

---

# RÉFÉRENTIELS NATIONAUX POUR UN BON USAGE DES MÉDICAMENTS ONÉREUX ET INNOVANTS

---

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et l'Institut National du Cancer (INCa) rendent publics, en accord avec la Haute Autorité de Santé (HAS), les premiers référentiels nationaux de bon usage des médicaments innovants et onéreux<sup>1</sup>.

---

AVRIL 2007

1. Consultables sur les sites Internet de l'INCa : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) et de l'AFSSAPS : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

## I - L'ENJEU DU HORS AMM

**S**i l'utilisation des médicaments s'inscrit en premier lieu dans le contexte d'une autorisation de mise sur le marché, elle peut aussi intervenir, comme le prévoit le code de déontologie médicale, en dehors de l'AMM et sous cette forme tenir une place importante et parfois très étendue pour le traitement de certaines pathologies.

Le décret du 24 août 2005 relatif aux contrats de bon usage reconnaît réglementairement pour la première fois la légitimité d'utiliser et de rembourser des médicaments en dehors de leur AMM, sous réserve d'un engagement des établissements au bon usage des produits.

Cet usage hors AMM doit être défini dans des protocoles thérapeutiques temporaires conjointement

élaborés par l'AFSSAPS, l'INCa et l'HAS. Il s'agit donc de prendre la mesure de cet usage hors AMM et de s'assurer que les pratiques cliniques sont acceptables en l'état des données disponibles.

C'est dans cet esprit que l'AFSSAPS, l'INCa et l'HAS se sont engagés dans l'élaboration de référentiels recensant les pratiques acceptables d'utilisation des médicaments hors AMM, dans le contexte d'une évolution de la tarification hospitalière qui rendait nécessaire la mise en place d'une telle démarche.

Cette collaboration intervient en articulation étroite sur les champs dévolus à chaque organisme afin de partager ce travail très vaste : médicaments anticancéreux pour l'INCa, autres médicaments pour l'AFSSAPS et dispositifs médicaux pour l'HAS.

## II - FINANCEMENT SPÉCIFIQUE DES MÉDICAMENTS ONÉREUX ET INNOVANTS : GARANTIR L'ACCÈS ET LE FINANCEMENT, Y COMPRIS HORS AMM, EN CONTREPARTIE D'UN ENGAGEMENT AU BON USAGE

**L**a loi de financement de la sécurité sociale pour 2004 a institué la tarification à l'activité (T2A) pour les établissements de santé, qui prévoit notamment<sup>2</sup> que les médicaments et les dispositifs médicaux, figurant sur une liste fixée par l'Etat soient pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation par l'assurance maladie. Cette facturation en sus des « groupements homogènes de séjour » (GHS), introduit une innovation qui permet d'assurer à chaque patient qui le nécessite l'accès à de nouvelles thérapeutiques.

La régulation des produits inscrits sur cette liste (« liste hors GHS ») passe par la responsabilisation des professionnels sur la base d'un contrat de bon usage signé entre le directeur de l'établissement et le directeur de l'ARH : le décret du 24 août 2005 (cf. annexe 1) ouvre la possibilité d'utiliser et de rembourser des médicaments en dehors de leur AMM, en contrepartie d'un engagement des établissements au bon

usage des produits.

La notion de « bon usage » recouvre :

- les indications prévues dans l'AMM pour les médicaments,
- les indications de la liste LPP pour les DM,
- la référence à des « protocoles thérapeutiques » établis par l'AFSSAPS, la HAS et l'INCa pour les médicaments et les DM qui seraient utilisés en dehors des indications prévues ci-dessus.

En outre, le décret prévoit la possibilité pour le prescripteur à défaut et par exception, lorsqu'il ne se conforme pas aux indications précédentes, de justifier sa prescription, en référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

En contrepartie du respect des engagements souscrits par l'établissement, l'ARH s'engage à un remboursement à 100 % de la part prise en charge par l'assurance maladie pour les spécialités pharmaceutiques.

2. Article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale

## III - LA COLLABORATION INCA/AFSSAPS/HAS POUR ÉLABORER LES PROTOCOLES PRÉVUS PAR LE DÉCRET ET DÉFINIR LE CADRE DU BON USAGE

### → PTT : L'ACCÈS ANTICIPÉ AUX INNOVATIONS EN DEHORS DU CADRE DE L'AMM.

■ Des référentiels nationaux de bon usage définissent les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) hors AMM prévus par le décret. Ces PTT sont temporaires et évolutifs en fonction des résultats des études en cours et des demandes de modification d'AMM formulées par les laboratoires pharmaceutiques. Ils définissent le cadre d'utilisation, issu des études réalisées, permettant de présumer un rapport bénéfices-risques favorable. Ils visent à éclairer sur ces données, les professionnels de santé qui toutefois restent seuls à même d'évaluer le rapport bénéfices-risques individuel de la prescription en fonction de la situation particulière de leur patient.

■ Les PTT ne se substituent pas à l'AMM mais visent à permettre à tous les patients qui peuvent en bénéficier d'avoir accès, à des médicaments qui présentent un bénéfice en dehors des indications de l'AMM. Le premier protocole issu de cette procédure a concerné l'utilisation du trastuzumab (Herceptin®) en situation adjuvante (précoce) dans le cancer du sein.

### → UNE MÉTHODOLOGIE RIGOREUSE POUR GARANTIR LA LÉGITIMITÉ NATIONALE.

■ Pour élaborer les référentiels nationaux de bon usage, l'INCa, l'AFSSAPS et la HAS ont décidé d'une méthodologie commune<sup>3</sup> et d'une répartition du pilotage des travaux :

- médicaments anti-cancéreux : INCa
- autres médicaments : AFSSAPS
- dispositifs médicaux : HAS

■ Chacune des institutions coordonne les travaux se rapportant à ses produits. Les deux autres institutions, partenaires, sont informées régulièrement au cours de la procédure d'élaboration de chacun des protocoles thérapeutiques et consultées lors de la validation institutionnelle finale. Les propositions subissent un processus de relecture pluridis-

ciplinaire et multiprofessionnel, sont soumises aux laboratoires pharmaceutiques concernés, puis aux commissions d'AMM et de Transparence.

■ Une fois validés et publiés, les référentiels de bon usage INCa, AFSSAPS, HAS constituent la référence pour l'évaluation du respect de cet aspect des contrats de bon usage et ont donc un statut d'ordre réglementaire.

### → CLASSIFICATION ADOPTÉE PAR LES TROIS INSTITUTIONS.

■ Les référentiels de bon usage examinent, pour chaque molécule ou dispositif de la liste hors GHS, les conditions de prescription et précise pour chacune d'entre elles :

1. L'autorisation de mise sur le marché;
2. Les situations temporairement acceptables : protocoles thérapeutiques temporaires (PTT);
3. Les situations non acceptables : rapport bénéfices-risques défavorable.

Ainsi, les prescriptions dans le cadre des catégories I et II donnent lieu à remboursement à 100% de la part prise en charge par l'assurance maladie. Les prescriptions éventuelles en catégorie III sont considérées comme un non-respect des engagements souscrits par l'établissement de santé, et dans ces situations, toute prescription peut correspondre à une perte de chance pour le patient.

■ Par ailleurs, un document intitulé « situations hors-AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque » présente l'état des données disponibles, au moment de l'évaluation, sur les situations cliniques évaluées non classées dans les trois catégories. Ce document ne fait pas partie du référentiel, mais est présenté à titre informatif.

En outre, le décret prévoit la possibilité pour le prescripteur à défaut et par exception, lorsqu'il ne se conforme pas aux indications précédentes, de justifier sa prescription, en référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

3. Figure sur les sites Internet des trois institutions

→ **CALENDRIER PRÉVISIONNEL.**

L'INCa a commencé par travailler sur les référentiels pour les médicaments innovants figurant sur la liste hors GHS ayant une indication d'AMM pour le traitement du cancer, soit 37 spécialités au total. Pour ces produits, le calendrier prévisionnel de publication est :

- Digestif publié au 4<sup>e</sup> trimestre 2006,
- Poumon : 2<sup>e</sup> trimestre 2007,
- Pédiatrie : 2<sup>e</sup> trimestre 2007,
- Sein : 2<sup>e</sup> trimestre 2007,
- Hématologie : 2<sup>e</sup> trimestre 2007,
- Gynécologie : 2<sup>e</sup> trimestre 2007,
- Urologie : 4<sup>e</sup> trimestre 2007,

- ORL : 4<sup>e</sup> trimestre 2007,
- Tumeurs rares : 4<sup>e</sup> trimestre 2007.

L'AFSSAPS vient de finaliser un référentiel pour les médicaments anti - TNF. Pour 2007, le calendrier est le suivant pour les médicaments figurant sur la liste hors GHS :

- antifongiques : 2<sup>e</sup> trimestre 2007,
- HTAP : 2<sup>e</sup> trimestre 2007,
- facteurs de la coagulation : 2<sup>e</sup> trimestre 2007,
- hyperuricémie 3<sup>e</sup> trimestre 2007,
- EPO : 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre 2007,
- déficit enzymatique : 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre 2007.
- immunoglobulines : 4<sup>e</sup> trimestre 2007

**IV - L'ÉVALUATION ET L'ACTUALISATION DES RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE :**

L'Institut National du Cancer, l'AFSSAPS et la HAS constituent un dispositif permanent de veille scientifique et médicale, afin d'anticiper, au plus près possible de la recherche clinique, les éventuelles avancées pouvant apporter un bénéfice aux patients, et d'éclairer rapidement les professionnels de santé sur ces innovations. Les trois institutions et leurs experts correspondants exercent une veille sur les données de la littérature internationale, les travaux des sociétés savantes et les essais cliniques en cours. Ils étudient les orientations à engager en termes de recherche clinique ou de stratégie thérapeutique.

Le décret bon usage prévoit par ailleurs qu'un observatoire soit constitué auprès des ARH, assurant un suivi et une analyse des pratiques de prescription. La constitution, sur l'ensemble du ter-

ritoire, d'observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT) contribue à améliorer le **bon usage** des produits de santé, donc la **qualité et la sécurité des soins**, et à **réduire les inégalités d'accès** aux thérapeutiques les mieux adaptées.

Outre la veille scientifique exercée par les institutions, les OMEDIT participent :

- à la diffusion et à l'appropriation des référentiels par les médecins prescripteurs et les pharmaciens,
- à la remontée vers les instances nationales d'informations, issues des données qu'ils recueillent et des échanges avec les professionnels de santé, concernant l'innovation en termes de pratiques et de stratégies thérapeutiques et constituent une force de proposition sur l'évolution des référentiels nationaux.



52, avenue André-Morizet,  
92513 Boulogne-Billancourt Cedex  
Tél.: +33 (1) 41 10 50 00  
Fax: +33 (1) 41 10 50 20  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)



143-147 Boulevard Anatole France  
93200 Saint-Denis  
Tél.: +33 (1) 55 87 30 00  
Fax: +33 (1) 55 83 30 20  
[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
2 avenue du Stade de France  
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
Tél.: +33 (1) 55 93 70 00  
Fax: +33 (1) 55 93 74 00  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)