



**Avis du 5 avril 2012 sur le projet de décret relatif aux recommandations temporaires d'utilisation mentionnées à l'article L.5121-12-1 du code de la santé publique
- adopté en assemblée plénière-**

Modalités de saisine :

Cf. : [Lettre de saisine du 26.03.12 de M. Jean-Yves GRALL, Directeur général de la santé, sur les projets de décrets relatifs aux recommandations temporaires d'utilisation mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique et aux autorisations temporaires d'utilisation des médicaments](#)

et l'article D. 1411-45-4 du code de la santé publique :

« Art. D. 1411-45-4. – Lorsque son avis est requis, la consultation de la Conférence nationale de santé est réputée effectuée si aucune suite n'est donnée dans les deux mois à compter de la réception de la demande d'avis, accompagnée des documents nécessaires, formulée par le ministre chargé de la santé ou le ministre chargé de l'assurance maladie, des personnes âgées et des personnes handicapées. A la demande de ces derniers, ce délai est ramené à quinze jours en cas d'urgence et à huit jours en cas d'extrême urgence. »

L'avis ci-dessous a été adopté par l'assemblée plénière de la C.N.S. le 5 avril 2012.

- 1/ Résumé de l'avis de la C.N.S. sur le projet de décret
- 2/ Avis sur des mesures particulières du projet de décret
- 3/ Recommandation de la C.N.S.
- 4/ Annexe : articles relatifs aux recommandations temporaires d'utilisation (R.T.U.) de la [loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé](#).

1/ Résumé de l'avis sur le projet de décret :

Il existe de nombreuses situations où les utilisations hors autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) de médicaments, parfois de longue date, validées par la pratique et actuellement remboursées, n'ont pas d'alternatives thérapeutiques pour les malades. Les mesures règlementaires introduites par le projet de décret (dans la version soumise pour avis, datée du 20 mars 2012), relatif aux recommandations temporaires d'utilisation de médicaments prescrits hors des indications de l'A.M.M., et visant à répondre à des besoins avérés de nombreux patients, dont une grande part de malades chroniques, ne semblent pas pouvoir assurer globalement la continuité de cette réponse, ni dans la montée en charge nécessaire et la période transitoire créée par l'évolution du système d'encadrement et de remboursement de ces médicaments, ni même dans sa phase ultérieurement stabilisée.

Par ailleurs, le dispositif proposé ne favorise pas suffisamment la collaboration et la coordination entre tous les acteurs de la chaîne du médicament, de son contrôle et de son évaluation, contrairement aux objectifs de la [loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé](#).

L'exigence explicite de la loi de prévoir des mesures spécifiques pour les maladies rares n'est, enfin, pas aboutie dans le projet de décret.

C'est pourquoi, sur la base de ces constats, la Conférence nationale de santé recommande de renouveler la concertation d'un ensemble d'acteurs sur un temps favorable à la construction d'un consensus pour modifier l'orientation générale du projet de décret induite par l'addition de mesures inadéquates et l'absence d'autres, pourtant nécessaires.

2/ Avis sur des mesures particulières du projet de décret :

- Retenir la présomption plutôt que la démonstration d'efficacité,
- Instaurer des contraintes et des possibilités nouvelles pour l'élaboration de R.T.U.,
- Instaurer un cadre pour une collaboration effective entre l'Agence nationale de sécurité du médicament (A.N.S.M.) et la Haute Autorité de santé (H.A.S.),
- Rendre possible la saisine de l'A.N.S.M. par d'autres acteurs de la chaîne du médicament.
- Prévoir des délais limités pour l'élaboration des R.T.U.,
- Mieux prendre en compte la situation particulière des maladies rares selon l'orientation dans la loi,
- Inscrire des dispositions pour une période transitoire, afin d'éviter les arrêts de prise en charge pour des traitements essentiels pour les malades.

a) Retenir la présomption plutôt que la démonstration d'efficacité :

Le projet d'article R. 5121-76-3 du code de la santé publique précise que la R.T.U. doit comporter un argumentaire « démontrant » que les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques. La démonstration relève du niveau de preuves requis pour une A.M.M. C'est de présomption, forte le cas échéant, comme la notion est utilisée dans d'autres parties du projet de décret, que doit relever le hors A.M.M. et la base d'une R.T.U. La collecte d'information sur la sécurité et l'efficacité prévue par la loi en contrepartie d'une R.T.U. doivent notamment permettre d'apporter à terme des éléments de démonstration.

b) Instaurer des contraintes et des possibilités nouvelles pour l'élaboration de R.T.U. :

Un parti implicite est pris que les firmes pharmaceutiques auront un intérêt évident pour l'élaboration des R.T.U. Si cela peut être avéré dans certaines situations, et il apparaît alors légitime de lutter contre ce qui peut apparaître comme une dérive au détriment de la sécurité des patients, ce serait cependant une erreur que de considérer que cet intérêt doit seul pouvoir conduire à l'élaboration de R.T.U. Les Assises du médicament ont montré que, dans de nombreuses situations, les utilisations hors A.M.M. ne sont ni connues ni encouragées par des laboratoires, notamment dans le cas d'utilisation de niche ou économiquement et relativement marginales au regard de l'utilisation dans le cadre de l'A.M.M. ; pour des indications thérapeutiques rares, certains souhaitent même qu'elles ne se développent pas. Dans d'autres situations, les molécules sont « génériquées », peu coûteuses et produites par plusieurs laboratoires.

Le projet d'article R 5121-76-2 du code de la santé publique prévoit de demander une longue liste d'informations aux laboratoires ainsi que de proposer un dispositif de suivi de l'efficacité et de la sécurité de ces utilisations, ce qui est potentiellement source de coûts nets pour eux. L'article ne prévoit cependant aucune mesure d'obligation assortie de sanctions si le laboratoire concerné ne fournit pas les éléments demandés et suffisants pour établir une R.T.U., ce qui apparaît nécessaire. Par ailleurs, l'absence de réponse du titulaire de l'exploitation d'un médicament ou de signature de la convention proposée, ne doit pas pouvoir empêcher l'A.N.S.M. d'élaborer et de publier une R.T.U.

c) Instaurer un cadre pour une collaboration effective entre l'A.N.S.M. et la H.A.S. :

Le parti pris du projet de décret d'organiser une étanchéité forte entre la H.A.S. et l'A.N.S.M. laisse perplexe. Cette étanchéité apparaît totalement en contradiction avec les nombreuses déclarations faites au Parlement sur la nécessité de créer de réelles collaborations entre tous les acteurs de la chaîne du médicament. Elle positionne de ce fait l'enjeu des R.T.U. avant tout sur des questions de sécurité, reléguant au second plan celui de l'intérêt dans une stratégie thérapeutique.

Il est paradoxal que la H.A.S., dont une des missions est d'établir des recommandations de stratégies thérapeutiques et d'évaluer le service rendu par les médicaments soit totalement écartée du processus de proposition et d'élaboration de R.T.U.

Dans le processus d'élaboration des R.T.U., l'A.N.S.M. devrait saisir la H.A.S. pour avis.

Lorsque la H.A.S., dans l'exercice de ses missions, adopte des documents identifiant des utilisations hors A.M.M., elle devrait avoir l'obligation d'en informer l'A.N.S.M.

d) Rendre possible la saisine de l'A.N.S.M. par d'autres acteurs de la chaîne du médicament :

Le projet de décret prévoit seulement l'auto saisine de l'A.N.S.M. sur les R.T.U. L'agence n'est pas la seule à avoir connaissance d'utilisations hors A.M.M. qui pourraient nécessiter l'initiation d'un processus permettant, soit d'élaborer une R.T.U., soit d'émettre un avis de mise en garde contre une telle utilisation.

Devraient pouvoir déclencher un processus d'examen de l'opportunité et de conditions de R.T.U. :

- le ministre chargé de la santé,
- la H.A.S. et l'Institut national du cancer (I.N.Ca) dans le cadre de son champ de compétence,
- l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (U.N.C.A.M.),
- les associations agréées de patients et d'usagers,
- les centres de références maladies rares,
- les industriels titulaires d'une licence d'exploitation d'un médicament.

L'A.N.S.M. devrait avoir l'obligation de statuer sur ces saisines, et de motiver les raisons d'éventuels refus.

e) Prévoir des délais limités pour l'élaboration des R.T.U. :

Le projet de décret ne prévoit pas de délai pour que l'A.N.S.M. finalise l'élaboration d'une éventuelle R.T.U. Ce délai pourrait être de 6 mois, au maximum.

Aucun délai n'est non plus prévu pour que la R.T.U. soit transmise à la H.A.S. Cette transmission est cependant impérative pour que cette dernière enclenche le processus d'inscription dérogatoire au remboursement. La transmission devrait être qualifiée d'immédiate.

Par ailleurs, le projet d'article R 5121-76-2 prévoit que l'entreprise sollicitée par l'agence a trois mois pour répondre. Or l'alinéa qui figure après le 7 de ce même article stipule que « *L'agence sollicite dans ce même délai de trois mois l'avis du centre de référence compétent (...)* » Cette formulation semble confuse. Il conviendrait de préciser que, simultanément avec la sollicitation de l'entreprise concernée, l'Agence saisit le centre de référence, qui a également 3 mois pour répondre.

f) Mieux prendre en compte la situation particulière des maladies rares selon l'orientation dans la loi :

Dans le champ de ce projet de décret, les maladies rares ont pour principales spécificités :

- l'utilisation importante de médicaments en dehors de leur A.M.M. ;
- le très faible intérêt des industriels, voire son absence, pour effectuer les études nécessaires pour demander une A.M.M. ;
- la concentration du suivi des patients sur un nombre restreint de professionnels très spécialisés, regroupés au sein de centres de référence hospitaliers labélisés par le ministère chargé de la santé. En plus de la prise en charge des patients, ces centres ont des missions d'amélioration et de développement des thérapeutiques.

Dans la loi du 29 décembre 2011 précitée, le législateur a explicitement souhaité que le cas particulier des maladies rares soit pris en compte pour l'élaboration des R.T.U., en demandant que l'A.N.S.M. élabore les R.T.U. « *en s'appuyant notamment sur les travaux des professionnels de santé prenant en charge ces pathologies et, le cas échéant, les résultats des essais thérapeutiques et les protocoles nationaux de diagnostic et de soin* ».

Les dispositions proposées dans le projet de décret reprennent insuffisamment cette volonté du législateur de prendre en compte les spécificités des utilisations hors A.M.M. pour les maladies rares. Elles ne s'appuient pas suffisamment sur les professionnels prenant en charge ces pathologies et ignorent les situations où il n'y a pas vraiment d'industriel du médicament pouvant être un véritable interlocuteur à mobiliser.

Il conviendrait de compléter l'article R 5121-76-2 en faisant précéder l'avant dernier alinéa par le texte suivant :

« Cet avis s'appuie en particulier sur les différents travaux conduits par le centre de référence, sur toutes les données françaises ou internationales dont il a connaissance qui permettent de présumer de l'efficacité et de la sécurité du produit ainsi que, le cas échéant, sur un consensus formalisé d'experts portant sur l'utilisation hors A.M.M. concernée. »

Il serait nécessaire de prévoir que, lorsqu'un centre de référence, un centre de compétence, ou tout professionnel tenant obligatoirement informé un centre de référence, apporte des éléments montrant que le ou les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ne souhaitent pas conduire les études nécessaires en vue d'une extension d'A.M.M. :

- il puisse prendre l'initiative de déposer à l'A.N.S.M. une demande de R.T.U. ;

- et que, dans ce cas, il fournisse en appui de cette demande l'ensemble des données cliniques, bibliographiques ou d'éventuels consensus formalisés d'experts qu'il a pu collecter, mais aussi un protocole de suivi tel qu'il est prévu au 4 du projet d'article R. 5121-76-2.

Sur cette base, l'A.N.S.M. pourrait élaborer une R.T.U. limitant la prescription sous conditions de suivi de l'efficacité et de la sécurité. Elle pourrait demander aux laboratoires concernés de financer la collecte des informations d'efficacité et de tolérance réalisées par les prescripteurs.

Il faudrait enfin prévoir que, dans le cas de maladies rares où des données publiées suffisamment probantes ne sont pas disponibles, l'A.N.S.M. puisse émettre une R.T.U. sur la base d'un consensus formalisé d'experts, à la condition qu'elle spécifie que la prescription et le suivi de cette utilisation hors A.M.M. soient exclusivement réalisés sous contrôle d'un centre de référence dédié à cette maladie.

g) Inscrire des dispositions pour une période transitoire afin d'éviter les arrêts de prise en charge pour des traitements essentiels pour les malades :

Il faudra beaucoup de temps avant de pouvoir couvrir toutes les indications concernées par l'élaboration de R.T.U. au regard des besoins d'utilisation hors A.M.M. de médicaments

Le texte ne prévoit aucune période de montée en puissance de la production de R.T.U. En pratique, aujourd'hui, la quasi-totalité des prescriptions hors A.M.M. sont remboursées, et probablement une part majoritaire mérite de l'être. Il faut prévoir que, pour les médicaments déjà existants faisant l'objet d'utilisations hors A.M.M., les patients ne puissent pas cesser d'être remboursés tant que l'A.N.S.M. n'aura pas statué sur une éventuelle R.T.U.

L'A.N.S.M. devrait avoir à établir une liste des utilisations hors A.M.M. dont elle a connaissance, que cette liste identifie une priorisation et une planification pluriannuelle des R.T.U. devant être élaborées, enfin que l'assurance maladie ne puisse pas arrêter de rembourser à des malades des traitements qui l'étaient jusqu'à présent, tant que l'utilisation en cause n'a pas été examinée par l'A.N.S.M. et dès lors que, dans un délai à fixer, le dossier d'étude soit déposé auprès de l'A.N.S.M.

3/ Recommandation de la C.N.S. :

Sur la base du constat d'un risque fort de distorsion entre les besoins sans alternative satisfaisante des malades, et parmi eux les plus fragiles, et du projet de décret, la Conférence nationale de santé recommande de renouveler la concertation d'un ensemble d'acteurs pour réformer l'orientation générale induite dans le projet de décret, porteuse de limitation trop importante de l'accès aux solutions thérapeutiques appropriées, par la révision de plusieurs dispositions s'écartant par trop de l'esprit de la loi ou des besoins impératifs des malades et des points de consensus y ayant conduit (Assises du médicament, débat parlementaire), ainsi que l'ajout de nouvelles dispositions y concourant davantage.

4/ Annexe : Texte adopté par l'Assemblée nationale le 19 décembre 2011 :

Article 18

I. – Après l'article L. 5121-12 du même code, il est inséré un article L. 5121-12-1 ainsi rédigé :
« Art. L. 5121-12-1. – I. – Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse

appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :

« 1° Que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans ;

« 2° Ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

« II. – Les recommandations temporaires d'utilisation mentionnées au I sont mises à disposition des prescripteurs.

« III. – Le prescripteur informe le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et porte sur l'ordonnance la mention : "Prescription hors autorisation de mise sur le marché".

« Il informe le patient sur les conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, de la spécialité pharmaceutique prescrite.

« Il motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

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

« Les recommandations temporaires d'utilisation sont élaborées dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État. Concernant les maladies rares, l'agence visée à l'article L. 5311-1 élabore les recommandations temporaires d'utilisation en s'appuyant notamment sur les travaux des professionnels de santé prenant en charge ces pathologies et, le cas échéant, les résultats des essais thérapeutiques et les protocoles nationaux de diagnostics et de soins.

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

II. – L'article L. 162-4 du code de la sécurité sociale est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Pour les spécialités pharmaceutiques mentionnées au 1°, l'inscription de la mention : "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" prévue à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique dispense de signaler leur caractère non remboursable. »

La prise en charge hors autorisation de mise sur le marché

Article 27 :

Le premier alinéa de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :

1° La première phrase est remplacée par deux phrases ainsi rédigées :

« Lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée, toute spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation prévue à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique, tout produit ou toute prestation prescrit en dehors du périmètre des biens et services

remboursables pour le traitement d'une affection de longue durée remplissant les conditions prévues aux 3° ou 4° de l'article L. 322-3 du présent code ou d'une maladie rare telle que définie par le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge ou d'un remboursement. La spécialité, le produit ou la prestation doit figurer dans un avis ou une recommandation relatifs à une catégorie de malades formulés par la Haute Autorité de santé, après consultation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique, à l'exception des spécialités pharmaceutiques faisant déjà l'objet, dans l'indication thérapeutique concernée, d'une recommandation temporaire d'utilisation prévue à l'article L. 5121-12-1 du même code. » ;

2° Au début de la troisième phrase, les mots : « L'arrêté » sont remplacés par les mots : « En accord, le cas échéant, avec la recommandation temporaire d'utilisation mentionnée ci-dessus et la convention afférente conclue entre l'entreprise et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'arrêté ».
