

Résumé : Table ronde : **Prescription hors-AMM : comment en pratique l'identifier, l'encadrer, informer et la suivre ?**

A la suite de l'affaire Médiateur, et de la loi de sécurité sanitaire de Décembre 2011, la prescription Hors AMM est plus que jamais un sujet de préoccupation partagé par tous les acteurs de santé. Le Hors AMM au sens le plus strict est défini par toutes les prescriptions qui ne correspondent pas au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), en particulier celles qui sont en dehors des indications et des posologies définies par l'AMM pour des raisons évidentes de sécurité.

Les raisons de la prescription hors AMM sont diverses, conscientes comme inconscientes, elles ont pour objectif de répondre d'une part aux besoins médicaux non couverts, à des populations peu ou pas étudiées mais chez lesquelles une extrapolation de l'AMM est raisonnable (prescriptions de bon sens), et d'autre part à des besoins de santé publique urgents. Toutes ces prescriptions mériteraient d'être étudiées en vue d'une AMM. Il existe néanmoins des situations qu'il faut limiter voire sanctionner quand il s'agit de prescriptions compassionnelles, de complaisance ou ne reposant sur aucun fondement scientifique.

Les prescriptions hors AMM ne sont pas faciles à dépister car si le prescripteur est tenu d'écrire la mention « hors AMM » sur son ordonnance lorsqu'il se livre à ce type de prescription, force est aujourd'hui de constater qu'en pratique il ne le fait qu'exceptionnellement. Les pharmaciens qui délivrent le médicament tout comme les caisses d'assurance maladie qui le remboursent n'ont pas accès au diagnostic (ou l'indication visée); il faut donc, pour les identifier, avoir recours au croisement des bases de données à notre disposition (pharmacovigilance, PMSI, livret thérapeutique hospitalier, EGB ou SNIIRAM, données de ventes, d'études de marché...). Le dossier patient informatisé partagé par tous résoudra probablement cette problématique. En attendant, on ne peut qu'inciter le prescripteur à écrire la mention « Hors AMM » sur l'ordonnance mais peut être devrait-il l'assortir du diagnostic sur un formulaire spécifique pour ne pas pénaliser le patient. Le dispositif de Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) permettra en partie de répondre à cette problématique notamment pour les molécules récentes.

Jusqu'en 2012, il existait des dispositifs d'encadrement de la prescription hors AMM tels que les Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT) pour les médicaments utilisés à l'hôpital et le dispositif de remboursement dérogatoire des médicaments utilisés en ville (article 56 du LFSS 2007). La nouvelle Loi de renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments prévoit de les remplacer par des RTU. Ce dispositif dérogatoire et transitoire autorisera une prescription hors AMM reconnue, possiblement remboursée et surveillée pendant 3 ans. Des précisions quant à la mise en œuvre de ce dispositif restent encore à définir. Il est certain que, compte tenu des moyens disponibles, ces RTU concerneront la faible partie du « hors AMM » qui dispose de preuves d'une balance bénéfice-risque positive. De ce fait et afin d'améliorer le bon usage des médicaments, il apparaît important de proposer un système d'encadrement de tout le « hors AMM » à l'aide d'une commission dédiée : **la commission du « hors AMM »**. Elle serait une émanation de la cellule RTU de l'ANSM en partenariat avec le réseau des CRPV, la HAS, les caisses d'assurance maladie et la DGS et ce à moyens constants. Ses rôles seraient principalement d'effectuer une veille du hors AMM à partir des différentes sources d'information, de contribuer et de contrôler les différentes RTU mises en œuvre, de mettre en place, notamment lors de prescriptions de gros volume ou de RTU de santé publique, un dispositif d'accompagnement des professionnels de santé par les CRPV, comme ceci a été mis en place dans la

région Nord autour du baclofène, d'élaborer des protocoles pharmacologiques, d'essais thérapeutiques, pharmaco-épidémiologiques, voire pharmaco-économiques ou des recherches de modèles de pharmacocinétique de population, de faire l'état des lieux de l'utilisation des molécules disposant d'une AMM ancienne et souvent génériquées ainsi que la validation de leurs niveaux de preuves en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence et enfin de proposer des moyens d'éducation tant des professionnels de santé que des patients.

Afin de mener ces différentes prescriptions « hors AMM » à l'AMM, différentes situations sont à envisager suivant le niveau de preuves d'un rapport Bénéfice/Risque favorable de ces prescriptions.

La nécessité de mettre en place une RTU pour les produits dont les preuves sont suffisantes pour déposer une demande d'AMM permettra la mise à disposition du produit pour les personnels de santé et les patients en attente de l'AMM. Quand le niveau de preuve du rapport Bénéfice/Risque nécessite encore des précisions, la mise en place d'une RTU et éventuellement d'essais cliniques spécifiques permettra au bout de 3 ans le dépôt d'un dossier. Si les résultats s'avéraient insuffisants à cette date il est proposé qu'une **seconde et dernière RTU** soit recommandée permettant un enrichissement des connaissances. A l'issue du délai de 6 ans ainsi créé, en cas de genèse de données suffisantes pour confirmer un rapport Bénéfice/ Risque favorable, une demande d'AMM devrait pouvoir être déposée. Dans les cas où la prescription hors AMM est une extrapolation justifiable de l'AMM existante, les dispositifs actuels ne sont pas adaptés et la probabilité de pouvoir déposer une demande d'AMM est faible. Une **recommandation d'utilisation (RU)** qui n'est pas actuellement dans les textes mais qui autoriserait de manière plus souple ce hors AMM, serait une réponse à un besoin thérapeutique non couvert. On pourrait également étudier la possibilité d'un **Groupement d'Intérêt Public (GIP)** pour les situations dans lesquelles le détenteur de la première AMM ne souhaite pas redéposer.

Si la liberté de prescription du médecin hors AMM et la RTU prévoient une information aux patients, toute disposition de prescription hors AMM devrait aussi prévoir une communication forte des autorités de santé auprès des prescripteurs, des pharmaciens et des patients, afin qu'ils participent activement à sa mise en place et à son évolution.