importante que les AVK. Dans les nouveaux critères, les chocs hémorragiques et hémorragies dans un organe critique ont été séparés des autres hémorragies graves.

Sur la figure ci-dessous, on trouve les recommandations faites par le GIHP qui préconisent d'utiliser des CCP en cas d'hémorragie dans un organe critique, ou encore en cas d'hémorragie grave dans un organe non critique mais avec un geste hémostatique impossible et une concentration de dabigatran supérieure à 50 ng/l et ce, en l'absence d'idarucizumab.

Figure 1 : **Prise en charge des hémorragies chez les patients traités par dabigatran**

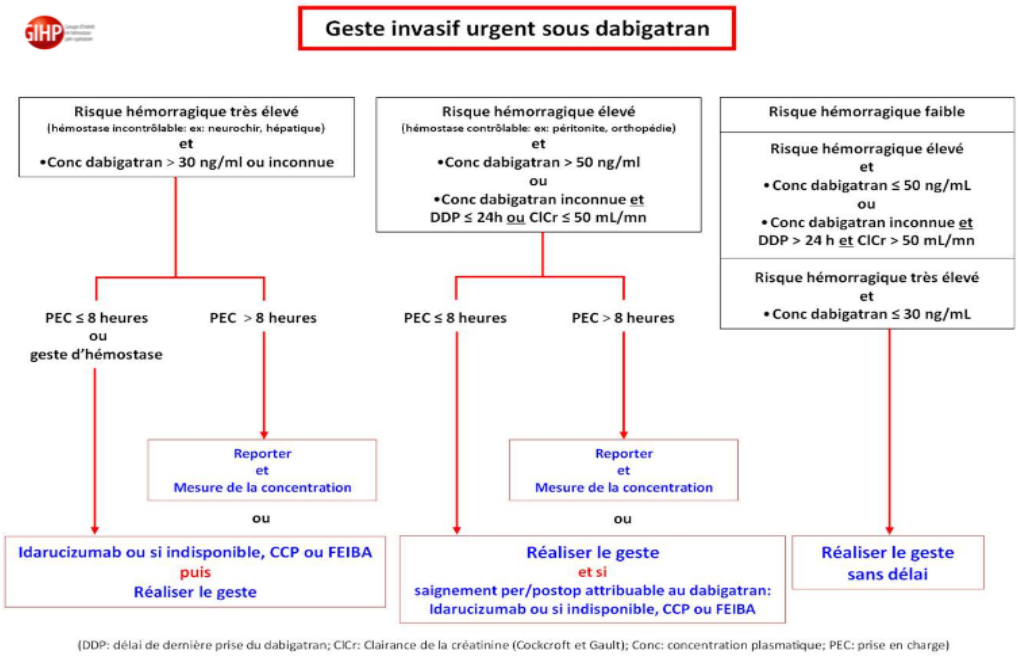


(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; ClCr: Clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique)

En effet, il existe bien un antidote pour le dabigatran qui lui est spécifique : l'idarucizumab (Praxbind®), indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran lorsqu'une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant est nécessaire, c'est-à-dire en cas de chirurgie ou d'intervention d'urgence ; en présence d'hémorragie incontrôlée ou menaçant le pronostic vital. Le problème est que le Praxbind® n'est pas toujours disponible dans l'ES et que son coût est élevé. Le coût d'un flacon de Praxbind® de 2,5g est de 750 euros, soit un coût de 1500 euros pour une administration respectant la posologie décrite dans le RCP. En comparaison, une administration d'Octaplex® pour un patient moyen avec une posologie de 50 UI revient à 642,6 euros (pour 7 flacons).

Le GIHP recommande aussi d'utiliser les CCP en cas de geste invasif urgent qui ne peut être décalé lorsque des concentrations de dabigatran dépassent un certain seuil ou encore que le Praxbind®, l'antidote spécifique au dabigatran, n'est pas disponible :

Figure 2 : **Prise en charge des patients traités par dabigatran pour un geste invasif urgent**



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; ClCr: Clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique; PEC: prise en charge)

La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) a repris les recommandations du GIHP et recommande donc aussi l'utilisation de CCP en hors-AMM lors d'hémorragies ou de gestes urgents sous AOD (45).

iii) Indications dans les hémorragies sans prise d'anticoagulants

La deuxième indication hors-AMM en termes de nombre d'initiations pour les CCP est l'hémorragie mais cette fois-ci, en dehors de tout traitement coagulant. Un seul établissement de la région PACA-Corse utilise les CCP dans cette indication et on note que seule la spécialité Confidex® est utilisée. Dans 70% des cas, les fiches ont pour bibliographie des articles identiques, qui proviennent des journaux World Journal of Surgery, the American Journal of Surgery et Injury.

On retrouve cette indication, bien que moins éprouvée que celle avec les patients sous AOD, dans les recommandations faites par la Société Française de la Médecine d'Urgence (SFMU). Il faut savoir que 30 % des patients traumatisés sévères développent une coagulopathie, qui est un élément majeur de la triade létale (acidose, hypothermie et coagulopathie ((47)).

Pour traiter ces coagulopathies, la SFMU (Société Française de Médecine d'Urgence) et le SAMU précisent que les CCP sont dans certaines circonstances utilisables et notamment pour traiter des déficits acquis de l'hémostase dans les traumatismes sévères. Ils présentent l'avantage d'être immédiatement disponibles, contrairement au Plasma Frais Congelé (PFC), qui, comme son nom l'indique, nécessite d'être décongelé et peut donc ne pas être disponible dans un délai compatible avec l'urgence.
La SFMU et le SAMU de France soulignent que les CCP semblent intéressants car immédiatement disponibles et qu'ils sont largement utilisés, en routine, en Allemagne. Cependant, ils ne peuvent être recommandés dans toutes les situations car leur efficacité n'est pas encore démontrée. Ce traitement est en effet réservé aux patients les plus sévères (47).

Seule la spécialité Confidex® est déclarée dans les fiches justificatives de hors-AMM. Cela tient peut-être au fait que les compositions des différentes spécialités sont différentes :

- L'Octaplex® contient 200-500 UI d'héparine pour le conditionnement de 1000 UI (48);
- Le Confidex® contient 0,4-2 UI/ml d'héparine pour les conditionnements de 1000 UI, ainsi que de l'albumine et de l'antithrombine humaine (49) ;
- Le Kanokad®, lui, ne contient pas d'héparine mais seulement de l'antithrombine humaine (41).

Les CCP avec une concentration d'héparine moindre pourraient ainsi avoir un effet plus important sur la génération de thrombine et induire un déséquilibre entre les facteurs pro et anticoagulants quand ils sont utilisés dans les chocs hémorragiques.

En conclusion, cela est cohérent de retrouver peu de prescriptions hors-AMM de CCP dans la région PACA-Corse pour des patients ne prenant pas d'AOD et d'AVK et de les retrouver pour un seul établissement, un CHU en l'occurrence, possédant une grosse réanimation.

IV) Discussion

1. Intérêts et limites des méthodes de recueil et de contrôle des MO hors-AMM

i) Méthode de recueil en région PACA-Corse

Les premières limites dans la maîtrise des taux hors-AMM proviennent de la méthode mise en place pour les contrôler en région PACA-Corse. En effet, dans la région, la méthode de recueil qui a été mise en place par l'OMéDIT pour maîtriser le nombre de prescriptions hors-AMM dans le cadre du CAQES repose sur les déclarations des établissements de santé. Chaque trimestre, ils doivent compléter et renvoyer un fichier excel recensant le nombre de patients chez lesquels des MO ont été initiées, leur indication et une fiche justifiant chaque initiation de hors-AMM. Ce système a pour but d'améliorer le bon usage en contrôlant les indications de MO prescrites, afin de savoir si ces prescriptions sont justifiées.

Il n'est demandé aux établissements de ne transmettre que les initiations de traitement. Cela peut être en effet pertinent de demander aux pharmaciens hospitaliers de justifier les initiations de MO hors-AMM plutôt que l'ensemble des prescriptions. S'ils demandent bien la justification au prescripteur au moment de l'initiation, cela lui impose en effet de justifier sa prescription et cela conditionne donc la délivrance dans une logique de bon usage.

La méthode présente cependant des biais. Comme elle est déclarative, elle implique un taux de réponse imparfait (certains établissements n'envoient pas du tout leur consommation de MO) et un taux de fiches envoyées à l'OMéDIT loin d'atteindre les 100% (52,9%). Il faut prendre en compte que plusieurs relances ont été faites aux établissements qui n'avaient pas répondu.

L'une des problématiques de ce système est que beaucoup de fiches sont manquantes ou incomplètes car l'exercice est chronophage. En effet, pour certains ES, plusieurs centaines de fiches justificatives sont à envoyer. Il est étonnant que les logiciels ne soient pas plus adaptés à la transmission des indications et que de ce fait, il soit demandé aux ES l'envoi de fiches. Les fiches, sont pour certaines scannées et remplies à la main, ce qui complique leur remplissage, leur envoi mais aussi leur exploitation. La conséquence est que l'OMéDIT, dont la vocation n'est pas de faire du travail de resaisie devrait y consacrer beaucoup de temps si elle voulait colliger et analyser les données de ces fiches. En effet, il faut ouvrir les fiches une par une pour

pouvoir extraire leurs données, et les resaisir dans un fichier commun, ce qui est extrêmement fastidieux.
Les données que nous avons analysées pour notre travail sont celles de l'année 2019 et la méthode de recueil de l'OMéDIT a depuis évolué. Désormais, les initiations de MO hors-AMM, ainsi que leurs justifications sont à noter dans un tableau excel (**Annexe 7**) et non plus à renvoyer sous forme de fiches. Cela fait gagner du temps à l'OMéDIT pour l'extraction des données mais cela n'en fait probablement pas gagner aux ES qui doivent passer du temps à resaisir dans le tableau exel en question les initiations de MO. Ce changement de méthode de recueil n'a pas d'impact sur la suite de notre discussion, qui reste d'actualité.

Les déclarations des ES manquent probablement de beaucoup d'informations et sont difficilement comparables.
En effet, n'est pas rempli systématiquement quel est le médecin qui a prescrit, sur quelle bibliographie il s'est appuyé, s'il y a eu une réunion de concertation pluridisciplinaire, s'il y avait une rupture d'approvisionnement entraînant cette prescription, etc. Les fiches sont donc difficilement comparables entre ES.

Aussi, en l'absence d'indications précises sur les données attendues par l'OMéDIT, tous les ES ne déclarent pas de la même façon. Certains ES déclarent une fiche par patient et renseignent ainsi toutes les molécules initiées pour un patient sur une seule fiche. D'autres au contraire, font une fiche par molécule et font donc plusieurs fiches pour un unique patient.

Un autre biais provient de la définition de l'initiation de traitement. Certains établissements déclarent les patients nouveaux dans leur ES mais ayant déjà reçu le traitement dans un autre. D'autres considèrent au contraire que ce n'est pas une initiation. Également, même si la définition de l'initiation était identique pour tous, il est parfois difficile dans la pratique pour le pharmacien de savoir si les patients ont bien bénéficié d'une primoprescription ou s'ils ont déjà bénéficié de cette MO dans un autre établissement. Il est donc de ce fait difficile pour l'OMéDIT de savoir quel a été en réalité le nombre de prescriptions initiées.

Une autre difficulté provient des AMM dites « miroir ». Une AMM miroir est une indication donnée pour un médicament B uniquement quand il est en association avec un médicament A, mais le médicament A ne bénéficie pas de cette indication. Cela peut se produire par exemple

quand l'AMM du médicament A avait été demandée bien avant que la demande d'AMM pour le médicament B ne soit faite.
Par exemple pour le pertuzumab, on trouve l'indication « En association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique ». Le trastuzumab ne dispose pas de l'indication en association avec le pertuzumab puisque celui-ci a été mis sur le marché après le trastuzumab. Certains établissements font une fiche pour justifier la prescription de trastuzumab avec le pertuzumab, d'autres non.

On peut également citer un autre exemple en lien avec la déclaration des platines hors-AMM pour illustrer que les établissements n'ont pas tous la même interprétation de ce qu'il faut déclarer ou non. Si l'on se réfère à l'AMM stricte du paclitaxel dans le CBNPC, on peut l'associer au cisplatine pour les formes avancées chez l'adulte chez les patients non-candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou à une radiothérapie. L'indication mentionne donc bien explicitement l'association du paclitaxel au cisplatine et non pas au carboplatine. Idem pour l'indication du pemetrexed, il est mentionné dans celle-ci qu'il peut être utilisé en association avec le cisplatine dans les formes localement avancées ou métastatiques en première intention. Cependant dans la pratique, le carboplatine est mieux toléré, moins ototoxique, néphrotoxique, provoque moins de neuropathies, mais est aussi recommandé en cas d'insuffisance rénale (51). On remarque donc que dans le référentiel Auvergne Rhône-Alpes, il est recommandé de traiter avec un platine, sans préciser lequel. Certains établissements considèrent dans ce cas que le carboplatine, quand il est se substitue au cisplatine pour cause de mauvaise tolérance, doit faire l'objet d'une fiche justificative, d'autres établissements non.

Pour les spécialités en rupture également, certains établissements se sont contentés d'envoyer un e-mail à l'OMéDIT en précisant que le Riastap® a été utilisé en raison d'une rupture de Clottafact®, d'autres ont fait une fiche par molécule. Les deux spécialités contiennent en effet du fibrinogène. Le Clottafact®, dispose de l'indication « En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise telle que : augmentation de la consommation du fibrinogène associée à un saignement incontrôlé menaçant le pronostic vital dans les complications obstétricales, en situation chirurgicale ou en traumatologie » (52), tandis que le Riastap®, lui, ne bénéficie que de l'indication en rapport avec les afibrinogénémies congénitales (53).

Une clarification de ce que doivent déclarer les ES semble être nécessaire, afin d'homogénéiser les déclarations des différents établissements et ainsi mieux en exploiter les données.

ii) Le codage des indications dans le PMSI

Une des limites également dans le recueil des prescriptions hors-AMM jusqu'en 2019 provenait du fait que les établissements n'ont eu l'obligation de coder les indications des molécules de la LES sur le PMSI que depuis mars 2019 pour les établissements MCO et depuis le 1er décembre 2019 pour les HAD. Les données utilisées dans notre travail provenant du PMSI ne sont donc probablement pas tout à fait exhaustives.

Si l'on fait abstraction de la période étudiée, le codage dans la plateforme e-PMSI soulève également d'autres problématiques.
Même si le codage des indications dans la plateforme e-PMSI peut sembler être une science exacte, elle ne l'est en réalité pas tout à fait.
En effet, les indications sont très proches dans leur libellé comme en témoigne par exemple les indications de la spécialité Imfinzi® (durvalumab) ci-dessous :

- Monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 **< 1%** ou de statut inconnu, qui est pris en charge au titre d'une RTU ;
- Monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine dont les tumeurs expriment PD-L1 **≥ 1%** des cellules tumorales, qui est pris en charge dans la LES.

On comprend bien que les erreurs de codage peuvent donc se produire aisément.

Également, on a observé que des erreurs de codage sont faites même en l'absence de ressemblance dans les libellés. Par exemple pour les Ig, des codes LES qui codent normalement des indications d'infliximab ou d'amphotéricine B ont été retrouvés dans l'extraction PMSI. En quantité négligeable certes, mais cela serait utile d'ajouter un message d'erreur quand l'indication codée ne relève pas du domaine du possible. Les erreurs de codage ont pour

conséquence une absence de remboursement de l'ES qui a déclaré. Certains ES font des contrôles du nombre de MO déclarées et des remboursements obtenus, mais cela n'est pas fait dans tous les ES.

Pour aider les utilisateurs, une notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus a été élaborée par le ministère de la santé et est mise à jour régulièrement. La dernière date de juin 2021 (54). Cependant, elle n'est parfois pas très précise. Par exemple, on observe qu'à la question « comment coder les situations où le médicament associé est remplacé par un autre médicament de la même classe thérapeutique (ex. sels de platine, taxanes) pour une indication faisant partie de la LES », il est répondu que le codage I999999 est possible. L'utilisation du mot « possible » implique qu'il n'y a aucune obligation de le coder ni en I999999 ni dans l'AMM. Cela induit forcément dans la pratique, des divergences de codage dans la base. Or, comme mentionné précédemment, c'est précisément l'une des situations posant problème aux ES.

Également on peut trouver paradoxal que pour des indications ayant été désignées comme prioritaires dans la note sur la hiérarchisation des Ig produite par la DGS, il n'existe aucun codage spécifique. Pourtant, on considère comme nécessaire d'administrer des Ig au patient dans ce contexte. Il serait donc intéressant que les ES puissent déclarer ces indications prioritaires autrement qu'en I999999 afin d'éviter de grossir leur taux de hors-AMM et que l'on récolte plus de données sur leur utilisation dans ces indications prioritaires. Il est discutable de coder des molécules en I999999 qui sont en fait recommandées comme prioritaires par l'ANSM et la DGS elles-mêmes.

Pour finir, il existe peut-être un biais de codage qui réside dans le fait que certaines molécules ont bien obtenu l'AMM mais l'avis de la HAS étant défavorable, elles ne sont pas éligibles au remboursement. Le déremboursement de certaines molécules ces dernières années alors que l'AMM a été obtenue peut inciter les pharmaciens à les déclarer en hors-AMM pour des raisons économiques. En effet, il peut être difficilement compréhensible que le hors-AMM soit remboursé (ce qui est le cas à l'hôpital pour le moment), mais pas les indications approuvées par l'EMA. C'est le cas par exemple du bevacizumab dans les cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitifs avancés, en association avec une chimiothérapie pour les patients en

stade avancé à plus mauvais pronostic (stade IV, résidu tumoral post-opératoire et non opérée (55), ou encore de l'ipilimumab dans le mélanome (56).

En définitive, les méthodes de recueil des taux de hors-AMM, que ce soit au niveau régional ou au niveau national, sont discutables et présentent des biais.

2. Intérêts et limites du système des AMM

i) Problématiques engendrées par les AMM actuelles

Comme nous l'avons vu précédemment, les méthodes pour recueillir et coder les indications des MO peuvent être source d'erreur ou encore d'interprétation concernant ce qui doit être déclaré et sont globalement chronophages. Il existe également des problématiques liées au système d'octroi des AMM en tant que tel.

Tout d'abord, les procédures de demande d'AMM sont lourdes administrativement. En effet, une AMM ne peut être délivrée que sur la base d'essais cliniques contrôlés et randomisés. Le recrutement des essais cliniques peut être long et ceux-ci nécessitent une population de taille suffisante pour que les résultats soient significatifs. Les exigences d'autorisation de mise sur le marché telles que décrites dans la législation et les lignes directrices, ont augmenté au fil des ans. De ce fait, l'investigation d'une nouvelle indication engendre un temps de développement long. Préparer un dossier pour une extension d'autorisation de mise sur le marché et introduire les changements approuvés dans les pratiques de production, nécessite d'y consacrer des moyens très importants avec des coûts humains et financiers induits. Et même si demander une AMM pour une molécule déjà présente sur le marché peut paraître plus simple, les études précliniques réalisées pour la/les première(s) indication(s) d'origine peuvent ne pas être adaptées à une nouvelle indication et nécessiter donc de refaire des études complètes.
Seuls les laboratoires pharmaceutiques sont en mesure de demander l'AMM, de par le coût et la durée de la procédure. Demander une AMM doit donc rester rentable puisque les industries pharmaceutiques ne sont pas des philanthropes. Les demandes faites ne reflètent donc pas forcément les besoins des patients.

Il serait peut-être temps de réévaluer la manière dont on octroie les AMM car comme souligné à plusieurs reprises précédemment, certaines molécules sont très éprouvées dans la pratique,

jusqu'à être recommandées par la HAS ou encore par la DGS mais n'ont pas l'AMM puisque pour cela, il faut que le laboratoire en fasse la demande et mène des études contraignantes. Le rationnel scientifique à restreindre à ce point l'accès à l'AMM pour les différentes molécules est discutable et devrait peut-être être repensé au sein de l'EMA.

Aussi, les libellés des AMM données sont extrêmement précis et ce, notamment en cancérologie. Si nous prenons l'exemple du pemetrexed, il est indiqué dans le Cancer Bronchique à Non Petites Cellules (CBNPC) (avec histologie sans prédominance épidermoïde) :

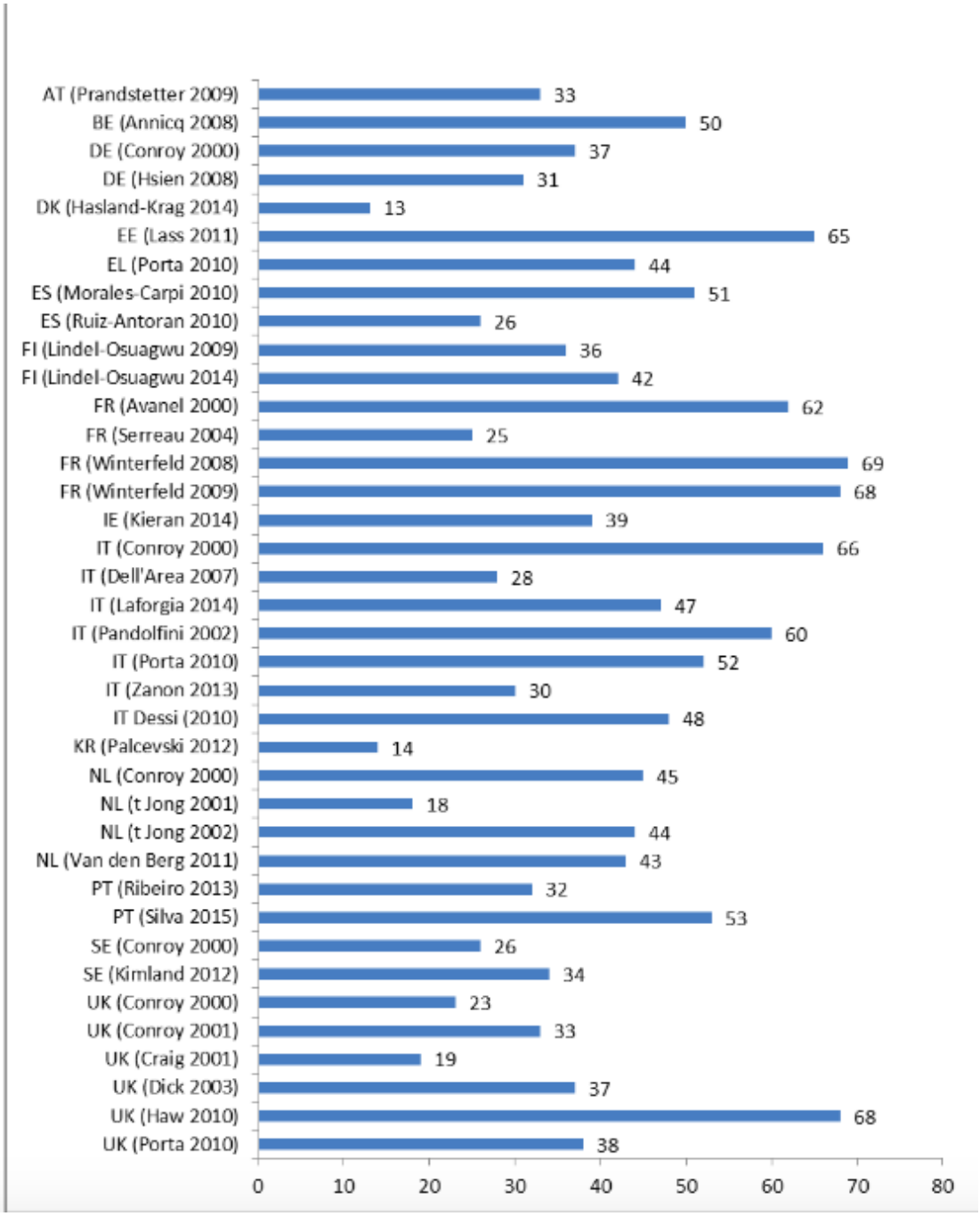
- Localement avancé ou métastatique, en 1ère ligne, en association avec le cisplatine ;
- En monothérapie dans le traitement de maintenance du CBNPC, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé ;
- Localement avancé ou métastatique, en monothérapie dans le traitement en seconde ligne.

Un travail réalisé par la COMEDIMS (COmmission du Médicaments et des DIspositifs Médicaux Stériles) de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris montrait qu'en 2017 46,7%, et en 2016 50,0% des prescriptions de pemetrexed hors-AMM l'ont été dans le CBNPC en 1ère ligne en association avec le carboplatine et non pas avec le cisplatine. 13% en 2017 et 12% en 2016 l'ont été en traitement de maintenance en association au bevacizumab, au lieu de la monothérapie précisée dans l'intitulé de l'AMM.
Ces indications restent dans le CBNPC et proches de l'indication AMM mais ne correspondent cependant pas totalement aux nombreux critères mentionnés par celle-ci (un platine au lieu d'un autre, une bithérapie au lieu d'une monothérapie), elles sont donc considérées comme du hors-AMM. Mais là encore le rationnel scientifique à les considérer comme tel est discutable (57).

Ainsi, le problème majeur soulevé par le système actuel des AMM est qu'elles ne sont pas assez évolutives et qu'elles ne sont pas actualisées au même rythme que la recherche clinique. En effet, une fois la molécule sur le marché, les industriels sont assez peu incités à augmenter leur nombre de demandes d'AMM. Il existe bien une mesure qui permet d'étendre la période où un générique ne peut être commercialisé de dix à onze ans, si une nouvelle AMM est enregistrée durant les huit premières années (Article L5121-10-1 du code de la santé publique (58)) et si cette nouvelle indication apporte un bénéfice clinique significatif par rapport aux thérapies existantes. Cependant, cette mesure est assez peu suivie de faits dans la pratique, car les ventes

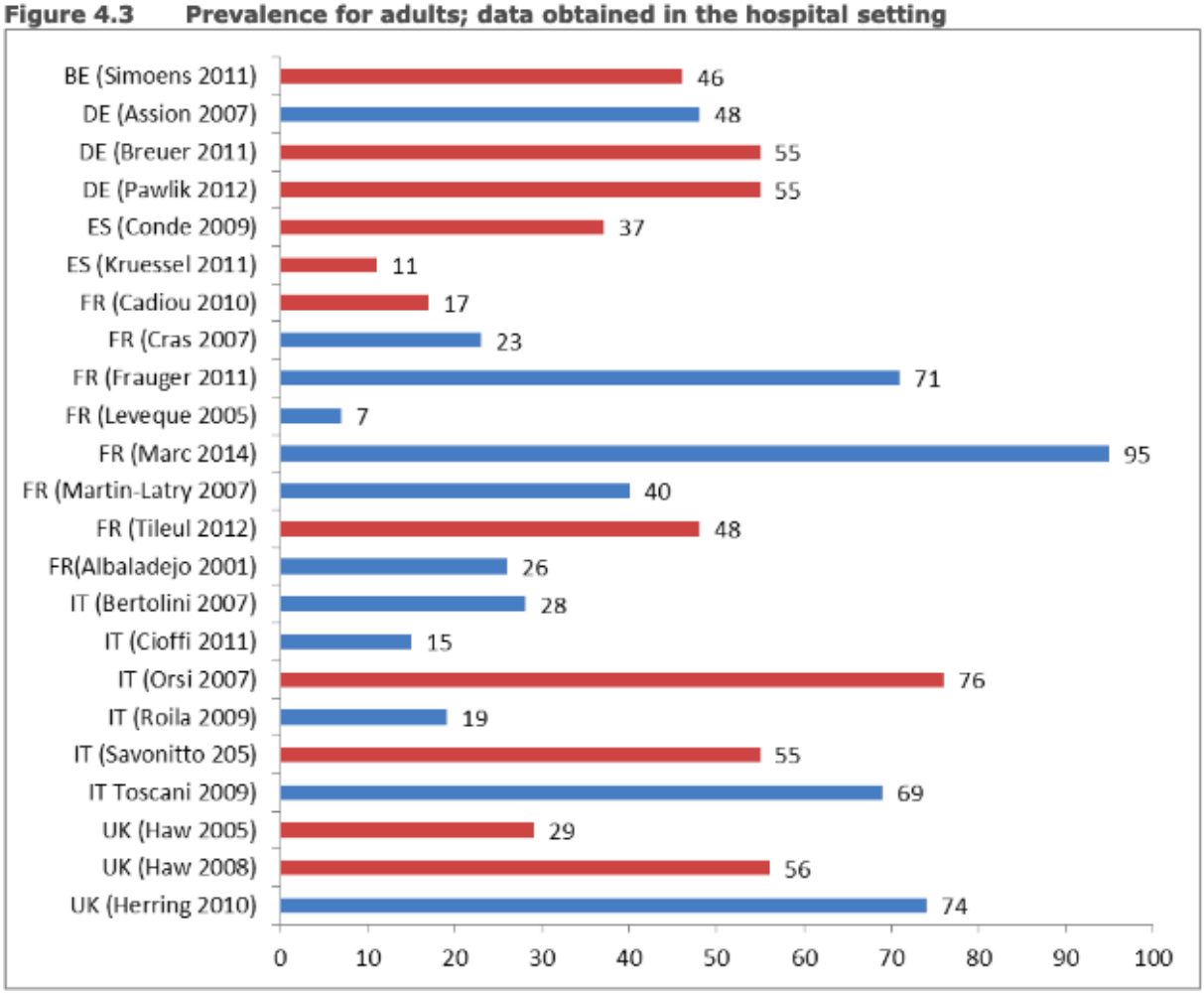
hors-AMM se poursuivront de toute façon, sans que le laboratoire investisse dans une nouvelle indication (exemple cité plus haut du rituximab dans la SEP). Les délais de développement parfois longs et les coûts élevés pour investiguer une nouvelle indication en freinent un certain nombre. Également, la concurrence des génériques peut avoir un impact plutôt négatif sur le retour sur investissement dans les nouvelles indications.

La science et la pratique clinique sont plus rapides que les processus d'autorisation donc. Les RCP n'étant pas toujours mis à jour rapidement, de nombreuses données sur l'efficacité et la sécurité et de nombreux résultats d'études n'y sont pas disponibles. En effet, le RCP ne reflète que les catégories de patients qui ont été incluses dans les essais cliniques au moment de demander l'autorisation de mise sur le marché, en négligeant les autres populations pouvant bénéficier du médicament. Ils excluent donc les populations à risque : les femmes enceintes, les enfants, les patients âgés, présentant des insuffisances rénales ou hépatiques et ce, de par le design des essais qui imposent une population homogène. On observe par exemple en pédiatrie, un taux important de hors-AMM comme le montre une étude réalisée par l'EMA (59). Bien qu'on puisse observer une grande variation dans le pourcentage d'ordonnances hors-AMM en Europe (prévalence allant de 13 à 69%), les résultats mettent en évidence que cette pratique est courante chez les enfants en milieu hospitalier à travers l'UE. Aucun schéma clair (par exemple, une utilisation hors-AMM plus importante dans certaines maladies) n'a pu être observé, mais ces résultats montrent une véritable pénurie d'AMM pédiatriques.



Chez les adultes également, on observe également un très fort taux de déclaration de prescriptions hors-AMM chez les médecins européens.

Figure 4.3 Prevalence for adults; data obtained in the hospital setting



Toujours selon cette étude, les domaines cliniques qui concentrent l'utilisation hors-AMM en Europe chez l'adulte sont les domaines de l'oncologie, de la psychiatrie, ou sur des médicaments coûteux, tels que les immunoglobulines humaines intraveineuses et les antagonistes du TNF (par exemple utilisés en rhumatologie). Le domaine thérapeutique le plus fréquemment mentionné est l'oncologie et plus particulièrement l'hématologie. Les domaines identifiés comprenaient également la rhumatologie, la dégénérescence maculaire et la neurologie. On retrouve donc en Europe des domaines de prescriptions hors-AMM, que l'on retrouve également en France, ce qui montre que ce n'est pas une problématique uniquement nationale.

Finalement, la prescription hors-AMM présente quelques avantages. Elle permet de mettre en œuvre des nouveaux résultats de recherche basés sur la pratique clinique, même s'ils ne font pas encore partie du RCP. On a pu noter que les molécules ne disposent parfois pas de l'AMM mais sont pourtant recommandées par des référentiels de professionnels, typiquement le rituximab cité en hors-AMM dans le référentiel d'oncologie thoracique de la région Auvergne-Rhône Alpes.

Le prescripteur peut aussi décider de prescrire une molécule hors-AMM en raison d'une meilleure tolérance. La doxorubicine liposomale (myocet®) est indiquée en association avec l'Endoxan dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne. Elle n'est pas indiquée chez le patient en adjuvant. En pratique chez la femme âgée la doxorubicine liposomale est moins toxique, on préfère la prescrire en adjuvant.

Les modalités d'administration peuvent également orienter une prescription hors-AMM. Par exemple si le patient n'est pas observant avec un traitement per os, il pourrait être judicieux de lui prescrire une autre forme. Le traitement per or serait dans ce cas, inefficace et donc un coût injustifié pour la société.

Ou encore des évènements dans la vie de la spécialité, comme des ruptures ou des tensions d'approvisionnement, peuvent entraîner des pénuries de molécules ayant l'AMM et donc par voie de conséquence, entraîner une prescription d'autres molécules pour traiter les patients. On a pu noter que les molécules ne disposent parfois pas de l'AMM mais sont pourtant recommandées par le ministère la santé dans le cadre d'une pénurie.

Aussi, les patients aujourd'hui de mieux en mieux informés peuvent exiger une prescription hors-AMM car savent que cette molécule est prescrite et remboursée ailleurs.

Pour finir sur la nécessité parfois de prescrire hors-AMM, il faut souligner que les AMM demandées par les laboratoires ne reposent pas forcément pas sur un rationnel scientifique valable et répondent parfois à une logique plutôt financière. Cela peut donc pousser les prescripteurs à réaliser une prescription hors-AMM pour des raisons économiques. Par exemple, même si la raison n'est normalement pas considérée comme valable, un établissement peut décider de soutenir l'utilisation hors-AMM pour des raisons économiques puisque la molécule hors-AMM par exemple a montré son efficacité et est moins chère que la molécule disposant de l'AMM. Cela a pu être fait notamment pour le bevacizumab prescrit en hors-AMM dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) car moins cher que le Lucentis® qui avait pourtant obtenu l'indication.

ii) Le hors-AMM, une pratique dangereuse mais pouvant se justifier

Cependant, même si s'avérant parfois nécessaire, la prescription de MO hors-AMM soulève plusieurs problématiques qu'il nous faut souligner.

La prescription hors-AMM n'est pas optimale puisque le prescripteur ne dispose pas de toutes les informations sur le rapport bénéfice-risque, sur les adaptations de posologies à réaliser, sur les évènements indésirables pouvant avoir lieu dans l'indication concernée. En effet, la qualité, la sécurité et l'efficacité dans l'indication n'ont pas été approuvées par les autorités sanitaires. Cela peut donc augmenter potentiellement le risque d'effets indésirables.
Les prescripteurs doivent informer les patients que la thérapeutique envisagée est hors-AMM mais n'auront de ce fait, pas toute l'information à leur apporter. La prescription étant moins bien cadrée, le risque est accru de commettre des erreurs médicamenteuses. Pour rappel, l'assurance maladie estime que la iatrogénie cause 7500 décès par an (1), ce qui pose donc un réel problème de santé publique.

Le hors-AMM implique également que les données n'étant pas colligées par indication, il est difficile d'identifier les évènements indésirables pouvant en découler, comme le démontre tristement l'affaire du Médiator®, spécialité pour laquelle l'utilisation hors-AMM n'avait pas été particulièrement repérée et analysée, qui a causé des valvulopathies graves chez un grand nombre de patients.
Même si les titulaires de l'AMM ont la responsabilité de suivre les possibles prescriptions hors-AMM et de les notifier aux autorités sanitaires (Directive 2010/84/UE du parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 (60)), on peut supposer que les évènements indésirables dans une situation de prescription hors-AMM sont moins déclarés. Les professionnels de santé, sachant que la molécule n'est pas dans l'indication, déclarent probablement moins, redoutant qu'on leur attribue une quelconque responsabilité.

En effet, il existe une problématique concernant la responsabilité du médecin quand il prescrit hors-AMM. Le médecin engagera sa responsabilité et en cas d'erreur ou de problème, la faute ne pourra pas être reportée sur le produit puisqu'il ne bénéficie pas de l'indication. La prescription pourrait donc être considérée comme une faute civile/administrative, voire pénale selon la gravité, imputable au prescripteur. Il peut être en plus difficile de justifier une prescription hors-AMM, surtout en cas d'études comportant des résultats contradictoires.

Le pharmacien engage aussi sa responsabilité et est également responsable de la délivrance hors-AMM effectuée. Il doit veiller au bon usage et à la bonne information du patient (article R4235-48 du CSP (61)).

C'est un fait, le coût des MO ne cesse de croître. Pour les seuls établissements MCO, il était de : 2 799 015 966€ en 2018, 3 200 125 425€ en 2019 et 3 919 309 826€ en 2020, ce qui représente des augmentations successives de 12,5% et de 18,3% (62). Réguler leurs prescriptions et surtout s'assurer que celles-ci seront réellement bénéfiques pour les patients représente un enjeu majeur. En effet, les prescriptions non pertinentes et non justifiées, en plus de n'apporter aucun bénéfice au patient voire même de lui faire courir un risque, représentent un surcoût pour l'assurance maladie évitable. Selon l'OMS, jusqu'à 25% des admissions à l'hôpital seraient liées à un médicament (1).

La prescription non contrôlée oblige donc à la vigilance. Cependant, nous devons nuancer ici nos propos et souligner que le déremboursement du hors-AMM à l'hôpital, comme c'est le cas théoriquement en ville (article L-162-4 du Code de la santé publique (63)) n'est pas une solution. En effet, la peur du coût des prescriptions hors-AMM injustifiées qui pèserait sur les dépenses de l'assurance maladie, ne doit pas empêcher un traitement adapté pour les patients et ne doit pas limiter l'accès à l'innovation thérapeutique, favorisé par la création de la LES. Le risque étant, si les médicaments codés en I999999 ne sont plus remboursés, que les ES soient obligés de sélectionner leurs patients pour réaliser des économies.

Si l'on fait désormais une brève synthèse de notre travail, il tend quand même à montrer des prescriptions hors-AMM cohérentes et explicables, pour les raisons que nous allons exposer ci-dessous.

En effet, ce sont 100% des CHU, 100% des CLCC et 58,3% des CH qui initient des MO hors-AMM. Les ES privés initient moins de MO hors-AMM que ce soit les ESPIC ou les privés à but lucratif. Cela est aisément explicable car les établissements publics en général prennent des patients plus compliqués, ce qui entraîne un nombre supérieur de prescriptions de MO innovantes. Également, beaucoup de MO sont des molécules anticancéreuses, en adéquation donc avec le fait que les CLCC en initient beaucoup.
On peut également expliquer que les MO hors-AMM sont plus initiées au CHU, parce que les CHU avec leurs services de médecine universitaire essaient des traitements plus innovants, qui

n'ont pas forcément l'AMM. Les maladies rares également seront plus traitées dans des CHU que dans ES privés et qui dit maladies rares, dit molécules ayant l'AMM plus rares également. Les données extraites du PMSI de leur côté, montrent également que les CHU, CH et CLCC codent plus de molécules en I999999 que les ES privés.

En analysant les données extraites du PMSI et les données de l'OMéDIT, on a pu montrer que les classes ATC et les molécules les plus prescrites en hors-AMM sont les mêmes que ce soit dans les données du PMSI ou de l'OMéDIT et sont en fait les molécules ou classes ATC les plus prescrites en général. Cela semble assez logique que les classes ATC et molécules les plus prescrites soient plus représentées dans les indications hors-AMM. On a pu noter une surreprésentation des antihémorragiques dans les MO initiées en hors-AMM en 2019, due probablement en partie à la rupture de fibrinogène.
Cependant, il est quand même difficile d'aller plus loin dans l'analyse puisque les données ne sont pas comparables entre elles. D'une part, les unités utilisées ne sont pas les mêmes (on parle en UCD ou en dépenses dans le PMSI et en nombre de patients avec l'OMéDIT) et même si elles étaient les mêmes, on extrait du PMSI l'ensemble des UCD alors que les ES ne déclarent auprès de l'OMéDIT que les initiations.

Sur les 2160 fiches obtenues (nous sommes bien loin de l'exhaustivité), 76,9% comportaient des références bibliographiques, 22,9% des recommandations des sociétés savante/HAS/Centres de référence et 37,7% mentionnaient une réunion de concertation pluridisciplinaire.
On a pu noter que les pourcentages d'avis multidisciplinaires et de bibliographies sont plus importants pour les molécules prescrites dans des indications anticancéreuses.

Pour les Ig, 18,5% des prescriptions hors-AMM étaient dans la catégorie dite prioritaire et 60,1% dans la catégorie à réserver aux urgences vitales/et ou fonctionnelles et/ou en cas d'impasse thérapeutique. Cette hiérarchisation des indications élaborée par la DGS a été mentionnée dans 28,1% des fiches justificatives, ce qui montre qu'elle est utile aux pharmaciens hospitaliers et aux prescripteurs ou en tout cas, que les prescriptions hors-AMM respectent les recommandations en vigueur.

Pour le rituximab, les deux principales indications hors-AMM sont la SEP et le lymphome.

Le rituximab a obtenu l'AMM pour plusieurs indications dans le lymphome, le hors-AMM semble donc être basé sur une logique de mécanisme d'action. De plus, 81,2% des fiches justificatives des prescriptions hors-AMM dans le lymphome comportaient de la bibliographie et plus de 58,9% mentionnaient une réunion de concertation pluridisciplinaire.
Pour ce qui est de la SEP, 32,8% des fiches mentionnaient la présence d'anticorps anti-JCV, principale contre-indication aux autres traitements de la SEP et légitimant l'emploi du rituximab. Il faut d'ailleurs noter que même la HAS elle-même, cite le rituximab comme un traitement de la SEP.

Pour les facteurs II, VII, IX et X, 89,7% des utilisations hors-AMM étaient en lien avec l'utilisation des nouveaux AOD qui sont à risque hémorragique. Nous avons pu voir que ce sont des indications recommandées par le GIHP ou la SFAR, sociétés faisant référence. Un seul ES, possédant une grosse réanimation, déclarait utiliser des CCP pour des hémorragies chez des patients ne prenant pas d'AOD ou d'AVK, ce qui est recommandé dans certains cas par le SFMU, notamment en cas d'urgence.

Si l'on fait un bilan rapide, on observe que les prescriptions hors-AMM semblent être globalement justifiées. Cela reste quand même difficile à affirmer car la méthode de contrôle ne permet pas une analyse assez précise, étant donnée la méthode de recueil utilisée que nous avons détaillée plus haut. De plus, les fiches déclaratives sont loin d'être exhaustives et surtout, la façon de les remplir n'est pas codifiée, il est donc difficile de faire un bilan sur leur contenu.

3. Comparaison avec d'autres systèmes mis en place et voies d'amélioration possibles

i) Méthodes mises en place dans d'autres pays pour diminuer et encadrer le hors-AMM

a. Exemple d'encadrement du hors-AMM

Si l'on veut se comparer à d'autres pays et voir quelle est leur réponse au hors-AMM, il faut savoir qu'en Europe, 11 pays ont déclaré n'avoir mis aucun outil réglementaire en place pour encadrer les prescriptions hors-AMM : l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, la République-tchèque, le Danemark, l'Estonie, la Finlande, l'Irlande, Malte, le Portugal et la Slovénie (59). Dans ces pays, la prescription hors-AMM relève de la responsabilité du prescripteur, l'opinion

dominante étant que les prescriptions hors-AMM doivent être traitées entre le prescripteur et le patient plutôt qu'au niveau national.
Il faut souligner ici que la problématique du hors-AMM préoccupe plus les pouvoirs publics en France car les médecins sont très attachés à la liberté de prescription et ne font pas forcément des prescriptions justifiées et pertinentes.
De plus, la difficulté à ne pas quantifier le hors-AMM réside dans l'absence de données chiffrées le concernant et donc de pouvoir difficilement améliorer les pratiques, ou encore d'avoir un système de pharmacovigilance peu efficient.

Si l'on reprend l'exemple des Ig à l'échelle européenne, la tension sur leur approvisionnement n'étant pas nationale mais bien internationale, plusieurs pays ont mis en place des procédures pour essayer de réguler la prescription, ou en tout cas pour éviter que les Ig en tension d'approvisionnement ne soient prescrites dans des indications non justifiées. Dans le rapport de l'INESSS de 2014 (64), est comparée la gestion de la pénurie d'Ig notamment en Angleterre, Australie, France et Belgique. Les différents pays cités ont tous mis en place une priorisation ou hiérarchisation des indications, l'idée générale étant bien sûr de favoriser le bon usage de ces Ig, mais ce travail n'a pas été réalisé en commun . En Angleterre, des recommandations ont été faites concernant les indications des Ig (qu'elles soient dans l'AMM ou hors-AMM) et sont classées avec un code couleur :

Couleur de l'indication (code)	Prescription d'Ig	Processus d'approbation
Rouge	Disponible en tout temps lorsque la vie du patient est mise en danger	Approbation automatique
Bleu	Traitement de patients chez lesquels on a eu recours à d'autres options thérapeutiques lorsqu'elles étaient appropriées. Le traitement peut se poursuivre à long terme si la preuve de son efficacité est documentée. Utilisation réduite en cas de pénurie	Approbation requise d'un comité d'évaluation
Gris	À envisager au cas par cas seulement. La plus faible priorité en cas de pénurie	Approbation requise d'un comité d'évaluation et du PCT* qui finance le traitement
Noir	Non recommandée	Rejet automatique

*Les PCT ont été remplacés par des CCG.
Source : DoH, 2008b (traduction libre).

On note que pour les indications bleues et grises, une approbation d'un comité d'évaluation est requise. Les praticiens qui veulent traiter leurs patients avec des indications noires, donc non

recommandées, peuvent soumettre une demande officielle à un comité d'évaluation local, mais seulement dans des circonstances exceptionnelles.

Si l'on prend un exemple un peu plus éloigné, on s'aperçoit également qu'en Australie, en cas de prescription d'Ig, les prescripteurs doivent soumettre un formulaire spécifique selon l'indication (hématologie, neurologie, …) au service régional du sang. Pour l'Australie, les indications ont été stratifiées dans différents rôles :

- Rôle thérapeutique établi, indications de 1e intention ;
- Rôle thérapeutique émergent, indications en général de 2e ou 3e intention, appuyées par l'expérience clinique mais avec une qualité de preuve variable. Ce sont souvent des maladies dites rares avec des preuves difficiles à obtenir, ou fréquentes mais avec des données contradictoires et non concluantes ;
- Maladies dont le traitement par IgIV dépend « de circonstances » : seulement quand la disponibilité ou l'efficacité des autres thérapeutiques n'est pas bonne ou dans des circonstances pouvant engager la survie ;
- Maladies sans données probantes où les Ig intraveineuses n'ont pas montré d'efficacité, ou encore dans lesquelles les preuves sont insuffisantes.

On note également que l'Angleterre et l'Australie font des rapports annuels publiés sur l'utilisation des Ig. Il serait intéressant que l'Europe puisse mutualiser les différents travaux faits sur des sujets identiques à l'avenir.

On note également que les praticiens anglais et australiens doivent demander une approbation avant de prescrire les Ig dans certaines indications. Il pourrait intéressant de s'en inspirer en France et plutôt que de faire un contrôle a posteriori, en faire un avant l'initiation du traitement.

b. Les incitations mises en place par l'EMA pour augmenter le nombre de demandes d'AMM

Pour diminuer le nombre de prescriptions hors-AMM, plusieurs dispositions ont déjà été prises au niveau européen en 2004 (Règlement (CE) No 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 (65)) pour tenter d'augmenter le nombre de demandes d'AMM et donc, de répondre à un besoin médical existant.

La première a été de rallonger d'un an la protection des données si le titulaire de l'AMM demande une nouvelle indication pour la spécialité. Pour rappel, quand un industriel obtient une AMM, il bénéficie tout d'abord de 8 ans d'exclusivité sur les données de l'AMM, puis de deux ans d'exclusivité de commercialisation, c'est-à-dire 2 ans durant lesquels aucun autre laboratoire ne pourra obtenir une AMM sur la base de ces données. Le législateur lui permet, si une nouvelle indication est obtenue, de bénéficier d'un an d'exclusivité de commercialisation supplémentaire. Cela permet au laboratoire de rentabiliser davantage le coût engendré par le développement de la molécule.

La deuxième mesure prise, similaire, consiste à ajouter un an d'exclusivité de données pour les médicaments qui ne sont plus protégés. Le principe est là encore, d'empêcher la concurrence d'exploiter les données résultant d'essais cliniques effectués par le concepteur initial du médicament et de l'inciter à investir dans la recherche et à développer de nouvelles indications. Cette protection permet d'empêcher que quiconque ait accès aux études pendant une période d'un an (directive 2001/83/CE (66)).

Dans le domaine de la pédiatrie, particulièrement touché par les prescriptions hors-AMM, le règlement (CE) n° 1901/2006/CE (67), dit règlement pédiatrique, a été adopté en 2006 avait pour objectif de mieux répondre aux besoins de santé des enfants et de garantir que des recherches fiables soient faites sur les médicaments utilisés pour les traiter. Une de ses mesures impose aux entreprises de soumettre des données sur les enfants dans un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), qui est évalué par le comité pédiatrique créé à l'EMA. L'achèvement du PIP doit être démontré lors de la demande d'une AMM (sauf exceptions) et il doit montrer qu'une recherche sur la qualité, l'efficacité et la sécurité chez l'enfant a été menée. Il permet d'augmenter le nombre de données disponibles chez l'enfant et doit notamment renseigner les conditions dans lesquelles un médicament peut être utilisé dans la population pédiatrique. Le but du PIP est que les médicaments en développement le soient aussi pour les enfants, et que la pédiatrie fasse partie intégrante du développement du médicament. Pour l'ensemble des AMM chez l'adulte obtenues, le laboratoire a aussi pour obligation de remettre un rapport une fois par an dans le cadre du PIP. Lorsqu'un PIP aboutit à une AMM dans une indication pédiatrique pour un produit déjà sur le marché, le laboratoire a l'obligation de mettre son produit sur le marché dans les deux ans. La récompense pour l'industrie lorsqu'elle remplit correctement le contrat est une prolongation de six mois du certificat complémentaire de protection (y compris

pour l'usage adulte) (règlement (CE) n°1768/92 (68)) qui est de maximum 5 ans à la base. Dans le cas des médicaments orphelins, l'exclusivité commerciale est prolongée de 10 à 12 ans.

Le règlement n° 141/2000/CE (69), entré en vigueur en 2000, a été également conçu pour stimuler les firmes pharmaceutiques à déposer des demandes AMM et en l'occurrence, pour traiter des maladies dites rares, là encore un domaine où les prescriptions hors-AMM sont nombreuses. Une maladie rare se définit pour 5 patients ou moins sur 10 000. Si les firmes démontrent que le médicament est destiné à la prévention, au diagnostic ou au traitement d'une affection mettant en danger la vie de 5 patient ou moins ou que sans incitation il est peu probable qu'il y ait commercialisation d'un médicament dans cette indication, qu'il n'existe aucune méthode ou molécule permettant déjà de le faire ou que si elle existe, le médicament apportera un bénéfice significatif, alors il rentrera dans les critères pour être désigné comme médicament orphelin. Si le COMP (Committee for Orphan Medicinal Product), comité de l'EMA, confirme les critères, alors l'exclusivité commerciale pour ce médicament sera de 10 ans. Même si l'AMM n'est pas octroyée ultérieurement, cela permettra au laboratoire de bénéficier de conseils scientifiques gratuits de la part de l'EMA et de réductions tarifaires lors de la demande d'AMM.

Ces incitations ont pour objectif d'inciter les firmes à demander les AMM principalement en jouant sur la protection des données et donc, par voie de conséquence, à diminuer le nombre de prescriptions faites dans des indications hors-AMM.

ii) Voies d'amélioration et de simplification possibles

a. Concernant les méthodes de recueil

Cependant, il reste encore des améliorations à apporter. Déjà, concernant la déclaration de MO hors-AMM, que ce soit dans le PMSI ou auprès de l'OMéDIT et pour simplifier la vie des pharmaciens hospitaliers, il serait bénéfique d'harmoniser les pratiques entre établissements et ce, que ce soit au niveau local ou au niveau national.

Certains documents ont été réalisés par des OMéDIT pour aider à la déclaration des MO hors-AMM (54), mais il faudrait que ce soit fait au niveau national et de façon exhaustive.

Concernant les fiches justificatives demandées par l'OMéDIT PACA-Corse, il faudra également clarifier ce qui est demandé comme informations et pourquoi pas réaliser des fiches spécifiques aux molécules les plus couramment prescrites en hors-AMM, ou encore des fiches avec des cases pré-remplies à cocher pour plus de reproductibilité et de rapidité. Cela permettrait de faire des fiches avec des contenus comparables et de faire gagner du temps aux pharmaciens hospitaliers. Cela pourrait également être fait sur le nouveau fichier de recueil excel.

Il pourrait être aussi décidé d'alléger les établissements et de les autoriser à s'affranchir, par exemple, de justifier les initiations d'AMM dites miroirs ou encore des molécules en rupture (exemple de l'utilisation du Riastap® dans le cadre de la rupture de Clottafact®) en I999999. Peut-être faudrait-il aller plus loin en épargnant aux ES de déclarer certaines indications fortement éprouvées dans la pratique, comme les Facteurs II, VII, IX et X dans les hémorragies sous AOD. Cela engendrerait une diminution du nombre de fiches mais également cela allégerait la charge de travail des pharmaciens hospitaliers et de l'OMéDIT PACA-Corse.

Pour une évaluation de ces fiches plus reproductible et codifiée, un relevé systématique de la bibliographie et des impacts factors pourrait être imaginé. Par la suite, on pourrait aussi imaginer une mise à disposition des données extraites des fiches pour les pharmaciens hospitaliers afin de partager les bibliographies, qui y verraient un retour utile.

Il y aurait également une solution qui éviterait toute perte de temps dans la resaisie, que ce soit pour l'OMéDIT ou les PUI. Une évolution des logiciels informatiques pourrait permettre le recueil exhaustif des différentes indications hors-AMM et cela éviterait de perdre du temps sur la resaisie des informations. Mais cela nécessiterait un investissement financier et que les développeurs de logiciels veuillent bien les faire évoluer. Les logiciels ont évolué suite au scandale sur la traçabilité des dispositifs médicaux TAVI (transcatheter aortic valve implantation) et ont permis une meilleure traçabilité de ceux-ci, pourquoi ne pas l'imaginer pour les indications des molécules de la LES.

Bien sûr, une analyse complète sur l'ensemble des molécules est difficile à mener pour l'OMéDIT par manque de moyens. On pourrait donc imaginer un système d'évaluation du hors-AMM sur des molécules ciblées au préalable et de changer chaque année ces molécules. Ainsi, l'OMéDIT pourrait recevoir un nombre moins conséquent de fiches et pourrait les analyser

correctement. Le système de fiches n'est en effet peut-être pas à abandonner complètement, puisqu'il permet de s'assurer que l'hors-AMM est justifié et sûr pour le patient.
Au niveau national, les classes ATC les plus coûteuses en 2019 étaient la classe des antinéoplasiques (65,9% des dépenses accordées en MO), des immunosuppresseurs (16,1%) et des sérums immunisants et immunoglobulines (6,9%) (70). Pour la classe des antinéoplasiques, 66,6% des UCD étaient codées en I999999, pour la classe des sérums immunisants et immunoglobulines, c'était près de 14,4%, et pour celle des immunosuppresseurs 8,5%.
Au vu de ces chiffres démontrant un poids inégal des différentes classes de molécules dans le hors-AMM, on pourrait sélectionner une classe ATC ou encore les molécules les plus prescrites pour effectuer un contrôle plus poussé de la pertinence de leurs initiations.
Une autre méthode de ciblage pourrait être par exemple de choisir aléatoirement des molécules à contrôler chaque année.

Également, pour que cela soit plus comparable avec le PMSI, peut-être faudrait-il faire sur le nombre total de patients et non sur les initiations seulement.

On pourrait imaginer une autre méthode plus coercitive, abandonner le recueil systématique des initiations et décider de contrôler des établissements tirés au sort, afin de vérifier avec eux la pertinence de quelques prescriptions hors-AMM. Cela pose cependant la question de la compétence des personnes qui effectueraient le contrôle. Il faut en effet une expertise scientifique certaine pour pouvoir juger des prescriptions dans l'ensemble des indications concernées.

De plus, les OMéDIT sont des structures d'appui et de soutien et n'ont pas les moyens juridiques de contrôler ou encore de sanctionner les ES. La France est un pays qui aime mettre des méthodes de contrôle en place mais promouvoir la qualité via des contrôles plutôt que par l'accompagnement est un détournement des missions premières de l'OMéDIT. Dans l'article R1413-90 du CSP relatif aux observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique **(71)**, il est indiqué que l'OMéDIT doit assurer les missions suivantes :

- L'appui à l'élaboration des contrats mentionnés à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale et à l'analyse des rapports annuels d'évaluation, portant sur le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins, notamment le bon usage des médicaments, des produits et des prestations dudit contrat. Dans ce cadre, l'observatoire

propose et conduit toute action d'accompagnement pour l'amélioration des résultats par rapport aux objectifs dudit contrat ;

- L'expertise médico-économique, ainsi que le suivi et l'analyse des prescriptions, dispensations et utilisations des médicaments, des produits et des prestations observées au niveau régional. Dans ce cadre, l'observatoire propose un appui aux établissements de santé, aux établissements et services médico-sociaux et à tout professionnel de santé, quels que soient ses lieux et modes d'exercice, pour améliorer la qualité, la sécurité et la pertinence de l'usage des médicaments, des produits et des prestations et contribuer à la lutte contre l'iatrogénie. Il met à disposition des structures et professionnels de santé des informations, des formations et des outils adaptés, sans préjudice des missions de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé mentionnées à l'article L. 5311-1 et des missions des centres régionaux de pharmacovigilance mentionnées aux articles R. 5121-158 et R. 5121-159, avec lesquels il collabore et organise des échanges réguliers sur les pratiques relatives à l'usage des médicaments, des produits et des prestations, notamment ceux mentionnés à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale ;
- La participation aux travaux du réseau régional de vigilances et d'appui, mentionné à l'article R. 1413-62, de sa région, dont il est membre. A la demande de l'agence régionale de santé, il contribue à la gestion des événements indésirables graves associés à des soins, en appui des autres structures membres du réseau régional de vigilances et d'appui, si des défauts dans l'usage des médicaments, des produits et des prestations sont à l'origine de ces événements ou y ont contribué.

On note que les OMéDIT sont des observatoires destinés à être un soutien pour les professionnels de santé, en jouant un rôle de conseil ou en menant des actions pour promouvoir le bon usage. Il est donc difficile pour l'OMéDIT PACA-Corse en termes de temps, de jouer son rôle tout en contrôlant l'intégralité des initiations de prescriptions. De plus, les ES risquent de percevoir l'OMéDIT comme une instance de contrôle, au même titre que l'ARS. Pour accentuer la confusion, il est à noter que l'OMéDIT PACA-Corse se trouve dans les locaux de l'ARS, ce qui le place loin des acteurs de santé et peut entretenir la confusion chez les professionnels de santé qui ont parfois du mal à saisir les rôles de l'ARS et de l'OMéDIT. Une localisation géographique par exemple dans le CHU ou un ES comme cela peut se faire dans d'autres régions, serait plus lisible pour les interlocuteurs de l'OMéDIT. L'OMéDIT PACA-Corse pourrait accompagner davantage les prescripteurs et les pharmaciens hospitaliers et

améliorer la qualité des soins en élaborant des outils et en faisant de la prévention plutôt qu'en contrôlant de façon systématique.

b. Au niveau national

Au niveau national également, certaines voies d'amélioration sont possibles. Afin de sécuriser les prescripteurs dans leur pratique, produire des référentiels élaborés par des spécialistes en concertation avec l'ANSM, pourrait être un gain de temps considérable. La réforme récente de l'accès dérogatoire au médicament pourrait être un outil intéressant si l'ensemble des acteurs s'en saisissent.

Le système des AAP ne semble pas adapté puisque réservé à des molécules pour lesquelles le laboratoire demandera par la suite l'AMM. Mais il serait intéressant que des AAC puissent être élaborées dans la pratique, à la demande des prescripteurs, pour des indications qui sont éprouvées depuis longtemps. Le nombre de CPC n'est actuellement pas très élevé mais dans l'article Article L5121-12-1 (72) est indiqué :
« A la demande d'un médecin prescripteur, en vue du traitement d'une maladie grave, rare ou invalidante, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut autoriser, au titre de l'accès compassionnel défini au I et pour une durée maximale d'un an renouvelable, l'utilisation pour un patient nommément désigné d'un médicament qui ne dispose pas, quelle que soit l'indication thérapeutique, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou par la Commission européenne ou d'un médicament qui a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation et dont l'autorisation de mise sur le marché ne porte pas sur l'indication thérapeutique sollicitée. ». Si les prescripteurs multiplient les demandes de CPC, cela permettrait donc d'étoffer leur nombre et de sécuriser davantage la prescription hors-AMM.

Cependant, il aurait été pertinent d'ajouter dans le texte que les prescripteurs peuvent prendre l'initiative de solliciter l'ANSM pour qu'elle créée un cadre de prescription compassionnelle. En effet, pour le moment dans le texte, il est seulement indiqué « de sa propre initiative ou à la demande du ministre chargé de la santé ou du ministre chargé de la sécurité sociale, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut établir, au titre de l'accès compassionnel défini au I et pour une durée de trois ans renouvelable, un cadre de prescription relatif à un médicament faisant l'objet, pour d'autres indications, d'une autorisation de mise sur

le marché délivrée par l'agence ou par la Commission européenne, afin de sécuriser une prescription non conforme à cette autorisation». Il aurait été intéressant d'aller plus loin et d'impliquer plus le prescripteur dans la démarche, ce qui aurait permis probablement d'augmenter le nombre de CPC. En effet, il serait dommage que les CPC restent aussi peu nombreuses que leurs ancêtres les RTU. Le cadre compassionnel a également pour avantage de prévoir le recueil et la transmission des données de suivi des patients traités suivant des modalités fixées par l'ANSM. Peut-être qu'à terme, pouvoir coder les indications relevant de CPC dans le système du PMSI permettrait également d'affiner les données que nous avons sur le hors-AMM.

Il serait en tout cas dommageable qu'en France, on mette en application des sanctions pour les ES qui ne respecterait pas les indicateurs définis régionalement. En effet, le hors-AMM doit rester une liberté du prescripteur au vu du peu de souplesse que permettent actuellement les indications délivrées par l'ANSM.

Que les OMéDIT soient un appui et vérifient les prescriptions hors-AMM est bien sûr pertinent, mais il est discutable de conditionner le remboursement des traitements au respect d'indications, qui, comme nous avons pu le voir, ne sont pas très adaptées à la pratique clinique. Également, sanctionner des ES qui ne respecteraient pas le taux de hors-AMM de moins de 15% n'est pas une solution, même si le CAQES le permet. En effet, il est difficile en réalité de savoir à combien de patients ces taux de hors-AMM correspondent et les plus forts taux de hors-AMM se voient dans les ES à la pointe (CHU) ou encore ceux qui supportent les patients les plus lourds (publics et CLCC). Il serait dommageable que l'on en vienne à réduire la liberté de prescrire des médecins en ramenant le hors-AMM à un simple indicateur. Surtout quand l'on prend en compte que les indications sont très restrictives et le peu d'évolution des RCP.

Si l'on tient à lier remboursement et prescription hors-AMM injustifiée, on pourrait s'inspirer d'un modèle du système mis en place en Allemagne. Plutôt qu'une liste positive de molécules remboursées, il existe une liste négative d'indications non remboursées. C'est-à-dire que par défaut, un médicament est considéré comme remboursé. Plutôt que de considérer que le hors-AMM n'est pas pertinent et de le dérembourser, ce qui nous l'avons vu ne serait pas bénéfique pour le patient, on pourrait essayer de s'inspirer du modèle allemand et élaborer une liste en concertation entre la HAS, l'ANSM, les professionnels de santé, l'assurance maladie, les OMéDIT qui comportent des indications qui, quel que soit le contexte clinique, ne sont pas

acceptables et donc ne sont pas remboursées pas la sécurité sociale et ainsi restreindre le nombre de MO remboursées.

Cependant, le système précédent nécessiterait que les indications non remboursées soient codées dans le PMSI, ce qui engendrerait une complexité supplémentaire. Une autre piste consisterait à sensibiliser davantage les prescripteurs à la prescription hors-AMM et ce notamment, en extrayant le nombre de MO prescrites hors-AMM par prescripteur et en leur faisant parvenir. Cela permettrait de cibler également ceux engendrant des taux de MO hors-AMM important et si besoin, de leur demander une justification. Plutôt que de le faire par molécule, cela pourrait être intéressant de le faire sur le taux de prescription de MO I999999 global. Cela nécessiterait évidemment une adaptation de la plateforme de l'ATIH, afin de pouvoir y renseigner le prescripteur mais en réalité, dans la pratique, les prescripteurs signent déjà leur prescription, l'information ne serait donc pas très difficile à extraire.

Également, inclure dans la formation des médecins des cours de médicoéconomie pour les sensibiliser au bon usage et à la nécessité de prescrire des soins pertinents pourrait être une piste pour à l'avenir diminuer le nombre de prescriptions hors-AMM injustifiées. Cela permettrait de les sensibiliser aussi au fait que le budget de la sécurité sociale n'est pas extensible et que chaque prescription a un impact. Il faut donc prescrire de façon raisonnable et en particulier des thérapeutiques chères. Ces formations pourraient être faites par les OMéDIT et être incluses dans la future recertification des professionnels de santé par exemple. Aussi, la formation initiale des médecins ne les sensibilisant que peu à la médicoéconomie et au coût des traitements, il pourrait être intéressant de l'étoffer un peu.

Également en France, l'ensemble des OMéDIT demande des données aux ES concernant leur consommation de MO hors-AMM. Ces données pourraient être mises en commun, afin de réaliser une synthèse annuelle rapportant l'ensemble des indications hors-AMM consommées ou initiées au niveau national, comme cela peut être fait dans d'autres pays. En effet, mieux connaître la prescription hors-AMM permettrait de mieux la comprendre et donc de mieux l'encadrer, mais aussi de donner plus d'information aux prescripteurs et pharmaciens.

Se focaliser sur les molécules les plus prescrites en hors-AMM, que l'on connaît bien, et élaborer des référentiels à leur sujet serait aussi une avancée.

Une initiative récente pourrait bien amener les ES à mieux encadrer leurs prescriptions hors-AMM. En effet, la loi de financement de la sécurité sociale de 2018 a introduit un dispositif permettant d'expérimenter de nouvelles organisations en santé. L'idée était de tester des modes de financements inédits et ainsi d'améliorer l'efficience du système de santé, l'accès aux soins ou encore la pertinence de la prescription des produits de santé. Pour essayer de mieux encadrer les prescriptions de MO, une expérimentation à laquelle 5 ES participent, et qui va durer 3 ans et 3 mois au maximum concernant le financement des MO a vu le jour (73). Cette expérimentation a pour but :

- D'améliorer la connaissance de l'utilisation des MO. Les ES inclus dans l'expérimentation devront recueillir un certain nombre de données. Par exemple, des données supplémentaires seront demandées sur la classe des anticancéreux (données relatives à l'administration du médicament, données cliniques ou informations relatives au profil du patient concerné, données relatives au médicament (posologie, indication, etc.), à son efficacité et à sa tolérance). L'État fournira périodiquement aux ES participant des données relatives à l'utilisation des médicaments pour lesquelles des données sont collectées. L'ES bénéficiera de données spécifiques à son établissement d'une part, et de données nationales d'autre part ;
- De faire évoluer les conditions de prise en charge des molécules onéreuses (périmètre et modalités de financement), qui basculeront sur un mode de financement mixte avec une partie restant sur le principe du remboursement en sus et une autre partie financée via une dotation globale ;
- De responsabiliser les ES quant à la pertinence de leur prescription. En effet, la dotation fixée à l'avance ne pourra pas être augmentée et les ES devront donc s'autoréguler. Puisqu'elles ne seront plus remboursées en sus, ils seront plus vigilants concernant leur utilisation.

L'information à retenir est que cette expérimentation revient sur le mécanisme de financement en sus des MO et réintroduit la notion d'enveloppe contrainte. L'objectif est de pousser les ES, en contraignant les montants des financements des MO par une dotation fixée annuellement qui ne pourra pas être réajustée à la hausse, à maîtriser leur taux de prescriptions de MO. Ils pourront le faire notamment en renforçant le respect des recommandations, de la pertinence des stratégies thérapeutiques ou encore en modifiant la prise en charge des molécules onéreuse en leur sein. Cela impliquera nécessairement au sein de ces ES une réflexion sur le hors-AMM.

Cette expérimentation se base sur le constat que, si les établissements de santé sont fortement incités à l'efficience des prescriptions des médicaments pris en charge dans les tarifs des GHS pour réaliser des économies, le remboursement est en revanche beaucoup plus souple pour les médicaments de la LES, alors même qu'il s'agit des médicaments les plus onéreux.

Concernant cette expérimentation, l'idée de récolter plus de données est louable mais il faudra faire attention à ne pas tomber dans les mêmes travers que l'OMéDIT PACA-Corse qui n'a pas la capacité de toutes les analyser. Il faudra faire des retours utiles pour les ES et s'en servir pour produire des recommandations ou encore faire évoluer les AMM, sinon leur recueil n'aura que peu de conséquences en pratique. Nous savons produire de la donnée mais encore faut-il l'utiliser.
Revenir sur un système de dotation a pour avantage d'inciter les ES par la contrainte financière à utiliser raisonnablement les MO. Cela permettra aux prescripteurs et aux pharmaciens de travailler sur les cadres de prescription et d'améliorer la pertinence de ces prescriptions au sein des ES. Cependant, il ne faudrait pas que cette mesure ait pour conséquence de restreindre l'accès au MO pour les patients et ce, dans une logique financière.
Enfin, que se passera-t-il si l'enveloppe globale est consommée au milieu de l'année ?
Il faudra étudier avec attention les résultats de cette expérimentation, qui promettent d'être riches en enseignements.

c. Au niveau européen

À l'échelle européenne, un plus grande maîtrise des prescriptions hors-AMM pourrait devenir un sujet d'intérêt. Nous avons en effet vu que, bien que la France soit vigilante sur le sujet, la problématique est en réalité une problématique commune.

Dans le but de maîtriser la prescription hors-AMM, la création d'un organisme mutualisant les différentes initiatives prises à l'échelle des états pourrait être pertinente. Comme vu précédemment, plusieurs états ont élaboré des recommandations afin de prioriser les indications des Ig. Mutualiser ce travail entre les différents pays européens, afin d'éviter la multiplication de travaux réalisés, optimiser le temps des agences et ministères de la santé des différents états membres, tout en bénéficiant de l'expertise du plus grand nombre pour élaborer des

recommandations serait une piste à explorer. D'autant que les AMM sont déjà centralisées pour la plupart.

L'EMA délivre des AMM centralisées européennes sur la base des demandes déposées par les laboratoires. Ces AMM sont donc valables pour l'ensemble de l'Europe. On pourrait pousser plus loin la logique de l'agence européenne en élaborant des protocoles temporaires d'envergure européenne, en s'appuyant sur les données issues de la recherche clinique européenne. En effet, on note que le hors-AMM est une problématique qui n'est pas seulement nationale et dans le cas des maladies rares ou encore, dans le recueil de données de pharmacovigilance, cela serait bénéfique de mettre en commun nos connaissances sur le hors-AMM. Et pour aller encore plus loin, peut-être faudrait-il définir un cadre précis et bien sûr contraignant quand même, qui pourrait exempter les laboratoires de faire des essais cliniques randomisés dans le cadre de certaines indications fortement éprouvées dans la pratique.
Les conditions restent bien sûr à définir et nous n'aurons pas la prétention de les définir ici.

Pour les AMM centralisées, les RCP ne sont que rarement modifiés par le pays rapporteur (pays en charge de l'évaluation de la demande de l'AMM, puis de la surveillance de la spécialité par la suite), sauf en cas de problématique identifiée en lien avec la pharmacovigilance. La demande de modification est faite par le titulaire de l'AMM qui s'appuie, le cas échéant, sur des résumés d'experts. Assouplir la procédure pour permettre à d'autres de demander des modifications (collèges ou sociétés savantes par exemple), sur des pratiques fortement éprouvées permettrait d'implémenter plus rapidement les RCP avec ce qui est constaté dans la pratique et donc de diminuer les taux de hors-AMM.
De plus, le RCP est la source la plus officielle, la plus complète et la plus utilisée par les pharmaciens pour obtenir des informations sur des traitements. Quand l'information recherchée n'y est pas disponible, cela engendre un temps de recherche non négligeable et surtout, cela a pour conséquence que les sources utilisées pourront être moins fiables.

Également, bien que des incitations aient été imaginées pour pousser les industries pharmaceutiques à demander plus d'AMM, peut-être faudra il passer par des mesures moins incitatives et plus obligatoires à l'avenir. En effet, la crise sanitaire a montré que les développements de molécules pouvaient être considérablement accélérés quand la volonté et l'investissement financier y est.

Une remise en question en profondeur de la façon dont nous accordons les AMM serait souhaitable. Elles n'ont malheureusement parfois que très peu de rationnel scientifique, comme nous avons pu le souligner plus haut avec le rituximab dans la sclérose en plaque, le bevacizumab dans la DMLA ou encore les Ig dans les différentes indications prioritaires. Le paradoxe est total puisque le rituximab est recommandé par la HAS dans la SEP car éprouvé dans la pratique depuis des années mais ne dispose pas de l'AMM, le bevacizumab a le même mécanisme d'action que le Lucentis® et est utilisé depuis plus longtemps mais il ne dispose pas de l'AMM, la DGS recommande l'utilisation d'Ig dans des indications prioritaires qui n'ont pas l'AMM. Il serait donc utile de repenser le système des AMM entièrement afin de pouvoir les mettre à jour sur un rationnel scientifique, sans que le laboratoire ne refasse des études extrêmement chères. Car en pratique actuellement, il ne les réalise donc pas et les AMM ne reflètent donc pas du tout la réalité.

Nous réinsisterons aussi sur le fait que les demandes d'AMM ne sont parfois pas très cohérentes scientifiquement, puisqu'elles reposent sur une logique bien trop financière. Par exemple, le laboratoire commercialisant le Lucentis® s'est opposé à l'utilisation de bevacizumab dans la DMLA davantage parce que le prix du bevacizumab était extrêmement inférieur au sien, qu'en raison d'une vraie logique scientifique. La prescription du bevacizumab qui continuait, malgré la mise sur le marché de Lucentis®, l'empêchait de faire les bénéfices logiquement attendus. L'ocrelizumab et le rituximab ont le même mécanisme d'action et fonctionnent dans la SEP. Cependant, le laboratoire Roche n'a pas demandé l'AMM pour le rituximab car il était préférable pour le laboratoire de développer un nouveau produit plus cher dans cette indication. En plus d'obtenir un prix plus avantageux, positionner une molécule par indication répond à une logique commerciale de simplification des informations transmises au médecin et est une technique de marketing utilisée par les laboratoires.

Pour conclure donc, un meilleur recueil des pratiques hors-AMM, plus de rationnel scientifique dans les AMM délivrées et des créations de protocoles/recommandations pour aider les médecins à prescrire et les pharmaciens à délivrer seraient des pistes à explorer. Maîtriser les taux de prescriptions hors-AMM et améliorer la qualité des soins se fera en effet plus facilement par la prévention et la formation des différents acteurs que par un contrôle difficilement réalisable et peu pertinent. Nous avons tout intérêt à maîtriser les prescriptions hors-AMM injustifiées mais les prescriptions hors-AMM ne pourront pas complètement disparaître et sont parfois nécessaires.

V) Conclusion

Le financement par la T2A a été imaginé pour que le budget des hôpitaux soit en adéquation avec leur activité et pour permettre d'améliorer l'accès à l'innovation pour les patients. L'une des mesures en effet, consiste à rembourser les MO en sus de la T2A, ce qui permet d'éviter l'effet pervers qui consisterait pour les ES voulant réaliser des économies à sélectionner les patients.
La LES est en fait une liste d'indications qui entrent dans le cadre de l'AMM. Or, les AMM sont demandées à une date donnée, ne prennent pas en compte certaines catégories de patients et surtout, sont à la discrétion de l'entreprise pharmaceutique. Elles ne répondent donc pas à l'ensemble des besoins thérapeutiques des patients.

Pour que l'innovation reste accessible à tous, les ES ne doivent pas supporter les financements des MO hors-AMM. Le hors-AMM ne peut en effet pas être vu uniquement sous un prisme économique et doit rester une possibilité pour le médecin, tant que celui-ci est justifié et que le patient est correctement informé.

Cela ne signifie pas pour autant que cette pratique doive rester sans contrôle. En effet, si elle est injustifiée, elle n'est pas bénéfique pour le patient et surtout, son coût pèsera sur le budget de la sécurité sociale, qui n'est pas extensible et doit être utilisé de façon efficiente et pertinente.

Deux solutions peuvent être apportées pour diminuer le nombre de prescriptions hors-AMM : augmenter le nombre d'AMM existantes et aider les prescripteurs en augmentant le nombre de recommandations et de protocoles quand le hors-AMM est nécessaire. En effet, l'AMM est le seul cadre réglementaire permettant de sécuriser et de donner les informations nécessaires au prescripteur, à l'ensemble des soignants, mais aussi au patient.

Pour ce faire, de plus grandes incitations pourraient être proposées aux industries pharmaceutiques pour qu'elles augmentent leur nombre de demandes d'AMM et de variations de RCP. Une refonte du système des AMM, afin de les donner plus facilement quand le rationnel scientifique est présent, et d'être moins tributaires des logiques commerciales des laboratoires pourrait être imaginée par l'EMA.

Aussi, un meilleur recueil puis une centralisation des informations concernant les molécules codées en I999999 améliorerait la qualité de la pharmacovigilance et pourrait mener à des recommandations édictées au niveau local, national, et pourquoi pas européen, ce qui aiderait considérablement les prescripteurs, mais aussi les pharmaciens. Nous avons tout à gagner en améliorant les déclarations concernant le hors-AMM, en déculpabilisant les prescripteurs.

Au niveau local, il est discutable d'opérer un contrôle systématique sur chaque initiation de MO hors-AMM via l'OMéDIT PACA-Corse, qui a des moyens limités pour évaluer l'ensemble de ces justifications. L'OMéDIT PACA-Corse devrait renouer avec son rôle de soutien et d'aide aux établissements pour promouvoir le bon usage. A minima, un allègement des documents à envoyer par les ES ou en tout cas, une clarification sur ce qui est attendu soulagerait les PUI.

L'expertise clinique et scientifique existe dans les établissements et doit être valorisée par la formation des pharmaciens hospitaliers et par la sensibilisation des prescripteurs à la vigilance nécessaire concernant les prescriptions hors-AMM. Cela peut être fait, notamment grâce aux OMéDIT, qui doivent jouer leur rôle de soutien pour promouvoir la qualité et la pertinence des soins auprès des ES.

L'expérimentation qui a débuté en 2019 pour tester un nouveau financement des MO et responsabiliser les ES concernant la pertinence de leurs prescriptions pourrait changer la donne, en les incitant à mieux maîtriser leur nombre de prescriptions hors-AMM de MO. Cette expérimentation promettant d'être riche en enseignements, elle sera à suivre de près.

VI) Annexes

Annexe 1 : CAQES 2021 - Indicateurs régionaux – région PACA

Art. 10 : obligations et indicateurs complémentaires définis entre les parties

Art. 10-1 : amélioration et sécurisation de la prise en charge thérapeutique du patient et du circuit des produits et prestations

Obligations	Indicateurs régionaux	Taux cible	Commentaires ou informations complémentaires
Mise en œuvre du management de la qualité de la PEC médicamenteuse : obligation de déclarations des EIGS	Nombre d'EIGS relatifs aux produits de santé déclaré à l'ARS *(Q16)* :	Balise	
	Nombre d'EIGS relatifs à l'identitovigilance déclaré à l'ARS *(Q17)* :	Balise	
Mise en œuvre de l'informatisation et de la traçabilité, notamment au travers de la dispensation à délivrance nominative (DDN) de la prise en charge thérapeutique du patient jusqu'à l'administration du médicament *"La délivrance est dite nominative lorsque, après analyse de l'ordonnance d'un patient, les médicaments sont délivrés pour ce patient, prise par prise et pour des durées variant de un à plusieurs jours*	Nombre de lits et places bénéficiant de la DDN* (hors urgence) : *précisement dans la colonne "commentaires" votre méthodologie de calcul* — *Décrire (ex : formes concernées, types de lits concernés, services concernés...).*		
	Nombre de lits et places total de l'établissement :		
	Taux de DDN (hors urgence) *(Q18)* :	Balise	
	Taux indicateur Q18 : indiquez obligatoirement une ou des action(s) concrètes à mettre en place en 2021 pour atteindre vos objectifs.		
	Action 1 :		
	Action 2 :		
	Action 3 :		

Art. 10-2 : développement des pratiques pluridisciplinaires et en réseau

Obligations	Indicateurs régionaux	Taux cible	Commentaires ou informations complémentaires
Mise en œuvre d'un plan de déploiement de la pharmacie clinique intégrée à la politique de management de la prise en charge médicamenteuse et de la conciliation médicamenteuse	Nombre de lignes de prescriptions validées par le pharmacien avant délivrance :		
	Nombre total de lignes de prescriptions validées par le pharmacien :		
	Taux de prescriptions validées par le pharmacien avant délivrance *(Q19)* :	Balise	
	Taux indicateur Q19 : indiquez obligatoirement une ou des actions concrètes à mettre en place en 2021 pour atteindre vos objectifs.		
	Action 1 :		
	Action 2 :		
	Action 3 :		
Vigilance et bon usage des antibiotiques	Consommation totale d'antibiotiques en DDJ pour 1000 journées (année 2019) :		
	Consommation totale d'antibiotiques en DDJ pour 1000 journées (année 2020) :		
	Taux d'évolution de la consommation totale d'antibiotiques en DDJ pour 1000 journées (2020/2019) *(Q20)* :	≤ 0%	
	Taux indicateur Q20 : indiquez obligatoirement une ou des actions concrètes à mettre en place en 2021 pour atteindre ce taux.		
	Action 1 :		
	Action 2 :		
	Action 3 :		
	Consommation totale de carbapenemes en DDJ pour 1000 journées (année 2019) :		
	Consommation totale de carbapenemes en DDJ pour 1000 journées (année 2020) :		
	Taux d'évolution de la consommation totale de carbapenemes en DDJ pour 1000 journées (2020/2019) *(Q21)* :	≤ 0%	
	Taux indicateur Q21 : indiquez obligatoirement une ou des actions concrètes à mettre en place en 2021 pour atteindre ce taux.		
	Action 1 :		
	Action 2 :		
	Action 3 :		

Art. 10-4 : engagements relatifs aux médicaments et aux produits et prestations prescrits en établissements de santé et remboursés sur l'enveloppe de soin de ville

Obligations	Indicateurs régionaux	Taux cible	Commentaires ou informations complémentaires
Mise en œuvre de l'ensemble des actions d'amélioration de la qualité des pratiques hospitalières en termes de prescription et d'organisation de ces prescriptions nécessaires pour assurer le respect du taux d'évolution des dépenses des PHEV de produits de santé	Nombre de lignes prescrites en DCI (en intra-hospitalier et hors biosimilaires) :		
	Nombre total de lignes prescrites (en intra-hospitalier et hors biosimilaires) :		
	Taux de prescription en DCI (en intra-hospitalier et hors biosimilaires) *(Q22)* :	100%	
	Taux de prescription en DCI (en PHEV et hors biosimilaires) *(Q23)* :	100%	
	Taux indicateur Q22 : indiquez obligatoirement une ou des actions concrètes à mettre en place en 2021 pour repecter ce taux.		
	Action 1 :		
	Action 2 :		
	Action 3 :		

Art. 10.5 : engagements spécifiques relatifs aux spécialités pharmaceutiques et aux produits et prestations pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation inscrits sur la mentionnées aux articles L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale et respect des référentiels nationaux de bon usage des médicaments et des produits et prestations

Obligations	Indicateurs régionaux	Taux cible	Commentaires ou informations complémentaires
Suivi des dépenses des médicaments et DMI de la liste en sus (LES)	Taux de prescription des dispositifs médicaux implantables (DMI) de la liste en sus comportant l'indication *(Q24)* :	100%	
	Taux indicateur Q24 : indiquez obligatoirement une ou des actions concrètes à mettre en place en 2021 pour respecter ce taux.		
	Action 1 :		
	Action 2 :		
	Action 3 :		
	Taux de prescription hors AMM (I999999) des molécules onéreuses (MO) de la liste en sus *(Q25)* : **dépenses T2A remboursées pour des molécules avec code LES I999999 / total dépenses remboursées T2A (source e-PMSI, tableau 1.V2.VMED)*	< 15%	
	Taux de fiches justificatives de prescriptions de MO hors AMM complètes et transmises à l'OMéDIT dans les délais (Q26) : **correspond aux fiches justificatives cancero et hors cancero transmises en accompagnement des déclarations T1 T2 T3 T4, pour le hors AMM déclaré.* *Critères qualité : indication explicite, références bibliographiques, date RCP...*	100%	
	Taux indicateur Q26 : indiquez obligatoirement une ou des actions concrètes à mettre en place en 2021 pour respecter ce taux.		
	Action 1 :		
	Action 2 :		
	Action 3 :		

L'établissement s'engage à répondre dans les délais à toute demande et/ou enquête concernant les produits de santé, demandée ou relayée par l'OMEDIT.

Obligations	Indicateurs régionaux	Taux cible	Commentaires ou informations complémentaires
Suivi des réponses, dans les délais impartis, aux demandes et enquêtes de l'OMEDIT *(Q27)*	Suivi trimestriel des MO (x4)	100%	
	Bilans financiers (x2)	100%	
	Enquête ATIH 2021 "achat et consommation médicaments à l'hôpital"	100%	
	Autres enquêtes / études *(DGOS, DSS, HAS, ARS, OMEDIT...)*	100%	

BALISE = considerer l'indicateur comme devant être atteint par l'etablissement en fonction de ses capacités à le déployer. L'établissement se fixe sa vitesse de progression en fonction de sa situation.

Annexe 2 : CAQES 2021 - Indicateurs nationaux – région PACA

Art. 10: Obligations générales de l'établissement

Art. 10-1 : amélioration et sécurisation de la prise en charge thérapeutique du patient et du circuit des produits et prestations

Obligations	Indicateurs	Taux cible	Type d'ES concernés
Utilisation des logiciels d'aide à la prescription pour toutes les prescriptions de médicaments y compris pour celles effectuées dans le cadre des consultations mentionnées à l'article L. 162-26 ou lors de la sortie de l'établissement de santé	Taux de prescriptions de sortie informatisées y compris consultations externes *(Q1)* : Nombre de lignes de prescriptions de sortie informatisées / nombre total de lignes de prescriptions de sortie	BALISE	MCO-HAD-DIA-SSR-PSY
	Taux d'équipement en logiciels d'aide à la prescription dont la version opérationnelle dans le service est certifiée (en nombre de services équipés) *(Q2 et Q2prime)* : Nombre de lits utilisant un LAP certifié/ nombre total de lits de l'établissement Nombre d'unités de soins utilisant un LAP certifié / nombre total d'unités de soins de l'établissement	BALISE	MCO-HAD-DIA-SSR-PSY
Identification obligatoire des prescriptions réalisées par ses professionnels par l'identifiant personnel du prescripteur autorisé à exercer (numéro du répertoire partagé des professionnels de santé - RPPS) auquel est joint l'identifiant FINESS de l'établissement en application de l'article R.161-45 du CSS	Taux de prescriptions incluant le numéro RPPS du prescripteur et le numéro FINESS de l'établissement *(Q3 et Q3prime)* : Nombre d'ordonnances de sortie délivrées précisant le numéro FINESS et RPPS / nombre total d'ordonnances de sortie Nombre d'ordonnances intra-hospitalières précisant le numéro RPPS / nombre total d'ordonnances intra- hospitalières	BALISE	MCO-HAD-DIA-SSR-PSY
Informatisation et traçabilité de la prise en charge thérapeutique du patient jusqu'à l'administration du médicament, et pour le circuit des produits et prestations mentionnés à l'article D. 165-1 du CSS, de la prescription jusqu'à la pose du dispositif médical	Traçabilité des médicaments *(Q4)* : Nombre de lits informatisés de la prescription jusqu'à la traçabilité de l'administration/nombre de lits total	BALISE	MCO-HAD-DIA-SSR-PSY
	Traçabilité des DMI *(Q5)* : Nombre d'unités de DMI dont l'implantation est informatiquement tracée/ nombre total d'unités de DMI implantées Déploiement de la classification CLADIMED ® *(Q6)* : nombre d'unités de DMI stockées enregistrées selon la classification CLADIMED dans l'établissement / nombre d'unités de DMI stockées dans l'établissement	BALISE	MCO
→ Art. 10-1 : Indiquez obligatoirement 1 à 3 actions concrètes à mettre en place en 2021 pour atteindre vos objectifs			
Action 1 :			
Action 2 :			
Action 3 :			

Art. 10-2: développement des pratiques pluridisciplinaires et en réseau

Obligations	Indicateurs	Taux cible	Type d'ES concernés
Mise en œuvre d'une stratégie de déploiement de la pharmacie clinique intégrée à la politique de management de la PECM et de la conciliation médicamenteuse	Déploiement de la conciliation médicamenteuse chez les patients priorisés sur la base d'une analyse des risques *(Q7)* : Nombre de patients priorisés et bénéficiant d'une conciliation médicamenteuse d'entrée et/ou de sortie / Nombre de patients priorisés hospitalisés	BALISE	MCO-HAD-DIA-SSR-PSY
Vigilance et bon usage des antibiotiques (ATB)	Taux de traitement de plus de 7 jours non justifiés *(Q8)* : Nombre de traitements par ATB prescrits pour une durée de plus de 7 jours non justifiés / nombre total de traitements par ATB prescrits pour une durée de plus de 7 jours	BALISE	MCO-HAD-DIA-SSR-PSY
→ Art. 10-2 : Indiquez obligatoirement 1 à 3 actions concrètes à mettre en place en 2021 pour atteindre vos objectifs			
Action 1 :			
Action 2 :			
Action 3 :			

Art. 10-3: engagements relatifs aux prescriptions de médicaments dans le répertoire générique et biosimilaires

Obligations	Indicateurs	Taux cible	Type d'ES concernés
Promouvoir la prescription de médicaments dans le répertoire générique	Taux de prescription dans le répertoire des génériques pour les PHEV *(Q9)* : nombre de boites (en excluant le paracétamol du calcul) dans le répertoire des génériques en PHEV / nombre total de boites prescrites en PHEV	50%	PUBLIC + ESPIC
Promouvoir la prescription de médicaments biosimilaires dans les classes autant que possible	Taux de prescription des biosimilaires *(Q10)* : Nombre d'UCD de médicaments biosimilaires prescrites par les praticiens de l'établissement / Nombre d'UCD prescrites de médicaments biologiques appartenant à la liste de référence des groupes biologiques similaires, pour les prescriptions intra hospitalières *Ce taux est calculé séparément pour les médicaments des classes suivantes : EPO, anti TNF, insuline glargine, G-CSF*	> 75%	MCO-HAD-DIA-SSR-PSY
	Taux de prescription des biosimilaires *(Q10prime)* : Nombre d'UCD de médicaments biosimilaires prescrites par les praticiens de l'établissement / Nombre d'UCD prescrites de médicaments biologiques appartenant à la liste de référence des groupes biologiques similaires, pour les PHEV *Ce taux est calculé séparément pour les médicaments des classes suivantes : EPO, anti TNF, insuline glargine, G-CSF*	> 75%	PUBLIC + ESPIC
Part d'achat de génériques et biosimilaires	Part d'achat de génériques *(Q11)* et biosimilaires (Q11prime) : Nombre d'UCD délivrées appartenant au répertoire des génériques / nombre d'UCD totales délivrées aux services de l'établissement de santé	BALISE	MCO-HAD-DIA-SSR-PSY
	Nombre d'UCD délivrées de médicaments biosimilaires / nombre d'UCD de médicaments biologiques appartenant à la liste de référence des groupes biologiques similaires délivrées aux services de l'établissement de santé	BALISE	MCO-HAD-DIA-SSR-PSY
→ Art. 10-3 : Indiquez obligatoirement 1 à 3 actions concrètes à mettre en place en 2021 pour atteindre vos objectifs			
Action 1 :			
Action 2 :			
Action 3 :			

Art. 10-4: engagements relatifs aux médicaments et aux produits et prestations prescrits en établissements de santé et remboursés sur l'enveloppe de soin de ville

Obligations	Indicateurs	Taux cible	Type d'ES concernés
Mettre en œuvre l'ensemble des actions d'amélioration de la qualité des pratiques hospitalières en termes de prescription et d'organisation de ces prescriptions nécessaires pour assurer le respect du taux d'évolution des dépenses des PHEV de produits de santé	Taux global prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de produits et prestations inscrits sur la liste résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe de soins de ville *(Q12)* : Montant des dépenses remboursées de l'année évaluée / montant des dépenses remboursées de l'année précédant celle de l'évaluation - 1 (hors rétrocession et hépatite C)	3,3%	PUBLIC + ESPIC
	Taux d'évolution des dépenses de médicaments résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe de soins de ville *(Q12 prime)*	3,2%	PUBLIC + ESPIC
	Taux d'évolution des dépenses des produits et prestations inscrits sur la liste résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe de soins de ville *(Q12 bis)*	3,6%	PUBLIC + ESPIC

Art. 10.5 : engagements spécifiques relatifs aux spécialités pharmaceutiques et aux produits et prestations pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation inscrits sur les listes mentionnées

Obligations	Indicateurs	Taux cible	Type d'ES concernés
Suivi des dépenses des médicaments et DMI de la liste en sus	Taux d'évolution des dépenses de médicaments inscrits sur la liste en sus *(Q13)* : montant des dépenses de médicaments de la liste en sus remboursées l'année évaluée / montant des dépenses de médicaments liste en sus remboursées l'année précédant celle de l'évaluation - 1	BALISE	MCO-HAD
	Taux d'évolution des dépenses de produits et prestations inscrits sur la liste en sus *(Q14)* : montant des dépenses de produits et prestations liste en sus remboursées de l'année évaluée / montant des dépenses de produits et prestations de la liste en sus remboursées l'année précédant celle de l'évaluation - 1	BALISE	MCO
	Taux de prescriptions hors référentiels (RTU, AMM) pour les médicaments et produits et prestations de la liste en sus *(Q15)* : nombre d'initiation de traitement (patients) hors référentiel / nombre d'initiation de traitement (patients) total	< 15%	MCO-HAD

BALISE = considerer l'indicateur comme devant être atteint par l'etablissement en fonction de ses capacités à le déployer. L'établissement se fixe sa vitesse de progression en fonction de sa situation.
VALEUR NUMERIQUE = taux à atteindre dans l'année prévue. Ce taux pourra etre modulé en fonction de la situation de l'établissement.

Annexe 3 : Fichier de recueil des MO T2 2021 de la liste en sus

Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus MO T2 2021

(maj) 07/07/2021

FINESS GEOGRAPHIQUE : (obligatoire)

NOM ETABLISSEMENT : (obligatoire)

Avez-vous utilisé des médicaments de la liste en sus au 2e trimestre 2021 chez de nouveaux patients ? OUI ☐ NON ☐

Code	Dénomination Commune Internationale	Spécialité	UCD 7	UCD 13	Indications Ayant l'objet de recherches menées dans le cadre de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique	Indications inscrites aux collectivités	Inscription liste en sus	Date du début de prise en charge sur la liste en sus	Date de fin de prise en charge sur la liste en sus	Classe Pharmaco-thérapeutique niveau 1	Classe Pharmaco-thérapeutique niveau 2	Générateur / Biosimilaire / Médicament Imposé	Date de dernière mise à jour	Nbre de nouveaux patients traités 2021	Nbre de patients dans l'AMM	Nbre de patients HORS AMM
9999998	*	*	*	*	Indications Ayant l'objet de recherches menées dans le cadre de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique	Indications inscrites aux collectivités	*	*	*	*	*	*	juillet 2018			
I0000472	177 Lutécium oxodotréotide	LUTATHERA	9408211	3400894082118	Prescription en dehors d'une indication prévue par l'autorisation de mise sur le marché au sens de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique	Traitement des tumeurs neuroendocrines intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes	oui	06/08/2019		Cancer	tumeur neuroendocrine intestinale		sept-19			
I9999999	177 Lutécium oxodotréotide	*	*	*			*	*	*	*	*		juillet 2018			
I0000268	ABATACEPT	ORENCIA	9300181	3400893001813	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	oui	<2018		Immunologie	Polyarthrite Rhumatoïde		mr-21			
I0000268	ABATACEPT	ORENCIA	9390267	3400893902677	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	oui	<2018	22/01/2021	Immunologie	Polyarthrite Rhumatoïde		mr-21			
I0000268	ABATACEPT	ORENCIA	9411957	3400894119579	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	oui	<2018	22/01/2021	Immunologie	Polyarthrite Rhumatoïde		mr-21			
I0000268	ABATACEPT	ORENCIA	9447808	3400894478089	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	oui	<2018	17/04/2020	Immunologie	Polyarthrite Rhumatoïde		mr-21			
I0000269	ABATACEPT	ORENCIA	9300181	3400893001813	Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	oui			Immunologie	Polyarthrite Rhumatoïde		mr-21			
I0000270	ABATACEPT	ORENCIA	9300181	3400893001813	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	oui	<2018	17/04/2020	Immunologie	Arthrite juvénile		mr-21			
I0000270	ABATACEPT	ORENCIA	9390267	3400893902677	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	oui	<2018	22/01/2021	Immunologie	Arthrite juvénile		mr-21			
I0000270	ABATACEPT	ORENCIA	9411957	3400894119579	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	oui	<2018	22/01/2021	Immunologie	Arthrite juvénile		mr-21			
I0000270	ABATACEPT	ORENCIA	9447808	3400894478089	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	oui	<2018	17/04/2020	Immunologie	Arthrite juvénile		mr-21			
I0000270	ABATACEPT	ORENCIA	9447814	3400894478140	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	oui	<2018	17/04/2020	Immunologie	Arthrite juvénile		mr-21			

Annexe 4 : Exemple de fiche de recueil des indications hors-AMM et hors-RTU hors anticancéreux

Date de rédaction Octobre 2017 Version 2.0 Année : Trimestre :	**Médicaments hors GHS** **Fiche de recueil des indications Hors AMM et Hors RTU** **HORS CANCEROLOGIE**	

ETABLISSEMENT : FINESS :	NUMERO FICHE :

MEDICAMENT HORS GHS CONCERNE (c.f. médicaments de la liste en sus du trimestre concerné)
SPECIALITE :
INDICATION (libellé précis) :

JUSTIFICATION DE LA PRESCRIPTION HORS AMM HORS RTU	
ABSENCE D'ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE : ☐ OUI ☐ NON Commentaires :	
Argumentation scientifique en référence aux travaux des sociétés savantes ou publications internationales à comité de lecture : Société savante : Références bibliographiques :	Argumentaire données cliniques (tolérance, toxicité, caractéristiques physiopathologiques du patient : insuffisance rénale, cardiaque, hépatique...) : Validation de la prescription : ☐ OUI ☐ NON Si oui, préciser :

TRAITEMENT
Préciser l'historique des traitements antérieurs (DCI) le cas échéant :

Annexe 5 : Exemple de fiche de recueil des indications hors-AMM et hors-RTU pour les anticancéreux

Date de révision *JANVIER 2019* *Version 3.0* **Année :** **Trimestre :**	**Médicaments anticancéreux facturés en sus des GHS** **Fiche de recueil des indications Hors AMM et Hors RTU**	

ETABLISSEMENT : **FINESS** : 840000087	**NUMERO FICHE :**

DATE DE LA RCP : **SERVICE :**

MEDICAMENT ANTICANCEREUX HORS GHS CONCERNE
(c.f. médicaments de la liste en sus du trimestre concerné)

INDICATION (libellé précis) :

JUSTIFICATION DE LA PRESCRIPTION

ABSENCE D'ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE : ☐ **OUI** ☐ **NON**

Commentaires :

Argumentation scientifique en référence aux travaux des sociétés savantes ou publications internationales à comité de lecture : **Références bibliographiques :**	**Commentaires (tolérance, toxicité, caractéristiques physiopathologiques du patient : insuffisance rénale, cardiaque, hépatique…, avis d'expert….) :**

TRAITEMENT

Nom du protocole :

Localisation :

Stade :

Ligne :** ☐ **1ère** ☐ **2ème** ☐ **3ème** ☐ **> 3ème**

Préciser les traitements antérieurs (DCI ou nom protocole) si traitement > 1ère ligne :

→
→
→

Marqueurs biologiques (à compléter si l'utilisation de la molécule le nécessite) **:**

Annexe 6 : Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes - Version avril 2019

Indication ** Situation correspondant à l'AMM*	**Degré de priorité** 🔴 Prioritaire [P] 🔵 A réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques [UV] ⚫ Non prioritaire [NP]	**Nécessité d'un avis spécialisé**		**Posologie**
		Instauration	**Renouvellement**	
Déficits immunitaires				
Déficits immunitaires primitifs*	🔴 [P]			0,4g/kg en une perfusion toutes les 3 à 4 semaines
Neurologie				
Syndrome de Guillain-Barré* (ou variantes dont le syndrome de Miller-Fisher) chez l'enfant, et **chez l'adulte en cas de contre-indication ou d'impossibilité de recourir à des échanges plasmatiques dans les 6 heures**	🔴 [P]			2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours en cas de risque d'insuffisance rénale
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique* (PIDC) **cliniquement évolutive** après discussion du rapport bénéfice/risque des corticoïdes, échanges plasmatiques et IgIV	🔵 [UV]	**Avis en RCP et d'un centre de la filière FILNEMUS**	**Semestrielle par un centre de la filière FILNEMUS**	*Instauration et entretien :* 2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours en cas de risque d'insuffisance rénale Cure à répéter toutes les 4 semaines pendant 3 cures avant évaluation d'efficacité.
Neuropathie motrice multifocale* et neuropathie sensitive et motrice multifocale avec bloc de conduction (syndrome de Lewis et Sumner) **cliniquement évolutive** nouvellement diagnostiquée ou en cours de traitement et répondant aux IgIV	🔵 [UV]		**Rythme à adapter selon la réponse thérapeutique du patient**	*A titre indicatif, en cas d'absence d'abord veineux ou de contre-indication par voie IV un recours à la voie SC peut être envisagé.*
Myasthénie auto-immune grave y compris séronégative chez l'enfant, et **chez l'adulte en :** • **Cas de décompensation aiguë (si impossibilité dans les 6h de recourir à des échanges plasmatiques ou en cas d'échec ou de contre-indication)** • **Cas de maladie non contrôlée par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs** • **Prévention d'une exacerbation avant geste chirurgical**	🔵 [UV]	**Avis du centre de la filière FILNEMUS excepté pour les cas de décompensations aiguës**		1g/kg sur 1 à 3 jours
Encéphalites auto-immunes et syndromes neurologiques paranéoplasiques (dont syndromes de Lambert-Eaton et de l'homme raide)	🔵 [UV]	**Avis du réseau de centres de référence**	**Trimestrielle après 2 cures réalisées à un mois d'intervalle**	2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale Durée de traitement limitée à 6 mois
Hématologie				
Purpura thrombopénique idiopathique, **traitement à réserver** uniquement **aux formes sévères chez :** • **l'adulte avec un score de Khellaf >8** et toujours **en association avec les corticoïdes** • **l'enfant avec un score de Buchanan >3 ou un taux de plaquettes < 10 g/L**	🔴 [P]	Voir PNDS		1g/kg adulte et 0,8g/kg enfant, dose unique à J1 Répéter la dose à J3 seulement si les signes de gravité persistent Formes exceptionnelles avec mise en jeu immédiate du pronostic vital (en particulier hémorragie intra-cérébrale) : 1g/kg enfant et adulte à J1 et J2 + corticoïdes + transfusion de plaquettes
Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B19 chez les immunodéprimés **et responsable d'une anémie sévère (<8 g/dL)**	🔴 [P]	**Avis du réseau de centres de référence**		2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale Deux cures sont nécessaires en moyenne
Maladie de Willebrand acquise associée à une gammapathie monoclonale IgG (MGUS IgG) **avec un syndrome hémorragique sévère** en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou concentrés de vWF **ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente engageant le pronostic vital ou fonctionnel**	🔴 [P]	**Avis du réseau de centres de référence**		1,2 g/kg en 3 jours soit 0,4g/kg/j
Traitement de l'allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire anti HPA-1a **avec antécédent avéré de thrombopénie néonatale**	🔴 [P]	**Avis spécialisé**		Perfusions hebdomadaires de 1 g/kg à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée. En cas de risque d'hémorragie fœtale modéré, on peut envisager un traitement de début plus tardif et à une posologie de 0,5 g/kg Dans les formes très sévères, possibilité d'un début de traitement plus précoce à 2 g/kg par semaine.
Déficits immunitaires secondaires : ▪LLC*, LNH et autres avec défaut de production d'Ac **(dosage pondéral des IgG <4g/L), associées à des infections à répétition survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite et entraînant une hospitalisation**	🔵 [UV]	**Passage en RCP**		0,2 à 0,4 g/kg en dose unique toutes les 3 à 4 semaines. *Cas particuliers en pédiatrie :* *La fréquence d'administration et/ou la dose peuvent être augmentées afin de maintenir un taux résiduel d'IgG sérique >4 g/L notamment en cas de facteurs de risque aggravants d'hypogammaglobulinémie.*

▪Myélome actif ou indolent : Prophylaxie des infections <u>bactériennes</u> • Quel que soit le taux d'immunoglobulines après au moins 2 épisodes infectieux bactériens fébriles avec foyer cliniquement ou radiologiquement documenté ou des hémocultures positives dans l'année, survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite ; • Episodes infectieux fébriles présumés bactériens non documentés mais répétés ET un taux d'immunoglobulines normales très diminué a. Si chaînes légères ou pic en béta: gamma <4g/l ; b. Si pic en gamma : dosage pondéral des classes d'Ig non impliquées <50% de la normale ▪Post-traitement par cellules CAR-T anti-CD19 • Chez l'enfant : prophylaxie systématique en cas d'hypogammaglobulinémie • Chez l'adulte : supplémentation à visée curative en cas d'hypogammaglobulinémie associée à des infections sévères et répétées survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite.	🔵 [UV] 🔵 [UV]	**Passage en RCP** **Passage en RCP**		*Cf. Recommandations IFM (Octobre 2018)* 0,4 g/kg IV en dose unique toutes les 4 semaines ou 0,1g/kg SC par semaine
Allogreffe de CSH • Prophylaxie des infections bactériennes et virales en cas d'hypogammaglobulinémie (gammaglobulines sériques <4g/l) chez l'allogreffé avec donneur non apparenté ou alternatif • Quel que soit le taux d'IgG en cas de: - Pneumopathie à CMV, infection ou à haut risque d'atteinte respiratoire basse liée au VRS - Atteinte respiratoire basse liée au para- influenzae • Hypogammaglobulinémie avec des infections récurrentes avant ou après greffe de CSH	🔵 [UV]	**Passage en RCP**		*Cf. Recommandations SFGM-TC Mars 2019* IgIV, 0,4 à 0,5g/kg par administration toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux de gammaglobulines sériques > 0.4g/L IgIV 0,5g/kg un jour sur 2 pendant 2 semaines pour un total de 7 doses, en association au traitement antiviral 0,4 à 0,8g/Kg toutes les 4 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux de gammaglobulines sériques 0.5 à 0.6 g/L
Syndrome catastrophique des antiphospholipides **en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticoïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse**	🔵 [UV]	**Avis du réseau de centres de référence**		2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale
Anémie auto-immune hémolytique **grave en impasse thérapeutique**	🔵 [UV]	**Avis du réseau de centres de référence**		Sur avis du réseau de centres de référence
Maladie de Willebrand acquise associée à une gammapathie monoclonale IgG (MGUS IgG) **sans syndrome hémorragique** en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF **ou relevant d'une intervention chirurgicale programmée n'engageant pas le pronostic vital ou fonctionnel**	⚫ [NP]	**Avis du réseau de centres de référence**		1,2 g/kg en 3 jours soit 0,4g/kg/j
Maladies infectieuses				
Prophylaxie des sujets à risque suivants, après exposition à un cas confirmé de rougeole : - femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole, - sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole, - enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, - enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédent de rougeole et n'a pas été vaccinée (dans le doute une sérologie maternelle IgG peut être demandée en urgence), - enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 h après contact quel que soit le statut vaccinal de la mère ou ses antécédents de rougeole	🔴 [P]			200 mg/kg en dose unique (voir recommandations du haut conseil de santé publique)
Transplantation d'organes solides (Rein, Cœur, Poumons et Cœur-Poumons)				
Traitement du rejet de greffe médié par Ac en cas d'échec ou contre-indication aux autres alternatives	🔴 [P]			0,1g/kg après chaque plasmaphérèse, suivie par 2 g/kg à répartir sur 48h à répéter tous les mois pendant 4 mois.
Prophylaxie des rejets médiés par Ac chez les patients traités par les plasmaphérèses : - hyperimmunisés avant la greffe - ou chez les patients avec un (ou plusieurs) Ac contre le donneur (avec une MFI > 2000) après la greffe	🔵 [UV]			1 dose de 0,1g/kg après chaque plasmaphérèse
Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente d'une greffe du rein, du cœur, des poumons et cœur-poumons en dehors des plasmaphérèses	⚫ [NP]	**Avis spécialisé**		
Médecine interne				
Myopathies inflammatoires auto-immunes				
Dermatomyosite et polymyosite corticorésistantes et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs, **avec graves troubles de la déglutition**	🔵 [UV]	**Passage en RCP**	**Trimestrielle**	2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale

Myosites à inclusion avec dysphagie **pour les patients résistants aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs**		● [NP]	**Passage en RCP**	**Trimestrielle**	
Vascularites					
Maladie de Kawasaki*		● [P]			1.6 à 2g/kg sur 2 à 5 jours ou 2g/kg en dose unique à débuter durant les 10 premiers jours
Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance ou d'intolérance aux corticoïdes, immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et rituximab)		● [NP]	**Avis spécialisé**	**Semestrielle**	
Maladies systémiques					
Syndrome de Clarkson		● [UV]			2g/kg tous les mois la 1ère année sans récidive puis diminution année après année de moitié jusqu'à 0,25g/kg puis arrêt progressif.
Dermatologie					
Pemphigus (vulgaire, foliacé/superficiel ou paranéoplasique) en impasse thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs		● [UV]	**Après RCP et avis du réseau de centres de référence**	**RCP et réseau de centres de référence**	Instauration : 2g/kg sur 2 à 5 jours, tous les mois pendant 6 mois Entretien (si efficace) : réduction des doses ou espacement des perfusions
Pemphigoïde des muqueuses (ex pemphigoïde cicatricielle) avec atteinte muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire sévère et/ou atteinte laryngée, en impasse thérapeutique après un traitement de 3 à 6 mois par corticothérapie générale et/ou immunosuppresseurs et/ou rituximab ou en cas d'intolérance à ces traitements		● [UV]			
Epidermolyse bulleuse acquise (EBA) avec atteinte cutanée et/ou muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire et/ou atteinte laryngée en échec thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs		● [UV]			
Nouvelle indication 2019	Mucinose Papuleuse engageant le pronostic vital: - Avec manifestations graves, notamment neurologiques ou cardiaques - Mucinose Papuleuse galopante et généralisée	● [UV]	**Avis spécialisé**		2g/kg en 4 ou 5 jours toutes les 4 à 6 semaines pendant plusieurs mois (6 à 12 cures).
Hépatologie					
Nouvelle indication 2019	Hémochromatose néonatale (hépatite allo-immune congénitale) : - en période néonatale dans les insuffisances hépatocellulaires néonatales	● [P]	**Avis spécialisé** (hépato-pédiatre,		1 g/kg après une exsanguino-transfusion de 2 masses sanguines
	- en préventif chez les mères enceintes lors d'une grossesse ultérieure		fœtopathologiste et anatomo-pathologiste)		1 g/kg/semaine à partir de 16 semaine (16S puis 18S puis 20S puis chaque semaine jusqu'à la fin de la grossesse)

Indications non justifiées ou non acceptables au regard des données disponibles (liste non exhaustive)

Déficits immunitaires
Déficits immunitaires secondaires ne répondant pas aux situations pré-citées et aux critères suivants : - défaut de production d'Ac (dosage pondéral des IgG <4g/L), - associés à des infections à répétition entraînant une hospitalisation - après validation en RCP.
Neurologie
Autisme
Narcolepsie
Sclérose en plaque secondairement progressive
Hématologie
Purpura thrombotique thrombocytopénique
Hémophilie acquise
Syndrome d'activation macrophagique
Neutropénie auto-immune
Purpura thrombopénique immunologique ne répondant pas aux critères précités
Cytopénies auto-immunes en dehors des critères précités
Maladie de Willebrand acquise, associée à une gammapathie monoclonale de type IgA ou IgM
Chez les patients allo-greffés : • En prophylaxie systématique de l'infection, en l'absence d'hypogammaglobulinémie • Dans les maladies à CMV autres que la pneumopathie (ECIL7 6,7) • Dans les atteintes respiratoires hautes ou basses liées à un autre virus que le VRS ou le para-influenzae, (ECIL4 10) • Dans la prophylaxie de la maladie à CMV (ECIL 76,7) • En association au traitement préemptif anti-CMV (ECIL 7 6,7) • Dans les autres atteintes virales notamment BK virus, EBV, Influenzae, HHV6, norovirus, rotavirus, adénovirus.
Infection virale au cours du myélome multiple
Transplantation d'organes solides
Prophylaxie et traitement des rejets humoraux des organes autres que le rein, le cœur, poumons et cœur-poumons sauf justification et après avis spécialisé
Médecine interne
Lupus érythémateux systémiques
Polyarthrite rhumatoïde
Arthrite juvénile idiopathique, Maladie de Still
Syndrome de Felty
Asthme
Echecs récidivants de fécondation in vitro avec ou sans Ac anti-phospholipide
Nécrose épidermique toxique et SSJ
Urticaire et dermatite atopique
Sclérodermie systémique
Maladies infectieuses
Prévention des infections chez le grand prématuré

Syndrome d'activation macrophagique secondaire à une infection à Epstein Barr virus

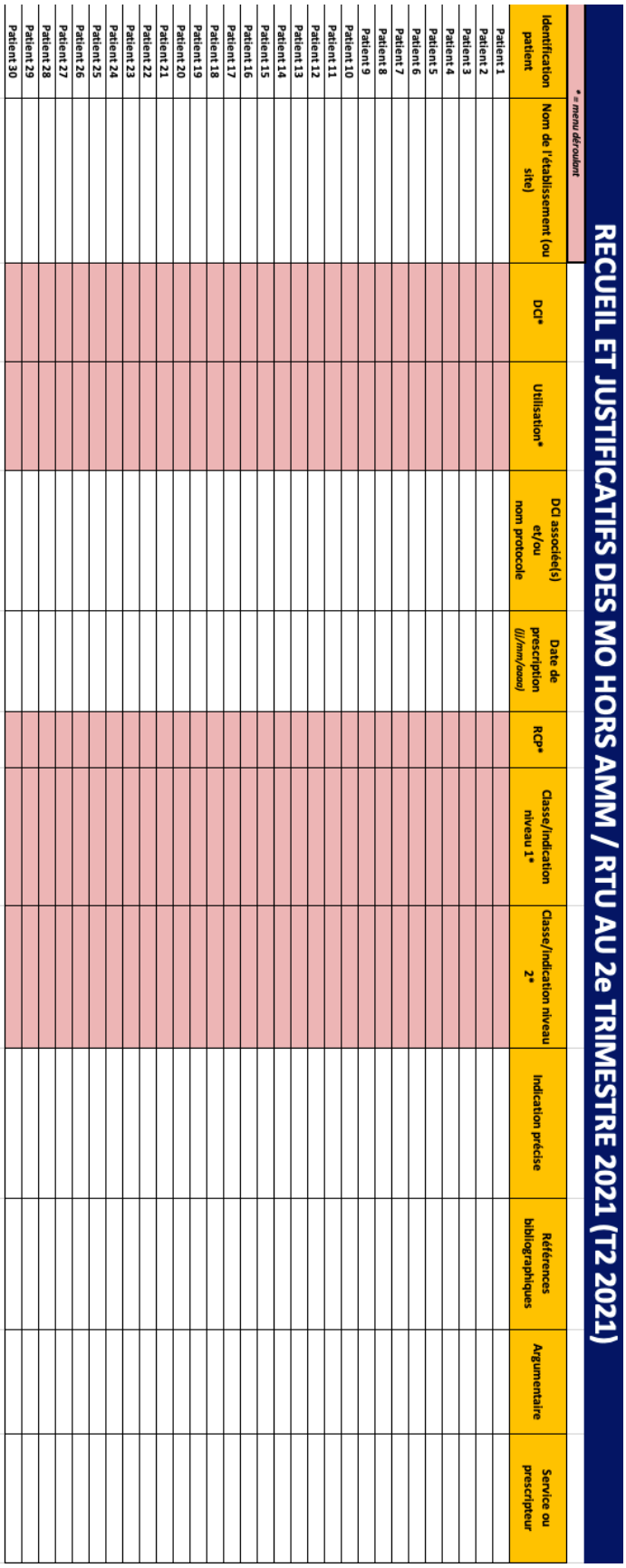
Indications caduques

Rétinochoïdopathie de Birdshot *
Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH*

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anticorps anti-neutrophile cytoplasmique (Antineutrophil cytoplasmic antibodies)
CAR-T cells	Cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (Chimeric antigen receptor T-cells)
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
HPA-1a	Antigène plaquettaire 1a (Human platelet antigen 1a)
IgIV	Immunoglobuline par voie intraveineuse
IgSC	Immunoglobuline par voie sous-cutanée
MFI	Intensité de fluorescence moyenne (Mean fluorescence intensity)
MGUS IgG	Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal gammopathy of undetermined significance)
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non Hodgkinien
PNDS	Protocoles nationaux de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SSJ	Syndrome de Stevens-Johnson
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
vWF	Facteur von Willebrand

Annexe 7 : Tableau excel de recueil et de justificatifs des MO hors AMM/RTU 2ème trimestre 2021 – OMéDIT PACA



RECUEIL ET JUSTIFICATIFS DES MO HORS AMM / RTU AU 2e TRIMESTRE 2021 (T2 2021)

* = menu déroulant

Identification patient	Nom de l'établissement (ou site)	DCI*	Utilisation*	DCI associée(s) et/ou nom protocole	Date de prescription (j/j/mm/aaaa)	RCP*	Classe/indication niveau 1*	Classe/indication niveau 2*	Indication précise	Références bibliographiques	Argumentaire	Service ou prescripteur
Patient 1												
Patient 2												
Patient 3												
Patient 4												
Patient 5												
Patient 6												
Patient 7												
Patient 8												
Patient 9												
Patient 10												
Patient 11												
Patient 12												
Patient 13												
Patient 14												
Patient 15												
Patient 16												
Patient 17												
Patient 18												
Patient 19												
Patient 20												
Patient 21												
Patient 22												
Patient 23												
Patient 24												
Patient 25												
Patient 26												
Patient 27												
Patient 28												
Patient 29												
Patient 30												

III) Bibliographie

1. Discours d'Agnès Buzyn - Journée du bon usage du médicament, le jeudi 22 mars 2018 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 22 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/discours/article/discours-d-agnes-buzyn-journee-du-bon-usage-du-medicament-le-jeudi-22-mars-2018
2. CDE/European Observatory on Health Systems and Policies (2019), France: Profils de santé par pays 2019, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels. [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/state/docs/2019_chp_fr_french.pdf 9
3. Dépenses de santé − France, portrait social | Insee [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/4797636?sommaire=4928952
4. La prescription et délivrance de médicaments hors AMM. Conseil national de l'Ordre des médecins et conseil national de l'Ordre des pharmaciens. Septembre 2020. [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/516235/2339584/version/1/file/Fiche+m%C3%A9mo+Prescription+et+d%C3%A9livrance+hors+AMM.pdf
5. Article R4127-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025843565
6. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721223
7. Arrêté du 12 décembre 2018 fixant les référentiels de pertinence, de qualité, de sécurité des soins ou de seuils, exprimés en volume ou en dépenses d'assurance maladie mentionnés à l'article L. 162-30-3 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000037846009/
8. Bilan régional dépenses accordées Liste en sus année 2020– OMéDIT Centre Val de Loire – 16 mars 2021 [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/3607/3615/10921/10937.pdf
9. Article L5121-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689890/2009-08-11/
10. Article L5111-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689868/
11. Résumé des caractéristiques du produit - BEAGYNE 150 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66332081&typedoc=R
12. Résumé des caractéristiques du produit - FLUCONAZOLE MYLAN 200 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62451405&typedoc=R
13. Liste des spécialités faisant l'objet d'un CPC [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/cpc-en-cours
14. Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. 2021-869 juin 30, 2021.
15. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721223
16. Arrêt de la Cour (grande chambre) du 23 janvier 2018 « Renvoi préjudiciel – Concurrence – Article 101 TFUE – Entente – Médicaments – Directive 2001/83/CE – Règlement (CE) no 726/2004 – Allégations relatives aux risques liés à l'utilisation d'un médicament pour un traitement non couvert par son autorisation de mise sur le marché (hors AMM) – Définition du marché pertinent – Restriction accessoire – Restriction de la concurrence par objet – Exemption » [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?docid=198644&mode=req&pageIn
17. Article R4127-40 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006912903/
18. Manuel des groupes homogènes de malades - 11ème version de la classification, 6ème révision (11g) - Ministère des Affaires sociales et de la Santé - Mise à jour au 1er mars 2015 [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2708/volume_1.pdf 10
19. Arrêté du 4 avril 2005 pris en application de l'article L. 162-22-7 du code de la

sécurité sociale et fixant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation - Légifrance [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000605714

20. Article R162-37-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041579471/

21. Article L162-22-7 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019954067/2008-12-19

22. INSTRUCTION INTERMINISTERIELLE 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 [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: https://www.occitanie.ars.sante.fr/system/files/2017-09/Instruction%20CAQES%20du%2026072017.pdf

23. Article D162-16 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034459834/

24. NOTICE TECHNIQUE n° CIM-MF-205-3-2019 du 23 avril 2019 Campagne tarifaire et budgétaire 2019 Nouveautés « financement » [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3595/notice_technique_ndeg_cim-mf-205-3-2019_nouveautes_financement_2019.pdf

25. Rupture de stock de CLOTTAFACT (fibrinogène humain) : mise à disposition d'une spécialité allemande [Internet]. VIDAL. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22067-rupture-de-stock-de-clottafact-fibrinogene-humain-mise-a-disposition-d-une-specialite-allemande.html

26. Résumé des caractéristiques du produit - CLOTTAFACT 1,5 g/100 ml, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64421453&typedoc=R

27. Résumé des caractéristiques du produit - RIASTAP 1 g, poudre pour solution injectable/perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61179660&typedoc=R

28. Lance et Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec) - 2015 - Utilisation des immunoglobulines intraveineuses r.pdf [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.pdf
29. Circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS no2008-92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines (Ig - Recherche Google [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=circulaire+DGS%2FPP%2FDHOS%2FE2%2FAFSSAPS+no2008-92+du+14+mars+2008+relative+%C3%A0+la+surveillance+des+approvisionnements+en+immunoglobulines+%28Ig
30. Immunoglobulines-intra_veineuses.pdf [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: http://www.chu-rouen.fr/crnmba/wp/wp-content/uploads/2018/01/Immunoglobulines-intra_veineuses.pdf
31. Résumé des caractéristiques du produit - KYMRIAH - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_fr.pdf
32. Résumé des caractéristiques du produit - MABTHERA1400 mg, solution pour injection sous-cutanée - Base de données publique des médicaments mabthera-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf
33. Kocs et Fendrick - 2003 - Effect of Off-label Use of Oncology Drugs on Pharm.pdf [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/ajmc/8ad1af75ab92bf32f01dc61b26a8ec59babb53dc.pdf/AJMC2003mayKocsCPE393-402.pdf
34. Synthèse régionale des utilisations hors référentiels en 2016 Rituximab - MABTHERA® - UTILISATIONS EN CANCEROLOGIE - OMéDIT Île-de-France [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2017/12/RituximabCancero_analysehorsAMMvd.pdf
35. Les-traitements-de-la-SEP-Ecole-de-la-SEP-2018-Drs-Androdias-et-Durand-Dubief.pdf [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2018/01/Les-traitements-de-la-SEP-Ecole-de-la-SEP-2018-Drs-

Androdias-et-Durand-Dubief.pdf

36. Approbation par Santé Canada de modifications à la monographie du Tysabri (natalizumab) en lien avec les anticorps contre le virus JC — Société canadienne de la SP [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://scleroseenplaques.ca/nouvelles-sur-la-recherche/article/approbation-par-sante-canada-de-modifications-a-la-monographie-du-tysabri-natalizumab-en-lien-avec-les-anticorps-contre-le-virus-jc

37. La Sclérose en Plaques (SEP) : causes, symptomes, traitements, recherches - ICM [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://institutducerveau-icm.org/fr/sclerose-en-plaques/

38. Avis de 11 juillet 2018 de la Commission de la Transparence - Ocrevus [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/ocrevus_pic_ins_avis_3_ct16833.pdf

39. Bigaut K, Collongues N. Intérêt du rituximab dans les SEP progressives. Prat Neurol - FMC. févr 2020;11(1):1-9.

40. Bigaut K, Collongues N. Intérêt du rituximab dans les SEP progressives. Prat Neurol - FMC. févr 2020;11(1):1-9.

41. RCP - Pradaxa 75 mg, gélules [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_fr.pdf

42. RCP - Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_fr.pdf

43. RCP - Eliquis 2,5 mg comprimés pelliculés [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_fr.pdf

44. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 23 déc 2010;363(26):2499-510.

45. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). :22.

46. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. J Mal Vasc. sept 2008;33:S70-1.

47. Levrat A, Defournel C, Savary D, David JS. Anomalies de la coagulation et traumatisme grave. 2010;20.
48. RCP - OCTAPLEX 500 UI, poudre et solvant pour solution pour perfusion - 60259993 - BDM ANSM [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/rcp-60259993-9#!rcp-67877234-2
49. RCP - CONFIDEX 1000UI PDR ET SOL INJ - Monographie specialité [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=30353&info=COMPO
50. RCP - KANOKAD 25 UI/mL de facteur IX, poudre et solvant pour solution injectable - 69321040 - BDM ANSM [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/rcp-69321040-5#!rcp-69321040-2
51. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2020;73.
52. RCP - CLOTTAFACT 1,5 g/100 mL, poudre et solvant pour solution injectable [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0315872.htm
53. RCP - RIASTAP 1 g, poudre pour solution injectable/perfusion - Recherche Google [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=rcp+riastap
54. Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus - version Août 2021
[Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/notice_explicative_relative_au_referentiel_administratif_portant_la_codification_des_indications_des_specialites_inscrites_sur_la_liste_en_sus.pdf
55. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire / Synthèse, Institut national du cancer, novembre 2019.
56. TRAITEMENT DU MÉLANOME AVANCÉ, Fiche bon usage du médicament, collection Outils pour la pratique, Institut national du cancer/Agence de la biomédecine, septembre 2018. [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Fiches-de-bon-usage-du-medicament/Traitements-du-melanome-avance
57. Thésaurus Pemetrexed - Indications hors référentiels (hors AMM, RTU et PTT) - COMEDIMS APHP - 31 août 2018 http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/10/COMEDIMS-AP-HP-thesaurus-Pemetrexed-donnees-2016-2017-

BU-HR-septembre-2018.pdf
58. Article L5121-10-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689897/
59. Study on off-label use of medicinal products in the European Union - EMA [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf
60. Directive 2010/84/UE du parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 - Recherche Google [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Directive+2010%2F84%2FUE+du+parlement+Europ%C3%A9en+et+du+Conseil+du+15+d%C3%A9cembre+2010
61. Article R4235-48 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703/
62. Synthèses nationales annuelles | Stats ATIH [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus/submit?rapport=/mco/mahos/dgf/mo_public.html
63. Article L162-4 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685903
64. Lance J-M, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses: revue des expériences de stratégies de gestion et des données probantes disponibles [Internet]. 2015 [cité 16 août 2021]. Disponible sur: http://www.deslibris.ca/ID/244682
65. RÈGLEMENT (CE) N o 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf
66. Directive 2010/84/UE du parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2010 - Recherche Google [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur:

https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Directive+2010%2F84%2FUE+du+parlement+Europ%C3%A9en+et+du+Conseil+du+15+d%C3%A9cembre+2010

67. RÈGLEMENT (CE) No 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=EN

68. Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments - Legilux [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://legilux.public.lu/eli/reg_ue/1992/1768/jo

69. RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (JO L 18 du 22.1.2000, p. 1) [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_fr.pdf

70. Bilan régional dépenses accordées Liste en sus année 2020– OMéDIT Centre Val de Loire – 16 mars 2021 [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/3607/3615/10921/10937.pdf

71. Article R1413-90 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000035837242/

72. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721223

73. Arrêté du 28 août 2019 relatif à l'expérimentation faisant évoluer les modalités de la connaissance de l'utilisation et de la prise en charge des médicaments onéreux administrés par les établissements de santé - Légifrance [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039003584

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *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 respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

INTÉRÊTS ET LIMITES DU SUIVI DE LA PRESCRIPTION HORS AMM DES MOLÉCULES ONÉREUSES DE LA LISTE EN SUS DE LA T2A : ANALYSE DES CONSOMMATIONS 2019 EN RÉGION PACA

Les molécules de la liste en sus, de par leur coût et leur nombre de prescriptions grandissantes sont une dépense importante pour le système de santé français. Pour réduire cette dépense, promouvoir leur bon usage et améliorer la pertinence des soins est l'un des objectifs du Contrat d'Amélioration à la Qualité et à l'Efficience des Soins, passé entre l'ARS, l'assurance maladie et l'établissement de santé. En théorie, leur prescription devrait être régulée par l'autorisation de mise sur le marché qui autorise leur utilisation dans un nombre restreint d'indications mais en réalité, ce n'est pas le cas.

Dans ce travail, nous avons analysé leur consommation dans la région PACA-Corse pour l'année 2019 et les justifications fournies par les ES quand des initiations sont faites en hors-AMM. L'objectif était d'évaluer la pertinence des prescriptions hors-AMM et des méthodes mises en place pour les maîtriser.

Les prescriptions hors-AMM semblent être globalement justifiées et pour les molécules auxquelles nous nous sommes intéressés plus en détail, on note des raisons pertinentes (indications classifiées comme prioritaires par la DGS, recommandées par des sociétés savantes, etc.). Cependant, il faut nuancer, la méthode de recueil est trop incomplète pour qu'une véritable analyse puisse être faite dans le détail.

Las solution qui consisterait à faire diminuer le nombre de prescription hors-AMM en fixant des objectifs chiffrés aux ES ne semble pas être bonne car de nombreuses problématiques découlent du système d'AMM actuel. A l'échelle européenne, une remise en question de la façon dont on octroie les AMM, au niveau national plus de recommandations ou de protocoles, au niveau régional, un meilleur recueil des données et favoriser la qualité des soins, non pas par le contrôle, mais par l'appui et le soutien aux ES seraient des pistes à explorer.

Le hors-AMM ne peut et ne doit pas être vu comme une pratique uniquement délétère dans un monde qui serait tout blanc ou tout noir : AMM ou hors-AMM. Il peut être justifié, et dans ce cas les prescripteurs doivent être accompagnés dans cette démarche. Cependant, la délivrance doit être refusée quand la prescription n'est pas pertinente pour le patient. C'est là le rôle du pharmacien hospitalier.