





Protocole thérapeutique temporaire d’une situation acceptable au

hors AMM

Présenté par Pierre LE QUINIO

MAI 2017

Pour l’obtention de l’UV 4 : Préparation et contrôle

 Dans le cadre du Diplôme d’Etudes Spécialisées de Pharmacie

Lieu de stage :

OMEDIT Grand Est – ARS Grand Est site de Nancy

Tuteur du mémoire :

Dr. Virginie CHOPARD

Pharmacien responsable de l’enseignement :

Dr. Béatrice DEMORE

# ABREVIATIONS

ANCA : anti neutrophil cytoplasmatic antibodies

CHOP : protocole de chimiothérapie associant cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone.

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l’âge

ES : établissement de santé

ESPIC : établissements de santé privé d'intérêt collectif

GHS : Groupe homogène de séjour

GTOH : Groupe de travail Oncologie / Hématologie (ANSM)

Ig IV : Immunoglobulines intravasculaires

LES : Liste en sus

OMEDIT : Observatoire des Médicaments, des dispositifs médicaux et de l’innovation thérapeutique.

PTT : protocole thérapeutique temporaire

RTU : recommandation temporaire utilisation

# REMERCIEMENTS

Je tenais à remercier Virginie Chopard pour ses conseils et sa relecture qui ont permis la réalisation de ce mémoire. Je tenais également à la remercier pour l’ensemble des connaissances qu’elle m’a transmise tout au long de ce semestre, notamment sur le contrat de bon usage, le PMSI, la réglementation des produits de santé, les indicateurs qualités et pour les diverses missions qu’elle m’a confié. C’est d’ailleurs avec joie que je m’apprête à continuer cet enrichissement professionnel au sein de l’OMEDIT de Lorraine pour les six prochains mois.

# TABLE DES MATIERES

[ABREVIATIONS 2](#_Toc482375811)

[REMERCIEMENTS 3](#_Toc482375812)

[TABLE DES MATIERES 4](#_Toc482375813)

[Liste des figures : 5](#_Toc482375814)

[Liste des tableaux : 5](#_Toc482375815)

[CONTEXTE 6](#_Toc482375816)

[MATERIEL ET METHODE 8](#_Toc482375817)

[Méthode 8](#_Toc482375818)

[Matériel 8](#_Toc482375819)

[RESULTATS 9](#_Toc482375820)

[A - Présentation générale 9](#_Toc482375821)

[B - Médicaments hors GHS en oncologie 12](#_Toc482375822)

[Rituximab (en cancérologie) 12](#_Toc482375823)

[Trastuzumab 13](#_Toc482375824)

[Pemetrexed 14](#_Toc482375825)

[C - Médicaments hors GHS en dehors de l’oncologie 15](#_Toc482375826)

[Antifongiques (11% du hors AMM) 15](#_Toc482375827)

[Immunoglobulines (10% du hors AMM) 16](#_Toc482375828)

[Rituximab hors cancérologie (9% du hors AMM) 17](#_Toc482375829)

[Facteurs de coagulation (5% du hors AMM) 18](#_Toc482375830)

[Anti-TNF alpha (2% du hors AMM) 18](#_Toc482375831)

[D - Synthèse des résultats 19](#_Toc482375832)

[DISCUSSION 20](#_Toc482375833)

[CONCLUSION 22](#_Toc482375834)

[BIBLIOGRAPHIE 23](#_Toc482375835)

[ANNEXES 25](#_Toc482375836)

[RESUME 28](#_Toc482375837)

# Liste des figures :

[Figure 1 : Répartition de la file active de patients (N = 14746 patients) par classe thérapeutique de médicaments définie par l’ANSM 11](#_Toc482375838)

[Figure 2 : Répartition des indications hors AMM de la file active de patients (N = 14746 patients) par classe thérapeutique de médicaments définie par l’ANSM 11](#_Toc482375839)

[Figure 3 : Répartition des utilisations hors AMM du rituximab en cancérologie au premier semestre 2016 (N = 321). 13](#_Toc482375840)

[Figure 4 : Répartition des utilisations hors AMM du trastuzumab en cancérologie au premier semestre 2016 (N = 34) 13](#_Toc482375841)

[Figure 5 : Répartition des utilisations hors AMM du pemetrexed en cancérologie au premier semestre 2016 (N = 300) 14](#_Toc482375842)

[Figure 6 : Suivi qualitatif des prescriptions d’antifongiques, en nombre de patients sur l’ensemble du Grand Est au premier semestre 2016 (N = 908). 15](#_Toc482375843)

[Figure 7 : Suivi qualitatif des prescriptions d’ immunoglobulines IV en nombre de patients, sur l’ensemble du Grand Est au premier semestre 2016. 16](#_Toc482375844)

[Figure 8 : Suivi qualitatif des prescriptions de rituximab hors cancérologie, en nombre de patients sur l’ensemble du Grand Est au premier semestre 2016 (N = 327). 17](#_Toc482375845)

[Figure 9 : Suivi qualitatif des prescriptions de facteurs de la coagulation, en nombre de patients sur l’ensemble du Grand Est au premier semestre 2016 (N=2979). 18](#_Toc482375846)

[Figure 10 : Suivi qualitatif des prescriptions d’anti-TNF alpha en nombre de patients, sur l’ensemble du Grand Est au premier semestre 2016. 18](#_Toc482375847)

[Figure 11 : Part des PTT au sein de la file active de patients et répartition des médicaments hors GHS composant cette part. 19](file:///G%3A%5CMEMOIRE%20%20PTT%20relu%20Vch%20new%20discuss.docx#_Toc482375848)

# Liste des tableaux :

[Tableau 1: Répartition de la file active de patients entre le secteur public/ESPIC et le secteur privé 9](#_Toc482375849)

[Tableau 2 : Suivi qualitatif des prescriptions des médicaments hors GHS en fonction de leur classe thérapeutique pour l’ensemble des établissements du Grand Est en nombre de patients. 10](#_Toc482375850)

[Tableau 3 : Analyse du taux de PTT parmi les patients en situation de hors AMM pour les anticancéreux hors GHS 12](#_Toc482375851)

[Tableau 4 : Principales situations hors AMM en dehors des ex- PTT 17](#_Toc482375852)

# CONTEXTE

En France, le contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations (CBU), mis en œuvre depuis 2005 [1], est une démarche contractuelle visant à améliorer le circuit des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux implantables) administrés à l'hôpital, en particulier leurs conditions de prescriptions et de gestion. Il a pour objectifs d'engager et d'accompagner les établissements de santé dans une démarche d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins liés à l'utilisation des produits de santé, notamment ceux facturables en sus des prestations d'hospitalisation, et dans la maîtrise de leurs dépenses. Ce contrat mentionne les objectifs quantitatifs et qualitatifs ainsi que les indicateurs de suivi et de résultats attendus nécessaires à son évaluation périodique par un rapport d’étape annuel. En contrepartie du respect des engagements souscrits par l'établissement de santé dans le cadre du contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, le remboursement intégral de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie est garanti à l'établissement pour les spécialités pharmaceutiques et les produits et prestations mentionnés à l'Article D162-10 modifié par Décret n°2013-870 du 27 septembre 2013 [2].

Ce contrat permet donc de veiller au bon usage et au suivi des médicaments et DMI facturés en sus des GHS. La prescription de ces traitements peut parfois se faire dans un contexte hors AMM, particulièrement en oncologie, domaine dans lequel les indications AMM ne peuvent pas toujours couvrir l’ensemble des besoins thérapeutiques. Dans le cadre du CBU, les établissements de santé ont pour objectif de justifier la prescription hors AMM. Ce suivi est pris en charge par les Observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et de l’innovation thérapeutiques (OMEDIT) [2].

Le contrat de bon usage permettait le remboursement des médicaments hors GHS dans le cadre de situation temporairement acceptables avec les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT). Ces protocoles *« correspondent à des situations hors AMM acceptables, […] le rapport bénéfice/risque de la prescription du produit a été évalué comme étant favorable, sur la base des données disponibles. En vérifiant qu’il n’existe pas d’alternative thérapeutique ayant l’AMM dans cette situation et présentant une balance bénéfice risque de même niveau. Et qu’il n’existe pas de médicament dans le GHS pouvant être prescrit hors AMM dans cette situation »* [3].Ces PTT étaient réalisés par L’AFFSAPS, la HAS pour les dispositifs médicaux et l’INCa pour les médicaments en oncologie [4]. Un PTT se définissait comme une situation temporairement acceptable *« ayant démontré par une preuve scientifique d’efficacité étayée par une ou plusieurs études cliniques de méthodologie rigoureuse, non contradictoires et présentées dans des conditions en permettant la critique méthodologique »* [4]. Ces situations temporaires étaient autorisées pour une durée de 4 ans, une réévaluation sur la base des nouvelles données était ensuite réalisée.

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé introduit la possibilité d’encadrer des utilisations en dehors du cadre de l’AMM par des Recommandations Temporaires d’Utilisation (RTU) pour des médicaments bénéficiant déjà d’une AMM en France [5]. Le décret du 9 mai 2012 [6] permet à l’ANSM d’encadrer les recommandations temporaires d’utilisation (RTU).

L’objectif de ces RTU est d’élargir la notion de situations acceptables hors AMM, à l’ensemble des médicaments, alors que les PTT se limitaient aux médicaments hors GHS. Avant, la mise en place d’une RTU nécessitait un besoin thérapeutique non couvert par une AMM ou une autorisation temporaire d’utilisation (ATU) ainsi qu’un rapport bénéfice/risque favorable au regard des publications scientifiques. Afin de permettre la mise en place d’une RTU pour le bevacizumab dans la DMLA, le décret n°2014 1703 du 30 Décembre 2014 a modifié la notion de besoin thérapeutique non couvert par une AMM *« […] en l'absence d'une spécialité ayant le même principe actif, la même forme pharmaceutique et le même dosage, disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées »* [7]. Il s’agit d’un dispositif d’encadrement temporaire ne pouvant excéder 3 ans.

Le dispositif de RTU a été présenté comme un moyen de remplacer les PTT, en renforçant les modalités d’obtention tout en élargissant leur champ d’application. D’après l’article 9 du décret n°2013-870 du 27/09/2013 du code de la sécurité sociale, les PTT établis pour les spécialités en vigueur à la date de publication de ce texte prennent fin au plus tard le 31 décembre 2015 [2]. Sur 23 PTT expirés en 2015, un seul a été repris en RTU à ce jour.

L’objectif de cette étude est donc dans un premier temps d’évaluer la part des PTT au sein de l’utilisation hors–AMM des médicaments hors GHS et d’analyser ces situations cliniques. Et dans un second temps de comprendre l’état d’avancement de la réévaluation des PTT et des raisons de la faible émergence des RTU.

# MATERIEL ET METHODE

## Méthode

La file active de patients étudiés a été recueillie auprès de l’ensemble des établissements de santé publics, des établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC) et privés du Grand Est (Alsace, Champagne-Ardenne, Lorraine) soumis au contrat de bon usage pour le premier semestre 2016. Ces établissements se sont engagés à fournir un suivi des instaurations de traitement des médicaments hors GHS, afin d’obtenir un remboursement intégral de l’utilisation de ces produits par la sécurité sociale [8]. Il s’agit d’un suivi qualitatif des indications des médicaments hors GHS avec description de l’indication hors AMM pour chaque instauration de traitement. Dans ce cadre, les indications relevant des PTT ont pu être identifiés.

L’ensemble des résultats sont exprimés en nombre de patients traités.

Le principal critère évalué est le suivi qualitatif des prescriptions des médicaments hors GHS afin d’identifier le taux de patients traités dans le cadre d’une AMM, d’une RTU ou une situation de hors AMM. Au sein de cette classification, les PTT ont été identifiés pour évaluer leur impact dans la part de hors AMM.

Les médicaments hors GHS ont été répartis en classe thérapeutique définies par l’ANSM [3] tel que les anticancéreux, les anti-TNF alpha, les antifongiques, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines. Une distinction des indications en oncologie et hors oncologie a été réalisée pour le rituximab. Ceci afin d’analyser les prescriptions pour des indications hors cancérologie, du fait d’un nombre important de patients représentés. Enfin une dernière classe nommée « autres médicaments hors GHS » a regroupé l’ensemble des produits de santé ne s’apparentant pas aux classes précédemment citées. Il s’agit de produits pour la sclérose en plaque, la polyarthrite rhumatoïde, pour l'hypertension artérielle pulmonaire ou pour les déficits enzymatiques. La liste de ces produits de santé est donnée en annexe 1**.**

## Matériel

Le recueil de données a été effectué à partir d’un tableau de Suivi (cf annexe 2). Cet outil de recueil a été élaboré et partagé par l’OMEDIT Haute Normandie [9]. Il est utilisé par de nombreuses régions. Pour chaque spécialité, les informations recueillies sont le nombre de patients traités dans le cadre de l’AMM, dans le cadre d’une RTU ou en situation de hors AMM. Cela conduit à une synthèse automatisée par classe thérapeutique. Pour les indications hors AMM, les situations cliniques doivent être détaillées (cf Annexe 3). Concernant l’oncologie, il est demandé de préciser la localisation de la tumeur, les molécules anticancéreuses, le stade de la maladie ainsi que la ligne de traitement. Dans tous les cas de hors AMM, le praticien doit justifier sa prescription par une référence bibliographique pertinente, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

En cas d’association de plusieurs molécules hors GHS, la situation clinique ne sera détaillée qu’une seule fois.

# RESULTATS

Les résultats sont organisés en 4 parties. Tout d’abord une présentation générale reprend l’ensemble des données recueillies. La seconde et la troisième partie s’intéressent aux classes thérapeutiques utilisées en oncologie et en hors-oncologie. On traitera donc dans cette troisième partie des anti-TNF-alpha, des antifongiques, des facteurs de coagulation, des immunoglobulines et du rituximab pour des utilisations en dehors de la cancérologie. La dernière partie est une synthèse des résultats concernant l’usage des PTT.

## A - Présentation générale

Les données correspondent aux déclarations d’utilisation des médicaments hors GHS pour 74 établissements de santé (ES), dont 65% d’établissements publics ou ESPIC et 35% de privés. Si l’on observe l’ensemble de la file active de patients étudiée, 83% des patients ont été traités par un médicament hors GHS instauré dans un établissement public / ESPIC. La provenance des patients est répartie entre les 3 ex-régions, à hauteur de 39% pour la Lorraine, 29% pour la Champagne-Ardenne et 33% pour l’Alsace.

Tableau 1: Répartition de la file active de patients entre le secteur public/ESPIC et le secteur privé

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Type ES | Nombre établissement de santé | Nombre de patients |
| Lorraine | Champagne-Ardenne | Alsace | total | Lorraine | Champagne-Ardenne | Alsace | total |
| Public / ESPIC | 22 | 12 | 14 | 48 (65%) | 4602 (81%) | 3026(72%) | 4539(94%) | 12167(83%) |
| Privé | 10 | 8 | 8 | 26 (35%) | 1092 (19%) | 1206(28%) | 281(6%) | 2579(17%) |
| TOTAL | 32 | 20 | 22 | 74 | 5694(39%) | 4232(29%) | 4820(33%) | 14746 |

En regroupant les données de l’ensemble des établissements de la région Grand Est, on obtient une file active de 14 746 patients pour lesquels un traitement par un médicament de la LES a été instauré au premier semestre 2016. Le taux d’utilisations hors AMM est de 15,4%. Les antifongiques, les anticancéreux, les immunoglobulines et le rituximab hors cancérologie sont les médicaments avec un taux de hors AMM importants. Par conséquent, l’analyse porte principalement sur ces classes. On observe tout de même que les autres médicaments de la LES dont les anti-TNF alpha, les facteurs de la coagulation présentent un taux de d’usage hors AMM inférieur à 5%.

Tableau 2 : Suivi qualitatif des prescriptions des médicaments hors GHS en fonction de leur classe thérapeutique pour l’ensemble des établissements du Grand Est en nombre de patients.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **AMM** | **RTU** | **Hors AMM et Hors RTU et PTT** | **N total** |
| **Classes ANSM** | **n1** | **%** | **n2** | **%** | **n3** | **%** |  |
| **Anticancéreux** | 5283 | 78,9% | 12,00 | 0,2% | 1403 | **20,9%** | 6698 |
| **Anti-TNF alpha** | 1589 | 97,5% | 6 | 0,4% | 35 | 2,1% | 1630 |
| **Antifongiques** | 657 | 72,4% | 0 | 0,0% | 251 | **27,6%** | 908 |
| **Facteurs de la coagulation** | 2854 | 95,8% | 0 | 0,0% | 125 | 4,2% | 2979 |
| **Immunoglobulines** | 1075 | 82,9% | 0 | 0,0% | 221 | **17,1%** | 1296 |
| **Rituximab Hors cancérologie** | 112 | 34,3% | 0 | 0,0% | 215 | **65,7%** | 327 |
| **Autres** | 873 | 96,1% | 7 | 0,8% | 28 | 3,1% | 908 |
| **TOTAL** | **12443** | **84,4%** | **25** | **0,2%** | **2278** | **15,4%** | **14746** |

La figure 1 montre les 3 principales classes thérapeutiques utilisées : les anticancéreux (46%), les facteurs de la coagulation (20%) et les anti-TNF alpha (11%). La figure 2 nous indique la répartition de l’usage hors AMM des médicaments de la LES.

On retrouve une part importante de l’usage en hors AMM parmi les anticancéreux (62%). Mais il est surtout intéressant de voir qu’une utilisation prépondérante n’est pas corrélée avec un usage hors AMM. Les facteurs de la coagulation et les anti-TNF alpha ne représentent que 5% et 2% du hors AMM, alors que les antifongiques sont à 11%. Le rituximab dans un usage en dehors de la cancérologie atteint 9%, alors qu’il ne représente que 2% de la file active de patients.

Figure 1 : Répartition de la file active de patients (N = 14746 patients) par classe thérapeutique de médicaments définie par l’ANSM

Figure 2 : Répartition des indications hors AMM de la file active de patients (N = 14746 patients) par classe thérapeutique de médicaments définie par l’ANSM

## B - Médicaments hors GHS en oncologie

Les anticancéreux représentent la part la plus importante de la file active, 46% des patients sont traités par un anticancéreux. Parmi les anticancéreux les plus utilisés, on retrouve le bevacizumab (21,3% des patients sous anticancéreux) le rituximab (14%), le pemetrexed (11,7%), le trastuzumab (7,8%) et le cetuximab (5,4%).

Parmi les anticancéreux, seules 4 molécules présentaient des protocoles thérapeutiques temporaires, le rituximab, le pemetrexed, le trastuzumab et le busulfan.

Tableau 3 : Analyse du taux de PTT parmi les patients en situation de hors AMM pour les anticancéreux hors GHS

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Molécule | PTT | N tot hors AMM  | % PTT / hors AMM |
| rituximab | 71 | 321 | 22,1% |
| pemetrexed | 47 | 301 | 15,6% |
| busulfan  | 40 | 40 | 100,0% |
| trastuzumab | 7 | 34 | 20,6% |

La non réévaluation du PTT « Traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie » pour le busulfan, conduit à un usage complétement hors AMM. En effet, cette indication n’ayant pas été reconduite en RTU, elle est donc désormais considérée comme hors AMM.

### **Rituximab (en cancérologie)**

Le rituximab possède une AMM :

* pour le lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grande cellules B, CD 20+ en association au protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, Vincristine et Prednisone).
* pour les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) ;
* pour un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités ;
* pour un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction ;

La figure 3 reprend les différentes utilisations hors AMM de cette molécule. Elle est utilisée majoritairement dans le lymphome du manteau (19% du hors AMM), le lymphome diffus mais avec une autre association que CHOP (14%), le lymphome de la zone marginale ou de Malt (10%).

On observe que 71 patients sont traités dans le cadre du PTT : « Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2ème ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP ». Cela représente 22% de l’utilisation hors AMM de cette molécule au premier semestre 2016.

Figure 3 : Répartition des utilisations hors AMM du rituximab en cancérologie au premier semestre 2016 (N = 321).

### Trastuzumab

Le trastuzumab présentait deux protocoles thérapeutiques temporaires :

* Le premier (PTT 1) : Cancers du sein métastatique HER 2+, en association avec capécitabine après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes.
* Le second (PTT 2) : Cancers du sein métastatique HER 2+, en association avec le paclitaxel hebdomadaire chez des patients non prétraités par l'association trastuzumab-paclitaxel.

La figue 4 nous montre que 21% des utilisations hors AMM sont attribuables à la poursuite de l’utilisation des protocoles thérapeutiques temporaires.

Pour les adénocarcinomes gastriques, l’usage hors AMM est dû à une association au FOLFOX en remplacement de la bithérapie cisplatine et 5-FU.

Pour les cancers du sein traités par trastuzumab en première ligne, on retrouve des associations au pertuzumab ainsi qu’au paclitaxel ou à la vinorelbine. Pour les traitements de 3ème ligne ou plus, l’usage hors AMM est dû à différentes associations comprenant le pertuzumab, l’eribuline et la vinorelbine.

Figure 4 : Répartition des utilisations hors AMM du trastuzumab en cancérologie au premier semestre 2016 (N = 34)

### Pemetrexed

La part du hors AMM pour le pemetrexed est dominée par l’utilisation dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en association au carboplatine en première ligne (56 ,7% du hors AMM).

L’utilisation des PTT représente 15,7% :

* le mésothéliome pleural malin non résécable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association au carboplatine en cas de contre-indication documentée à la cisplatine.
* le mésothéliome péritonéal (maladie orpheline).

On dénombre seulement un cas de mésothéliome péritonéal contre 46 cas de mésothéliome pleural.

Figure 5 : Répartition des utilisations hors AMM du pemetrexed en cancérologie au premier semestre 2016 (N = 300)

## C - Médicaments hors GHS en dehors de l’oncologie

Nous étudierons dans cette partie le suivi qualitatif des prescriptions des classes thérapeutiques présentant des PTT. Nous commencerons par la classe rapportant la plus importante part du hors AMM, les antifongiques pour finir par les anti-TNF alpha seulement 2% du hors AMM.

### Antifongiques (11% du hors AMM)

Les antifongiques étudiés sont l’amphotéricine B liposomale (AMBISOME), la mycafungine, la capsofungine et le voriconazole injectable. Ces antifongiques ne représentent que 6% des instaurations de médicaments hors GHS au premier semestre 2016. Mais ils sont prescrits chez 11% des patients en situations de hors AMM pour l’ensemble de la file active de l’étude (2ème classe thérapeutique, derrière les anticancéreux).

Au sein de la classe thérapeutique, les indications hors AMM représentent 27,6% des instaurations de traitements, dont 16,3% sont dus aux PTT.

On dénombre 148 patients traités dans le cadre d’un PTT, dont principalement 4 PTT :

* 116 cas pour la capsofugine et 5 cas pour l’amphotericine B pour le « Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux ayant un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par Candida sp. résistant au fluconazole et des facteurs de risque de candidose invasive ».
* 5 cas pour le voriconazole injectable en « Prophylaxie secondaire des infections fongiques chez les patients d’hématologie lourde (chimiothérapie d’induction ou de ré-induction de leucémie aiguë, greffe de moelle ou de cellules souches). »
* 5 cas pour l’amphotericine B pour « Infection fongique invasive en cas d’insuffisance rénale ou d’association avec un traitement néphrotoxique chez le neutropénique ou l’allogreffé, lorsque les antifongiques azolés ne sont pas utilisables »

Figure 6 : Suivi qualitatif des prescriptions d’antifongiques, en nombre de patients sur l’ensemble du Grand Est au premier semestre 2016 (N = 908).

### Immunoglobulines (10% du hors AMM)

Le recueil de données a porté sur les immunoglobulines IV (ATC J06BA02) qui sont CLAIRYG, PRIVIGEN, OCTAGAM, TEGELINE, GAMMAGARD, KIOVIG et FLEBOGAMMADIF et les immunoglobulines SC / IM (ATC J06BA01) que sont GAMMANORM et HIZENTRA. On observe des utilisations hors AMM pour 17,1% des patients (n=1296).

En 2011, seules les immunoglobulines IV (Ig IV) étaient concernées par les PTT. Au total, 16 PTT se sont donc terminés fin 2015. Au premier semestre 2016, nous avons recueilli 91 patients sous Ig IV traités dans le cadre d’un traitement par PTT, soit 41,7% des patients en situations de hors AMM sous Ig IV. Les Ig IV utilisées sont CLAIRYG, PRIVIGEN, OCTAGAM et TEGELINE, les résultats sont présentés avec la figure 7.

Figure 7 : Suivi qualitatif des prescriptions d’ immunoglobulines IV en nombre de patients, sur l’ensemble du Grand Est au premier semestre 2016.

Le principal PTT retrouvé avec 46 cas, est la « myasthénie aiguë dans les phases de poussées ».

Parmi les 58,3% restants des situations hors AMM et hors-PTT, il ressort comme principales utilisations, les encéphalites dysimmunitaires (n=24), les neuropathies - syndrome Gougerot (n =20) ainsi que les neuropathies dysimmunitaires (n=19).

### Rituximab hors cancérologie (9% du hors AMM)

Le rituximab pour les indications hors cancérologie représente une part du hors AMM de 9% pour une part de seulement 2% des patients (327 patients). Une analyse ciblée lui a donc été consacrée.

Figure 8 : Suivi qualitatif des prescriptions de rituximab hors cancérologie, en nombre de patients sur l’ensemble du Grand Est au premier semestre 2016 (N = 327).

Au total, 65,7% des patients sont traités par rituximab dans des situations hors AMM. Parmi celles-ci, la part des PTT représente la moitié des situations.

Les PTT ont donc doublé la part du hors AMM du rituximab au premier semestre 2016 avec en particulier le traitement du pemphigus cortico-résistant (n= 30 patients), du purpura thrombopénique idiopathique (n= 24) et de la vascularite à ANCA (n= 21).

Tableau 4 : Principales situations hors AMM en dehors des ex- PTT

|  |  |
| --- | --- |
| Situations cliniques hors AMM | Nombre de patients |
| En cas de greffe d'organe : traitement préventif et curatif du rejet de greffe  | 27 |
| Glomérulonéphrite et GEM | 15 |
| Syndrome néphrotique | 7 |
| Lupus | 6 |
| Syndrome de Gougerot-Sjögren | 4 |

### Facteurs de coagulation (5% du hors AMM)

Les patients traités par facteurs de la coagulation représentent 20% de la file active. Seulement 4% des patients sont en situation hors AMM au sein de cette classe thérapeutique. Tout comme avec les anti-TNF alpha, la part des PTT au sein du hors AMM est minime. On dénombre seulement 4 patients traités dans le cadre d’un PTT avec 3 patients sous NOVOSEVEN pour « un syndrome hémorragique en chirurgie cardiaque, en dernier recours au bloc opératoire ou en réanimation » et un patient sous OCTANATE avec une Induction d’un état de tolérance immune.

Figure 9 : Suivi qualitatif des prescriptions de facteurs de la coagulation, en nombre de patients sur l’ensemble du Grand Est au premier semestre 2016 (N=2979).

### Anti-TNF alpha (2% du hors AMM)

La part de patients traité par cette classe thérapeutique est de 11%. Il s’agit d’infliximab avec ses biosimilaires, d’adalimumab, decertolizumab, d’étanercept et de golimumab.

Les résultats montrent un taux de prescription dans le cadre de l’AMM important. Seulement 2,1% des 1 630 patients sous anti-TNF alpha présentent une utilisation hors AMM. Parmi ces patients, on dénombre seulement 5 patients sous infliximab qui sont traités dans le cadre de PTT. Les principales indications hors AMM retrouvées sont la maladie de Verneuil (12 cas) et la sarcoïdose (5 cas). Le profil des cas restants est très varié.

Figure 10 : Suivi qualitatif des prescriptions d’anti-TNF alpha en nombre de patients, sur l’ensemble du Grand Est au premier semestre 2016.

## D - Synthèse des résultats

Figure  : Part des PTT au sein de la file active de patients et répartition des médicaments hors GHS composant cette part.

Les patients traités dans le cadre d’un PTT représentent 3,5% de la file active (519 patients). Parmi ces situations, les classes thérapeutiques les plus représentées sont les anticancéreux (31,8%), les antifongiques (28,5%) et le rituximab pour un usage hors cancérologie (20,4%).

# DISCUSSION

Aux 11,9% des patients traités par un médicament hors GHS en situation hors AMM, il faut désormais ajouter la part des patients traités dans le cadre d’un PTT, soit 519 patients (3,5%) traités en situation de hors AMM. L’utilisation des médicaments hors GHS en situation hors AMM est donc majorée. Cela concerne désormais 15,4% des patients du Grand Est. Parmi ces PTT, deux classes thérapeutiques sont principalement concernées les antifongiques pour 28,5% des patients (principalement la capsofungine), et les anticancéreux pour 31,8% des patients (avec le rituximab, le pemetrexed, le busulfan et le trastuzumab).

La part du hors AMM passerait de 15,4% à 12,9% pour l’ensemble de la file active si la démarche de mise en place de RTU s’étendait aux 7 indications suivantes :

* le pemphigus cortico-résistant, la vascularite à ANCA et le lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2ème ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP pour le rituximab (122 patients),
* le « traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux ayant un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par Candida sp. résistant au fluconazole et ayant des facteurs de risque de candidose invasive » pour la capsofungine (116 patients),
* la myasthénie aiguë dans les phases de poussées pour les immunoglobulines IV (46 patients),
* le mésothéliome pleural pour le pemetrexed (47 patients),
* le traitement préalable à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques en association à une chimiothérapie et/ou radiothérapie du busulfan (40 patients).

Il faudrait évidemment évaluer l’intérêt d’une RTU pour chacune de ces indications, par un rapport bénéfice / risque car cette analyse ne tient pas compte d’alternatives thérapeutiques pour le patient. Mais au vu de l’utilisation de ces PTT, on peut supposer que les praticiens n’ont pas réellement d’alternatives.

La réglementation n’a pas tenu compte du délai qu’il fallait à l’ANSM pour réévaluer l’ensemble des PTT, ils n’ont donc pas tous été réévalués. Lors du Comité d’interface ANSM/organisations professionnelles représentatives des industries du Médicaments du 11 juillet 2016, les industriels ont interrogé l’Agence afin de savoir si, à la suite de ces PTT, seront prévues des RTU de façon systématique *« la directrice des affaires juridiques et réglementaires et le directeur général de l’ANSM ont précisé que tous les anciens PTT ne donneront pas lieu à des RTU, que le processus ne sera pas systématique dans la mesure où la réglementation n’est pas la même. Le directeur des affaires scientifiques du LEEM a demandé si l’Agence pourrait informer les industriels sur les RTU qui sont en cours d’élaboration et dans quel calendrier ces RTU pourraient être finalisées. En retour, le directeur général a indiqué que l’élaboration d’une RTU est souvent très complexe, qu’il n’y avait donc pas de calendrier pré établi qui pourrait être communiqué. La question de l’information des professionnels de santé et de la prise en charge a également été soulevée ; l’Agence a invité le LEEM à contacter le ministère de la santé, en particulier la DSS et la DGOS sur ces points » [10].* Cet échange nous informe de la difficulté du remplacement des PTT par des RTU, du fait des modalités de mises en place plus complexes de la RTU. *« En effet, la recommandation temporaire d'utilisation prévoit notamment les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de la spécialité, formalisées dans un protocole de suivi des patients, ainsi que la périodicité et les modalités de l'envoi à l'agence des rapports de synthèse de ces données. Lorsque l'utilisation de la spécialité concerne le traitement d'une maladie rare pour laquelle existe un centre de référence, la recommandation peut autoriser le laboratoire à lui confier en tout ou partie le suivi des patients » [5].* La notion de suivi des patients par le laboratoire n’existait pas avec les PTT.

L’ensemble des réévaluations n’ayant pas été réalisées, il est donc difficile de savoir si l’on peut considérer le protocole comme acceptable en attente d’une réévaluation ou réellement non acceptable du fait d’une balance bénéfice / risque défavorable. S’il n’est pas possible de réévaluer l’ensemble des PTT en RTU, il faudrait au moins identifier ceux qui sont désormais considérés comme réellement non acceptable pour éclairer le praticien.

La démarche de réévaluation des PTT se poursuit. Des réunions du groupe de travail hématologie / oncologie (GTOH) de l’ANSM ont eu lieu en septembre et novembre 2016 [11][12], afin d’examiner la mise en place d’une RTU pour rituximab dans le purpura thrombopénique idiopathique. Malgré le problème de positionnement de ce traitement par rapport à la splénectomie, le GTOH a donné un avis favorable pour cette RTU. *« La Commission, après en avoir délibéré, s’est exprimée à l’unanimité pour l’utilisation de la spécialité MabThera® (rituximab), 10mg/ml solution à diluer pour perfusion, dans le cadre d’une RTU dans le traitement des patients adultes et enfants atteints de Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). La Commission recommande de privilégier le schéma posologique le moins contraignant pour les patients et de mentionner que le produit ne doit pas être administré par voie sous-cutanée*» [12]. D’après les résultats de l’étude, 24 patients sont traités pour un PTI, ce qui représente 23% des patients sous PTT pour le rituximab hors cancérologie. La mise en place prochaine de cette RTU permettra donc de réduire la part de patients traités par le rituximab (hors cancérologie) en situation de hors AMM de 12%.

Un allégement des modalités de mise en place de la RTU a également été réalisé avec la suppression de la convention qui devait, à l’origine, être signée entre le laboratoire et l’ANSM. Cette convention posait les modalités de suivi des patients et pouvait, en cas de désaccord avec le laboratoire, être imposée par l’agence [13]. Le décret n° 2014-1703 du 30 décembre 2014 modifie les règles relatives à l'élaboration de recommandations temporaires [6]**.** Dans le dernier alinéa de l'article R. 5121-76-6, les mots : « la convention signée » sont remplacés par les mots : « le projet de protocole accompagné de ses observations » et les mots : « ainsi que, en tant que de besoin, la convention » sont remplacés par les mots : « assortie du protocole de suivi des patients ». On parle désormais de projet de protocole plutôt que de convention ce qui laisse entendre une contrainte moins importante pour les laboratoires. Ceci permettra peut-être de favoriser la mise en place des RTU.

Limites de l’étude :

Un suivi des initiations de traitement hors AMM et hors-PTT est réalisé chaque année via les fiches de recueil papier mises à disposition des établissements (ou via un fichier Excel) et transmises à l’OMEDIT au fil de l’eau ou semestriellement avec le rapport d’étape annuel des Contrats de Bon usage. Il s’agit d’un recueil déclaratif, qui n’est peut-être pas exhaustif. De plus, l’outil n’est pas automatisé car les logiciels métiers sont différents. Cela entraine une ressaisie complexe pour le pharmacien. La déclaration des PTT est facilitée du fait que les situations cliniques sont clairement énoncées. Mais l’analyse des autres situations cliniques hors AMM est plus complexe. En effet, l’hétérogénéité des déclarations de par leur nombre et de par l’absence de libellé standardisé des indications, engendre un biais d’interprétation. Il était demandé aux établissements de santé de ne déclarer que les instaurations de traitement sur la période étudiée, c’est un paramètre de confusion qu’il faut également prendre en compte.

Une analyse de la cohérence des données transmises entre le nombre de patients déclarés en situation de hors AMM et le nombre de situations cliniques détaillées a été réalisée pour chaque établissement. Cette analyse a permis d’identifier des erreurs et de renforcer la fiabilité des données transmises. Ceci a abouti à un taux de complétude de 98% des situations cliniques hors AMM qui ont été détaillées.

# CONCLUSION

Les protocoles thérapeutiques temporaires encadraient des situations temporairement acceptables afin de sécuriser la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient dans certaines situations hors AMM où la balance bénéfice / risque était jugée favorable par un groupe d’experts. Du fait de leur expiration fin 2015, ils devaient être réévalués afin de décider de leur poursuite en RTU par l’ANSM. Il s’avère que sur 23 PTT, un seul a été repris en RTU à ce jour, les autres PTT étant désormais considérés comme du hors AMM. Le rituximab dans le cadre du traitement du purpura thrombopénique idiopathique (ancien PTT) devrait obtenir une RTU prochainement. La réévaluation des autres PTT en RTU est toujours en cours, de ce fait la balance bénéfice / risque n’a pas encore été évaluée dans ces indications.

Il est possible d’avancer certaines pistes concernant les causes de la faible réévaluation des PTT. Il semble y avoir une démarche de l’agence nationale à limiter le nombre de RTU pour ne pas favoriser le développement d’autorisations temporaires. Il faut également considérer que le mode d’obtention des RTU est plus complexe, du fait d’un projet de protocole de suivi des patients demandé aux laboratoires. De plus, la réglementation n’est pas la même entre PTT et RTU. Ces éléments limitent le déploiement de RTU et l’agence a confirmé que les PTT ne seront pas systématiquement remplacés par des RTU.

Les habitudes de prescriptions des praticiens associés à ce récent changement engendrent une utilisation toujours importante des PTT. La conséquence est une majoration de l’usage de ces médicaments hors du cadre de l’AMM. Cette étude a permis de cibler les 7 principaux PTT qui représentent 16,3% des situations hors AMM. Statuer sur ces PTT permettrait de réduire significativement l’usage hors AMM de ces médicaments hors GHS. Si toutefois il n’était pas possible de mettre en place des RTU, il pourrait être mis en place une diffusion de l’information de réévaluation défavorable ou la mise à jour de tableaux reprenant les situations non acceptables pour le patient.

Les modalités de remboursement des produits de la liste en sus ont été modifiées par un décret de mars 2016 [14]. Quatre critères d’inscription sur la liste en sus ont été définis. Le produit doit être majoritairement utilisé à l’hôpital. Il doit présenter un service médical rendu (SMR) important, apporter une amélioration du service médical rendu (ASMR) majeur, important ou modéré et dépasser de 30% du montant du tarif de séjour concerné. Le remboursement en sus du GHS se limite désormais à une indication spécifique. On peut s’interroger de l’évolution du remboursement des PTT, du fait de leur situation hors AMM, dans le contexte actuel de gestion de la liste en sus par indication.

# BIBLIOGRAPHIE

[1] Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l’article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets). 2005-1023 août, 2005 | Legifrance [Internet]. [cité 19 Avril 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000631121&categorieLien=id>

[2] Décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l’article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2013-870 sept 27, 2013 | Legifrance [Internet]. [cité 19 Avril 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027996735&categorieLien=id#JORFARTI000027996766>

[3] ANSM, RBU medicaments hors ghs bilan juillet 2012 [Internet]. [cité 25 Mars 2017]. Disponible sur: <http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/rbu_medicaments_hors_ghs___bilan_juillet_2012.pdf>

[4] AFSSAPS/HAS/INCa, méthodologie générale d’élaboration des protocoles thérapeutiques hors GHS. Janvier 2007. [Internet]. [cité 19 Avril 2017]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/methodologie_generale_delaboration_des_protocoles_therapeutiques__hors-ghs_.pdf>

[5] Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé| Legifrance [Internet]. [cité 19 Avril 2017]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id

[6] Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d’utilisation des spécialités pharmaceutiques | Legifrance [Internet]. [cité 19 Avril 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/5/9/ETSP1222913D/jo/texte>

[7] Décret n° 2014-1703 du 30 décembre 2014 modifiant les règles relatives à l’élaboration de recommandations temporaires d’utilisation établies en application du I de l’article L. 5121-12-1 du code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 18 Mars 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2014/12/30/AFSP1424775D/jo/texte>]

[8] Instruction DGOS/PF2/DSS no 2014-243 du 31 juillet 2014 relative aux indicateurs précisés dans l’arrêté du 18 novembre 2013 fixant le modèle de rapport d’étape annuel servant de base à l’évaluation du contrat de bon. [Internet]. [cité 01 Mai 2017]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2014/14-09/ste_20140009_0000_0033.pdf>

[9] Omedit Haute Normandie, « suivi complet du hors GHS hors AMM » Contrat de Bon Usage 2014-2018 [Internet]. [cité 25 Mars 2017]. Disponible sur: <http://www.omedit-hautenormandie.fr/contrat_de_bon_usage_2014_2018_1571.htm>

[10] ANSM. Comité d’interface ANSM / organisations professionnelles représentatives des industries du Médicaments–2016-02 Séance du 11 juillet 2016 [Internet]. Report No.: CI MED 2016-02.

[11] ANSM, Groupe de travail Oncologie/Hématologie. Septembre 2016. [Internet]. [cité 25 Mars 2017]. Disponiblesur:<http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/af3fca4be6a8b6a8e124c64d69634f15.pdf>

[12] ANSM. Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N° 5 [Internet]. Report No.: Compte-rendu de la séance du 17 novembre 2016.

[13] ANSM. Recommandations Temporaires d’Utilisation (RTU). Principes et éléments d’information sur les modalités d’élaboration et de mise en œuvre par l’ANSM. Octobre 2012. [Internet].

[14] Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d’inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l’article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2016-349 mars 24, 2016.

# ANNEXES

**Annexe 1**

Liste des médicaments de la liste en sus classés dans la catégorie facteurs de coagulation :

|  |
| --- |
| ACLOTINE  |
| ADVATE |
| BENEFIX |
| BERINERT |
| BETAFACT |
| CLOTTAFACT |
| CONFIDEX |
| FACTANE |
| FEIBA  |
| FIBROGAMMIN |
| HELIXATE NEXGEN  |
| KANOKAD |
| KOGENATE |
| MONONINE |
| NOVOEIGHT |
| NOVOSEVEN |
| OCTAFIX |
| OCTANATE |
| OCTAPLEX |
| REFACTO AF |
| VONCENTO |
| WILFACTIN |
| WILSTART |

Liste des médicaments de la liste en sus classés

dans la catégorie « autres » :

|  |
| --- |
| ALDURAZYME |
| AMMONAPS |
| CARBAGLU |
| CARDIOXANE |
| CEREZYME |
| CINRYZE |
| CYRDANAX |
| DIFFICLIR |
| ELAPRASE |
| FABRAZYME |
| FIRAZYR |
| HEXVIX |
| INDUCTOS |
| INSUMAN IMPLANTABLE |
| MOZOBIL |
| MYOZYME |
| NAGLAZYME |
| NORMOSANG |
| ORENCIA |
| REMODULIN |
| REPLAGAL |
| ROACTEMRA |
| SOLIRIS |
| STELARA |
| THYROGEN |
| TYSABRI |
| VELETRI |
| VENTAVIS |
| VIMIZIM |
| VPRIV |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  Annexe 2 |   |  |   | **n1** | % | **n2** | **%** | **n3** | **%** |   |
| **Code ATC** | **Spécialité** | **DCI** | **CLASSE ANSM** | **AMM** | **AMM** | **RTU**  | **RTU**  | **Hors AMM et Hors RTU et PTT** | **Hors AMM et Hors RTU et PTT** | **N total** |
| L04AB01 | ENBREL | Etanercept | ANTI-TNF ALPHA |   |   |   |   |   |   |   |
| L04AB04 | HUMIRA | Adalimumab | ANTI-TNF ALPHA |   |   |   |   |   |   |   |
| L04AB02 | INFLECTRA | Infliximab | ANTI-TNF ALPHA |   |   |   |   |   |   |   |
| L04AB02 | REMICADE | Infliximab | ANTI-TNF ALPHA |   |   |   |   |   |   |   |
| L01BA04 | ALIMTA | Pemetrexed | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01AB01 | BUSILVEX | Busulfan | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01XC02 | MABTHERA CANCEROLOGIE | Rituximab CANCEROLOGIE | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01XX32 | VELCADE | Bortezomib | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01XC12 | ADCETRIS | Brentuximab vedotin | ANTICANCEREUX |  |   |  |   |  |   |   |
| L01XC07 | AVASTIN | Bévacizumab | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01DB01 | CAELYX  | Doxorubicine | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01BC01 | DEPOCYTE | Cytarabine | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01XC06 | ERBITUX | Cetuximab | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01BB06 | EVOLTRA  | Clofarabine | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01XC15 | GAZYVARO | Obinutuzumab | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01AA09 | LEVACT | Bendamustine | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01XC02 | MABTHERA **SC 1400 mg/11,7 mL** CANCEROLOGIE | Rituximab CANCEROLOGIE | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01XC08 | VECTIBIX | Panitumumab | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01BC07 | VIDAZA | Azacitidine | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| L01DB06 | ZAVEDOS **inj** | Idarabucine | ANTICANCEREUX |   |   |  |   |  |   |   |
| J02AA01 | AMBISOME | Amphotericine B | ANTIFONGIQUES |   |   |   |   |   |   |   |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Code ATC**Annexe 3 | **Spécialité** | **DCI** | **Justification (RTU, Hors AMM et Hors RTU et PTT)** | **Localisation du cancer** | **Situation clinique HR (à décrire précisément si non listées)** | **Protocole ou molécules associées** | **Type de traitement (dans le cadre d'une tumeur solide)** | **Ligne de traitement** | **Nombre de patients** |
| L01XC12 | ADCETRIS | Brentuximab vedotin | **Hors AMM et Hors PTT/RTU** |   |   |   |   |   |   |
| L01BA04 | ALIMTA | Pemetrexed | **PTT** | Cancérologie digestive | Mésothéliome péritonéal, maladie orpheline. |   |   |   |   |
| L01BA04 | ALIMTA | Pemetrexed | **PTT** | Cancer bronchique | Mésothéliome pleural malin non résécable chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure, en association à carboplatine en cas de contre-indication documentée à cisplatine. |   |   |   |   |
| L01BA04 | ALIMTA | Pemetrexed | **Hors AMM et Hors PTT/RTU** |   |   |   |   |   |   |
| L01BA04 | ALIMTA | Pemetrexed | **Hors AMM et Hors PTT/RTU** |   |   |   |   |   |   |
| L01XC10 | ARZERRA | Ofatumumab | Hors AMM et Hors PTT/RTU |   |   |   |   |   |   |
| L01BB07 | ATRIANCE | Nelarabine | **Hors AMM et Hors PTT/RTU** |   |   |   |   |   |   |
| L01BB07 | ATRIANCE | Nelarabine | **Hors AMM et Hors PTT/RTU** |   |   |   |   |   |   |

**RESUME**

**Protocole thérapeutique temporaire d’une situation acceptable au hors AMM**

Les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), situations jugées temporairement acceptables, étaient élaborés à partir d’une analyse critique de la littérature scientifique et l’avis d’experts [1]. La finalité de ce dispositif était de favoriser le bon usage des médicaments coûteux en garantissant le bien fondé des prescriptions et de garantir une accessibilité au traitement pour tout patient.

En 2012, l’ANSM met en place les recommandations temporaires d’utilisations (RTU) visant à remplacer les PTT[2]. Les derniers PTT ont expiré fin 2015 sans reprise de ces indications en RTU, entrainant une répercussion sur le taux de hors AMM.

L’objectif est d’évaluer la part des PTT au sein de l’utilisation hors AMM des médicaments hors GHS et d’analyser ces situations cliniques.

Les données ont été recueillies auprès de tous les établissements de santé publics ou privés de 3 ex-régions soumis au contrat de bon usage pour le premier semestre 2016. Il s’agit d’un suivi qualitatif des indications des médicaments hors GHS avec description de l’indication hors AMM pour chaque instauration de traitement afin d’identifier les PTT.

Parmi les 14 746 instaurations de traitement par un médicament hors GHS déclarées, on dénombre 2278 situations hors AMM soit 15,4%. Les PTT représentent 22,7% de ces situations hors AMM soit 519 instaurations de traitement pour 11 molécules différentes. Les classes thérapeutiques les plus concernées sont les antifongiques où 60% des situations hors AMM sont représentées par des PTT, les immunoglobulines (44%) et les anticancéreux (12%). Les indications prépondérantes sont le traitement préemptif des candidoses invasives résistantes par capsofungine (116 patients); le lymphome non hodgkinien diffus à cellules B CD20+ en 2ème ligne traité par rituximab (71 patients) ; la myasthénie aiguë traitée par immunoglobulines intraveineuses (46 patients) et le mésothéliome pleural traité par pemetrexed et carboplatine en 1ère ligne (46 patients).

Sur 23 PTT expirés en 2015, un seul a été repris en RTU à ce jour. Les habitudes de prescriptions des praticiens associés à ce récent changement engendrent une utilisation toujours importante des PTT. La conséquence est une majoration de l’usage de ces médicaments hors du cadre de l’AMM. On peut s’interroger de l’évolution du remboursement des PTT dans le contexte actuel de gestion de la liste en sus par indication.

Auteurs :

Le Quinio P. interne en pharmacie, Agence régionale de santé Grand Est – Omedit - site Nancy

Chopard V. pharmacien, Agence régionale de santé Grand Est – Omedit - site Nancy

[1]. Communiqué ANSM. Point d’information sur les dossiers discutés en commission d’AMM [Internet]. 2012. Available from: http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-25-octobre-2012-Communique

[2]. AFSSAPS, HAS, INCa. Méthodologie générale d’élaboration des protocoles thérapeutiques hors GHS [Internet]. 2007 [cited 2017 Jan 25]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/methodologie\_generale\_delaboration\_des\_protocoles\_therapeutiques\_\_hors GHS\_.pdf