



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

MÉMOIRE

DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

soutenu publiquement le 18 octobre 2016

par Charles BORDES

Né le 28 mars 1989 à Dijon (21)

LES PRESCRIPTIONS HORS-AMM EN CANCEROLOGIE:
ETUDE DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER.

JURY : M. le Professeur Jean-Paul BELON, Président

M. le Docteur Sébastien Saliques, Directeur

M. le Professeur Philippe FAGNONI

Mme le Professeur Béatrice DEMORE

Mme le Docteur Aline LAZZAROTTI

M. le Docteur Bruno COUDERT

N° de thèse :

MÉMOIRE

DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

soutenu publiquement le 18 octobre 2016

par Charles BORDES

Né le 28 mars 1989 à Dijon (21)

**LES PRESCRIPTIONS HORS-AMM EN CANCEROLOGIE:
ETUDE DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER.**

JURY : M. le Professeur Jean-Paul BELON, Président

M. le Docteur Sébastien SALIQUES, Directeur

M. le Professeur Philippe FAGNONI

Mme le Professeur Béatrice DEMORE

Mme le Docteur Aline LAZZAROTTI

M. le Docteur Bruno COUDERT

Professeurs

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TAN Kimny
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Pharmacognosie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Chimie thérapeutique
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOUÏ Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
enzymologie
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
TABUTIAUX Agnès
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire,

Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Droit et Economie de la Santé
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacocinétique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire
CRANSAC Amélie

Bactériologie
Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Remerciements

Monsieur le Professeur Jean-Paul BELON, président du Jury,

Vous avez accepté de juger ce travail et me faites l'honneur de présider mon jury : je vous en remercie vivement.

Monsieur le Docteur Sébastien SALIQUES, directeur de thèse,

Tu as accepté d'être mon directeur de thèse et je t'en remercie. Je te remercie également pour tes nombreux conseils tout au long de la thèse ainsi que ta disponibilité. Qu'il me soit permis de t'exprimer ma reconnaissance pour ta patience et ton soutien.

Monsieur le Professeur Philippe FAGNONI,

Je vous remercie pour tous ces conseils pendant ces années d'internat ainsi que pour les enseignements pendant les années de pharmacie. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de faire partie de mon jury.

Madame le Professeur Béatrice DEMORE,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger ce travail. Je vous remercie également pour vos cours et vos remarques lors des oraux de mémoire.

Madame le Docteur Aline LAZZAROTTI,

J'ai beaucoup apprécié mes deux stages dans ton unité. J'ai beaucoup appris lors de ces douze mois qui ont été très formateurs. Tu me fais l'honneur de juger ce travail et je t'en remercie. Merci enfin de m'offrir l'opportunité de venir rejoindre ton équipe. J'espère être à la hauteur de tes attentes.

Monsieur le Docteur Bruno COUDERT,

Vous m'avez fait l'honneur de suivre ce travail et vous me faites l'honneur aujourd'hui de le juger. Je vous en remercie et vous exprime ma reconnaissance et mon respect.

A Julie, tu comptes énormément à mes yeux et je suis tellement chanceux de t'avoir rencontré. Merci de m'avoir fait confiance et pour ton soutien tout au long de ces années. Tellement de bonnes choses nous attendent que j'en suis impatient. Et désolé mais RH est bien meilleur que HHH.

A mes parents, je pourrais vous remercier pour tant de choses et je vais forcément en oublier. Merci pour votre éducation et pour l'ouverture d'esprit que vous m'avez inculquée. Merci de m'avoir soutenu dans tout ce que j'ai réalisé. Merci Papa de nous avoir accompagné aux matchs de hockey et désolé Maman de t'avoir stressé car tu ne savais pas si je rentrais avec un bras, un genou ou une dent en moins. Merci pour vos conseils et votre soutien indéfectible.

A ma sœur, Julia, je tenais à te remercier pour les moments passés lors de notre enfance. Nous nous voyons moins souvent maintenant mais saches que tu compteras toujours beaucoup pour moi. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour le mois à venir et je suis très content pour toi.

Merci aussi pour la relecture.

A mes deux grand-mères, c'est toujours avec grand plaisir que je vous voie, mamie Lola pour ta cuisine et mamie Odette pour les parties de manille endiablées. Vous me demandez souvent ce que je fais à l'hôpital. Une partie de la réponse se trouve là. A mes deux grands-pères qui ne sont plus, papi Jean et papi Nino, j'espère que vous serez fiers de moi, là d'où vous êtes.

A Nicolas, mon oncle, cela fera un an que tu nous as quittés trop tôt. J'ai souvent eu une pensée pour toi quand je rédigeais cette thèse. Je garde de très bons souvenirs à tes côtes notamment les vacances en Italie.

A ma famille, oncles, tantes, cousins, cousines, merci pour tout. Je ne pourrais raconter un évènement avec chacun mais je garde de très bons souvenirs des Noëls passés ou nous nous retrouvions tous.

A mes amis, que ce soient ceux du hockey, du lycée, de la fac ou autres, merci pour ces formidables années. Sans vous, elles n'auraient pu être meilleures. Un merci particulier à Chach pour m'avoir conduit à Savouges un certain soir. Tu connais la suite. Un merci aux mamanes pour ces années d'université qui furent joyeuses et festives. Un merci aux hockeyeurs pour ces déplacements en minibus avec les parties de tarot ou autres discussions.

A mes co-internes et amis, merci pour ces années d'internat, j'en garderai un fabuleux souvenir. Merci d'avoir supporté mes mauvaises blagues mais aussi les quelques bonnes. Un merci particulier à Antoine,

Bao, Bastian, Caroline, Cécile, Farid, Flo, Héloïse, Ibtissem, Jeff, Jennifer, Julien, Kader, Martin, Noémie, Poch, Pog, Popi et Rak.

A tout le personnel de la pharmacie du Chu de Dijon, pharmaciens, assistants, préparateurs, magasiniers, merci pour ces années d'internat à vos côtés. Que ce soit pour tout ce que j'ai appris ou pour tous les moments de rigolade, merci

Au personnel du CGFL, merci pour ce semestre au cours duquel j'ai beaucoup appris.

Un grand merci également à Adèle et Aurélie pour leur participation à ce travail et leur aide tout au long de la rédaction.

Merci Anaïs pour tes conseils en anglais.

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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.

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

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

Table des Matières

LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
1^{ère} PARTIE: Rappels bibliographiques et présentation de l'étude	11
INTRODUCTION	12
I) L'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament (AMM).....	13
II) Qu'est-ce que la prescription hors AMM ?.....	14
III) Quelles sont les raisons de la prescription hors AMM ?	14
IV) Quels sont les risques de la prescription hors AMM ?	16
V) Comment la prescription hors AMM est-elle encadrée ?	17
1) L'hôpital et le Contrat de Bon Usage (CBU).....	17
2) Intérêt du CBU	19
3) En ville	20
VI) La prescription hors AMM en pratique	21
1) En France	21
2) En Europe.....	23
3) Dans le monde.....	23
VII) La prescription hors AMM au CGFL.....	26
VIII) Description de l'étude.....	26
2^{ème} PARTIE : Article en version anglaise	28
Abstract	29
Introduction	29
Methods	30
Results	32
Discussion	34
Conclusion	48

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Schéma récapitulatif du CBU	19
--	----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Récapitulatif des différentes études évaluant les prescriptions hors AMM en oncologie.	25
---	----

LISTE DES ABREVIATIONS

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CBU	Contrat de Bon Usage
CGFL	Centre Georges François Leclerc
CME	Commission Médicale d'Etablissement
COMEDIMS	COMmission du MEDicament et des DISpositifs Médicaux Stériles
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FOLFIRINOX	5-fluoro-uracile, irinotecan, oxaliplatine (protocole)
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
OMEDIT	Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
PTT	Protocole Thérapeutique Temporaire
RCP	Résumé Caractéristiques du Produit

RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RBU	Référentiel de Bon Usage
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SCLC	Small Cell Lung Cancer
TNCD	Thesaurus National de Cancérologie Digestive
TTC	Time before Treatment Change

1^{ère} PARTIE: Rappels bibliographiques et présentation de l'étude

INTRODUCTION

La prescription hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est définie comme une prescription non conforme aux indications thérapeutiques ou aux conditions d'utilisation du produit telles que mentionnées dans l'AMM (1). Elle est fréquente en médecine et est évaluée à 20% des prescriptions toutes spécialités confondues (2). Cependant, la prescription hors AMM n'est pas sans risques. L'affaire du Médiator®, indiqué pour le diabète mais utilisé hors AMM pour la perte de poids, en est l'exemple marquant le plus récent. L'encadrement de la prescription hors AMM a été renforcé en conséquence avec la loi du 29 décembre 2011 (1). Avant cette loi, le décret du 24 août 2005 (3) avait déjà permis d'instaurer le Contrat de Bon Usage (CBU) à l'hôpital. Le CBU a pour objectif d'améliorer et de sécuriser le circuit des médicaments au sein des établissements de santé. Une des missions de ce CBU est l'élaboration de Référentiels de Bon Usage (RBU) pour les médicaments inscrits sur la liste hors Groupe Homogène de Séjour (GHS). Ces référentiels permettent d'établir un classement des situations réglementairement admises en vue du remboursement par l'assurance maladie. En l'absence d'alternative pour le patient dans ces référentiels, le médecin peut prescrire un médicament hors RBU en justifiant sa prescription dans le dossier médical du patient. Les prescriptions hors RBU sont donc des prescriptions hors AMM et leur maîtrise est un enjeu pour les établissements de santé tant pour la sécurité du patient que pour leur sécurité financière. Il est donc important de pouvoir évaluer les prescriptions hors RBU et/ou hors AMM dans un établissement. En oncologie, la prescription hors AMM est présente et peut être poussée par la gravité des pathologies. Le but de notre étude a été d'évaluer la prescription hors AMM au Centre Georges François Leclerc (CGFL). Dans un premier temps, nous avons évalué l'intérêt des prescriptions hors AMM en déterminant la pertinence clinique des situations hors AMM les plus fréquemment rencontrées. Le protocole 5-fluoro-uracile, irinotecan, oxaliplatine (FOLFIRINOX) dans le cancer du pancréas, le bevacizumab dans les tumeurs de l'encéphale, le nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules, l'irinotecan dans le cancer bronchique à petites cellules, et enfin dans le cancer du sein, l'association pertuzumab-trastuzumab ou le bevacizumab au-delà de la première ligne ont été étudiés. Dans un deuxième temps, nous avons voulu déterminer la part que représentaient les dépenses hors AMM au sein de l'établissement pour les médicaments anticancéreux afin de comparer ce résultat à d'autres études et d'évaluer la part que peut représenter ces prescriptions.

I) L'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament (AMM)

Avant de pouvoir être prescrit et utilisé chez un patient, un médicament doit obtenir une AMM. Celle-ci est délivrée par l'European Medicines Agency (EMA) pour l'Europe et par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour la France. La demande d'AMM peut être faite soit à l'un ou à l'autre des organismes. Généralement, le laboratoire effectue sa demande à l'EMA pour des médicaments innovants ou lorsque le médicament est destiné à plusieurs états membres de l'Union Européenne (4). Lorsqu'il s'agit d'un médicament connu pour une extension de gamme ou pour une association de principes actifs déjà connus, la demande est généralement envoyée à l'ANSM (5). L'AMM en France est donnée par le directeur de l'ANSM après avis de la commission consultative d'experts pour une durée de 5 ans. Cette commission d'experts évalue le produit selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Pour pouvoir être autorisé, le nouveau produit doit présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés (4). L'AMM est accompagnée du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice pour le patient. Le RCP précise (4) :

- la dénomination du médicament
- la composition qualitative & quantitative
- la forme pharmaceutique
- les données cliniques: indications thérapeutiques, posologie et mode d'administration, contre-indications, mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, interactions avec d'autres médicaments, grossesse et allaitement, effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines, effets indésirables, surdosage
- les propriétés pharmacologiques: propriétés pharmacodynamiques, propriétés pharmacocinétiques, données de sécurité préclinique
- les données pharmaceutiques: liste des excipients, incompatibilité, durée de conservation, précautions particulières de conservation, nature et contenu de l'emballage extérieur, instruction pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination
- le titulaire de l'autorisation d'utilisation
- la présentation et le numéro d'identification administrative
- la date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation
- la date de mise à jour du texte

II) Qu'est-ce que la prescription hors AMM ?

Une prescription hors AMM est une prescription non conforme aux indications thérapeutiques ou aux conditions d'utilisation du produit telles que mentionnées dans l'AMM et donc dans le RCP (1). La prescription hors AMM n'est pas interdite mais n'est pas une obligation. Elle est une possibilité pour le prescripteur lorsque celui-ci se trouve dans une situation particulière où l'utilisation d'un médicament hors AMM lui semble légitime et justifiée. De nombreux exemples existent. L'utilisation de l'olanzapine dans les nausées et vomissements (6) alors que son indication AMM est le traitement de la schizophrénie, en est un. La vancomycine utilisée per os au lieu de la voie intraveineuse, pour la décontamination digestive en est un autre exemple (7). En pédiatrie, le manque d'études cliniques oblige souvent le médecin à prescrire hors AMM. Une étude menée par Horen et al., a montré que les corticoïdes, les bêtamimétiques et les décongestionnants étaient les médicaments les plus prescrits hors AMM en pédiatrie (8).

III) Quelles sont les raisons de la prescription hors AMM ?

Les causes de non-respect de l'AMM peuvent être multiples. En temps normal, le choix d'une thérapeutique repose sur ce que la science a démontré (9). Or, dans certains cas, la science n'a pas su ou pu démontrer l'efficacité d'un produit. Elle a pu seulement montrer une tendance. Le prescripteur doit alors plutôt prendre en compte, ce que la science a montré, ce qu'il sait du patient et ce que le patient est prêt à accepter pour décider du traitement (9). Ceci peut conduire à la prescription hors AMM. Par exemple, dans les pathologies rares, la tenue d'un essai clinique est difficile de par l'effectif très faible de patients. Il est donc compliqué d'obtenir des résultats significatifs et d'obtenir une AMM (5). C'est le cas également après plusieurs lignes de traitements où le prescripteur ne dispose plus de molécules avec AMM. Dans d'autres situations, un décalage entre les données scientifiques et les délais administratifs de validation de l'AMM amène à une prescription hors AMM alors qu'elle est scientifiquement justifiée. Cependant, ce sont parfois les laboratoires qui choisissent de ne pas établir un dossier d'AMM car la molécule est déjà utilisée hors AMM et leur intérêt est donc financièrement faible (10). Enfin, les études réalisées dans un objectif d'enregistrement concernent la plupart du temps des populations générales sélectionnées par des critères d'inclusion stricts (patients adultes généralement de moins de 65 ans, sans insuffisance rénale, hépatique...). Hors dans la vie courante, la population de malades est très hétérogène et comporte des patients avec des pathologies ou des âges non rencontrés dans l'essai pouvant

conduire à une prescription hors AMM (10). La prescription hors AMM peut aussi reposer sur des conférences de consensus dans des situations bien précises.

En oncologie, les raisons de la prescription hors AMM sont les mêmes. De plus, les progrès réalisés en biologie moléculaire et le développement de nombreux médicaments ont permis de définir de nouvelles cibles thérapeutiques. L'Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) et le trastuzumab, anticorps monoclonal dirigé contre le HER-2, en sont un des exemples. Cependant ces médicaments ne peuvent pas être utilisés pour tous les cas où la mutation existe car ils disposent d'une AMM bien précise. Néanmoins, dans certains cas d'impasse thérapeutique, la biologie moléculaire permet de mettre en évidence une mutation pouvant conduire à l'utilisation de certaines thérapies ciblées en dehors de leur cadre réglementaire. La prescription doit évidemment être justifiée comme toute autre utilisation hors AMM. Une autre raison pouvant expliquer une augmentation des prescriptions hors AMM en oncologie réside dans le libellé de l'AMM d'un produit. En effet, les anticancéreux anciens ont souvent des libellés larges tandis que les nouveaux anticancéreux ont des libellés beaucoup plus précis. Par exemple, le cisplatine est indiqué dans le cancer bronchique sans informations supplémentaires tandis que le pemetrexed, plus récent, est indiqué *en association avec le cisplatine, dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde*. Une prescription hors de ce cadre conduit donc à une prescription hors AMM. Cependant, il est légitime de penser que si l'AMM est donnée pour une première ligne métastatique, l'utilisation du médicament à un stade plus avancé peut être bénéfique pour un patient et ce d'autant plus si un patient ne pouvait bénéficier de ce traitement en première ligne métastatique pour la simple raison que le médicament ne possédait encore pas l'AMM à ce stade de la maladie (11). La notion de ligne thérapeutique est également à prendre en compte. En effet, après une pause thérapeutique, le prescripteur doit-il reprendre à la première ligne thérapeutique ou doit-il reprendre là où cela s'était arrêté ? Selon le choix du prescripteur, la prescription peut être classée en hors AMM ou non. En résumé, les raisons de la prescription hors AMM sont multiples. Elles peuvent être la conséquence d'une différence d'appréciation du cadre de l'AMM ou peuvent répondre à un vide thérapeutique chez un patient donné. Ceci montre bien la difficulté des prescripteurs à trouver un équilibre entre leurs prescriptions, s'ils les estiment appropriées en la circonstance (12) et le respect d'un cadre légal qui entoure la prescription hors AMM.

IV) Quels sont les risques de la prescription hors AMM ?

Le risque d'une prescription hors AMM peut être partagé par les trois partis concernés, le prescripteur, le patient et la structure qui délivre le médicament. Le prescripteur se place hors du champ réglementaire lors d'une prescription hors AMM. La responsabilité du pharmacien ayant délivré ainsi que celle de l'infirmière ayant administré sont aussi engagées. Cela peut constituer une faute déontologique, une faute civile et une faute pénale si la prescription n'est pas médicalement justifiée. Cependant, sa responsabilité pourrait également être engagée s'il ne prescrit pas un médicament hors AMM alors qu'il pourrait apporter un bénéfice pour le patient. Ce dernier point montre la barrière très mince entre l'AMM et l'hors AMM et la difficulté du prescripteur devant tenir compte de critères humains mais aussi réglementaires. Le principal risque de la prescription hors AMM pour le patient est lié à sa sécurité par un manque de données, puisque l'AMM correspond à une situation bien précise. Dès lors que l'on sort de cette situation, il existe une part d'inconnu potentiellement préjudiciable au patient. Il est intéressant de noter qu'une étude a permis de montrer que les effets indésirables étaient plus nombreux lors de l'utilisation hors AMM des médicaments que lors de l'utilisation respectant l'AMM (13). Les auteurs ont relevé 95 effets indésirables sur 1574 prescriptions hors AMM (6%) tandis qu'ils n'ont identifié que 112 effets indésirables sur 2881 prescriptions AMM (3.9%). Une autre étude menée par Bellis et al est arrivée à la même conclusion (14). Dans leur étude américaine, Carpenter et al, ont comparé le nombre de retraits et d'alertes majeures rencontrés entre des médicaments approuvés avec une date limite pour l'approbation et ceux approuvés sans date limite pour l'approbation (15). L'étude cherchait donc à savoir si les médicaments mis « prématurément » sur le marché étaient à l'origine de plus de problèmes après leur mise sur le marché. L'équipe a montré qu'il y avait six fois plus de retraits pour cause de pharmacovigilance et quatre fois plus d'alertes majeures avec les médicaments mis prématurément sur le marché. Bien que ces études montrent le risque de la prescription hors AMM, il ne faut pas négliger l'apport possible de ces prescriptions pour certains patients malgré leurs coûts (16).

Enfin, le remboursement des prestations pouvant être remis en cause en cas de non-respect du cadre de l'AMM de certains produits par l'assurance maladie, la structure délivrant le médicament en dehors du cadre de l'AMM prend également un risque financier potentiellement non négligeable dans le cas d'une molécule facturée en sus des GHS.

V) Comment la prescription hors AMM est-elle encadrée ?

1) L'hôpital et le Contrat de Bon Usage (CBU)

En France, à l'hôpital, l'encadrement de la prescription hors AMM, pour certains médicaments, remonte à 2005 avec le décret n° 2005-1023 du 25 août 2005 qui a mis en place le CBU (3). En effet, à l'hôpital, le remboursement du médicament dépend de sa classe. On distingue deux groupes de médicaments, ceux compris dans le Groupe Homogène de Séjour (GHS) et ceux hors GHS. Ces GHS sont le pendant financier du Groupe Homogène de Malade (GHM) et correspondent à un tarif défini par l'assurance maladie. Les hôpitaux sont ainsi remboursés en fonction de leur activité selon ces GHM/GHS qui englobent notamment le prix des médicaments mais aussi tout ce qui est en rapport avec le séjour hospitalier du patient tels que les soins. Les médicaments compris dans ce GHS sont généralement les médicaments peu chers et courants comme les antihypertenseurs ou les antidiabétiques. On peut néanmoins citer des médicaments compris dans ce GHS mais pourtant onéreux comme le Glivec®, utilisé dans la leucémie myéloïde chronique. Les contrôles sont plus rares sur ces prescriptions et le prix des médicaments est finalement englobé dans le GHS. En ce qui concerne les médicaments hors GHS, souvent onéreux, ils sont remboursés à l'euro près en sus des GHS, sous réserve du respect d'un CBU. Ce CBU a été mis en place par le décret n° 2005-1023 du 25 août 2005 (3). Il a pour objectifs d'améliorer et de sécuriser, au sein d'un établissement de santé, le circuit du médicament, des produits et prestations et de garantir leur bon usage. Il est conclu pour une durée de cinq ans, entre le directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS), le représentant légal de l'établissement après avis conforme de la Commission Médicale d'Etablissement (CME) et de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS), ainsi que de l'assurance maladie (3,17).

L'établissement souscrit à des engagements généraux relatifs aux médicaments ou aux produits et prestations, notamment :

- l'informatisation du circuit du médicament et du circuit des produits et prestations
- le développement de la prescription et de la dispensation à délivrance nominative
- la traçabilité de la prescription, à l'administration pour les médicaments ou à l'utilisation pour les produits et prestations
- le développement d'un système d'assurance de la qualité
- la centralisation de la préparation et de la reconstitution des traitements anticancéreux sous la responsabilité d'un pharmacien
- le développement des pratiques pluridisciplinaires ou en réseau (18).

L'établissement souscrit également à des engagements spécifiques aux produits financés en sus des GHS. Leur utilisation doit être conforme aux Référentiels de Bon Usage (RBU) édités par l'Institut national du Cancer pour les médicaments anticancéreux, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour les produits hors cancérologie et la Haute Autorité de Santé pour les dispositifs médicaux implantables. Le bon usage du médicament correspond à l'utilisation du bon médicament, au bon patient, à la bonne dose, au bon moment et avec la bonne voie. Les référentiels permettent de résumer et d'intégrer les données de la science. Ainsi, les RBU en cancérologie :

- rappellent les indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
- définissent les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)(anciennement protocoles thérapeutique temporaires, PTT).
- déterminent les situations hors AMM définies comme inacceptables (3).

Les RTU correspondent à des situations hors AMM pour lesquelles le rapport bénéfices/risques est considéré comme favorable en fonction des données scientifiques disponibles au moment de leur élaboration. Toutes les spécialités avec AMM peuvent bénéficier d'une RTU, celle-ci étant délivrée pour 3 ans.

La RTU est élaborée si les deux conditions suivantes sont remplies :

- il existe un besoin thérapeutique non couvert, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM ou une ATU
- le rapport bénéfices/risques du médicament est supposé favorable (1).

En l'absence d'alternative pour le patient, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture. On parle alors d'utilisation hors Référentiel de Bon Usage (hors RBU). En contrepartie du respect des engagements souscrits par l'établissement de santé, un taux de remboursement de 100 % par l'assurance maladie est garanti à l'établissement pour les molécules financées en sus des GHS. Dans le cas d'une facturation d'une molécule financée en sus des GHS ne répondant pas aux critères cités ci-dessus, le taux de remboursement de la spécialité est fixé à un taux inférieur dans la limite de 70%. Le CBU engage aussi l'établissement et notamment la pharmacie à usage intérieur à suivre la consommation individuelle des prescriptions individuelles par patient et par prescripteur ou par service.

En résumé, un prescripteur peut prescrire en respectant le RBU, c'est-à-dire que la molécule possède une AMM ou une RTU pour l'utilisation voulue. Dans le cas, où la molécule est

prescrite sans respecter le RBU, la prescription doit être accompagnée de références scientifiques solides (Fig.1).

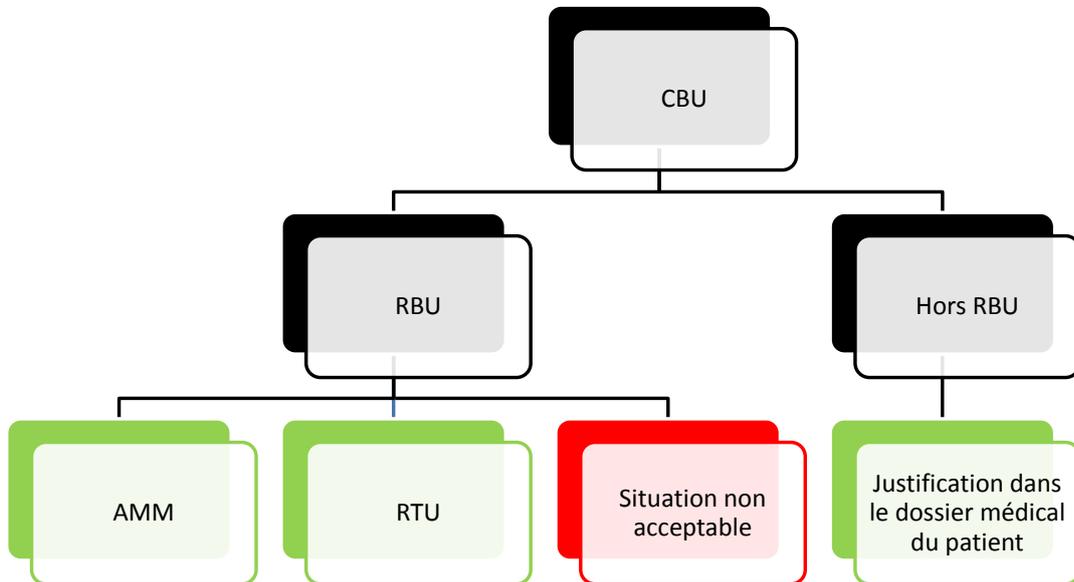


Figure 1 Schéma récapitulatif du CBU

2) Intérêt du CBU

Les intérêts du CBU sont multiples autant pour les patients, que pour les professionnels de santé et les établissements de soins. Le point fort du CBU concernant les patients est l'accélération et/ou la facilitation de l'accès aux molécules innovantes de par la création des RTU et des remboursements lors de la justification des prescriptions. Cela assure également une équité d'accès aux traitements et peut faciliter l'adhésion du patient à son plan personnalisé de soin. Pour les professionnels de santé, le CBU peut tout d'abord déclencher une prise de conscience "civique" liée au coût des traitements mais surtout permet un gain de temps pour l'argumentation des décisions choisies. L'autre point intéressant du CBU est l'incitation au décloisonnement des différentes professions. En effet, la participation des pharmaciens aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) ou les consultations infirmières lors des instaurations de chimiothérapie sont des éléments qui ont permis d'augmenter le lien qui existait entre tous les professionnels de santé. Pour les établissements, le CBU a permis d'avoir un contrat d'objectifs afin de permettre aux patients de disposer des meilleurs soins possibles sans discrimination financière notamment. Néanmoins, le CBU

nécessite des exigences afin de toujours être en règle avec les recommandations et de pouvoir bénéficier de ses avantages.

En résumé, l'objectif des CBU est de gagner en efficacité, c'est-à-dire d'avoir des dépenses de santé maîtrisées pour une prise en charge optimale des patients en faisant intervenir l'ensemble des professionnels de santé autour d'un même patient afin d'apporter les compétences complémentaires, et ce de manière formalisée.

3) En ville

En 2010, l'affaire du Médiateur® a montré les risques de l'utilisation des médicaments hors AMM en ville. La loi du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (1) a été rédigée en conséquence et a permis de donner un cadre légal aux prescriptions hors AMM. En outre, cette loi a permis de renforcer la pharmacovigilance dans l'optique de modifier, retirer ou supprimer certaines AMM selon la réévaluation du bénéfice/risque d'un médicament.

Avant la parution de cette loi, la prescription hors AMM ne faisait pas l'objet d'un encadrement juridique rigoureux. Le conseil d'état et la cour de cassation étaient seuls juges de la bonne utilisation hors AMM d'un médicament selon plusieurs critères. Par exemple, le fait qu'il n'existe pas de solutions thérapeutiques disposant d'AMM, ou que le traitement soit reconnu comme efficace et non dangereux pour la communauté (1,5). Depuis la parution de cette loi, un médicament peut faire l'objet d'une prescription hors AMM en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) si :

- l'indication ou les conditions d'utilisation considérées ont fait l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) établie par l'ANSM.

- 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.

Le praticien a l'obligation d'informer le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son AMM et qu'il y a absence d'alternative médicamenteuse appropriée. Il doit aussi informer le patient des risques encourus, des contraintes, et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament. Il doit, par ailleurs, porter sur l'ordonnance la mention "prescription hors AMM", et est tenu de motiver sa prescription dans le dossier médical du patient (19). Des contrôles, réalisés par la sécurité

sociale, permettent ensuite de vérifier l'utilisation AMM des médicaments. Le remboursement peut donc ensuite être refusé.

VI) La prescription hors AMM en pratique

Peu d'études ont permis d'évaluer le chiffre des prescriptions hors AMM. De plus, selon les pays et la législation correspondante, les chiffres peuvent différer. Toutes spécialités confondues, la part des prescription hors AMM pourrait représenter de 11 à 20% (2,20). Il existe également une grande disparité entre les spécialités médicales et les médicaments. Dans l'étude de Radley (2), la prescription hors AMM représentait 46% des prescriptions dans le domaine de la cardiologie (en excluant les antihypertenseurs et les hypocholestérolémiants). La gabapentine et l'amytriptiline étaient prescrites respectivement dans 83 et 81% des cas dans une indication ne respectant pas l'AMM et représentaient les médicaments les plus prescrits hors AMM. La pédiatrie est aussi très souvent synonyme de prescription hors AMM car les médicaments ne sont que rarement développés et donc indiqués pour les populations pédiatriques. Une revue de la littérature réalisée par Cuzzolin et al a reporté une incidence allant de 36 à 100% de prescriptions hors AMM dans le domaine de la pédiatrie (21).

En oncologie, la prescription hors AMM peut aussi sembler importante à cause de l'évolutivité rapide de certaines pathologies, d'une population très hétérogène et d'une prise en charge complexe faisant intervenir la chirurgie, la radiothérapie et les multiples lignes possible de chimiothérapie. Qu'en est-il donc de la prescription hors AMM et hors RBU en oncologie en France et dans le monde ?

1) En France

En France, il n'existe que très peu d'études qui évaluent le pourcentage d'utilisation hors AMM des médicaments anticancéreux. Une étude menée à l'hôpital de Tenon en 2007 sur 219 patients avait pour objectif principal de déterminer le taux de prescriptions conformes aux indications du RBU pour les tumeurs digestives et d'analyser la pertinence des prescriptions non conformes au regard du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). L'étude ne concernait que les médicaments financés en sus des GHS (22). Les résultats ont montré que 75% des administrations étaient conformes au RBU. Dans les 25% restants, la moitié des prescriptions étaient pertinentes au vu du TNCD. L'autre moitié n'était donc ni conforme au RBU ni pertinente avec le TNCD et l'on retrouvait une justification écrite dans les comptes rendus dans seulement 40% des cas. En résumé, environ 7% des prescriptions étaient hors

RBU, hors recommandation du TNCD et sans justificatif dans le dossier du patient. Le même hôpital de Tenon a effectué une enquête de pratique sur 396 chimiothérapies pendant 4 semaines en Novembre 2002 (11). Cette étude a montré que 33% des prescriptions n'étaient pas conformes au libellé de l'AMM. Une autre étude datant de 2004 a été réalisée sur deux centres référents en cancérologie (23). Dans les tumeurs solides, elle comparait les prescriptions d'anticancéreux à l'indication AMM ainsi qu'aux données de la science. L'étude a montré que 67,1% des prescriptions respectaient l'AMM et que ce nombre s'élevait à 81,7% avec une interprétation élargie de l'AMM. Dans 17,7% des cas d'utilisation hors AMM, l'indication reposait sur un essai randomisé de phase III et dans 49,2% l'indication reposait sur au moins un essai de phase II randomisé ou plusieurs essais de phase II non randomisés convergents. Cette étude avait permis également de montrer, en mettant à part les tumeurs rares, que 10% du coût total des chimiothérapies concernait la prescription hors AMM, dont la moitié ne reposait que sur un niveau de preuve limité. Enfin, un autre travail réalisé aux hôpitaux universitaires de Strasbourg a analysé les 6168 prescriptions de chimiothérapie en hôpital de jour sur l'année 2002 (24). Les résultats ont montré que 6,7% des prescriptions concernaient des indications hors AMM avec notamment une part importante dans le traitement du cancer de la prostate et de la vessie. Les Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) ont réalisé pendant 3 mois, entre décembre 2013 et janvier 2014, le recueil des initiations de traitement pour 6 molécules anticancéreuses (25). Les molécules concernées étaient le pemetrexed, le bevacizumab, le panitumumab, le rituximab, le cetuximab et le trastuzumab. L'étude réalisée par l'OMEDIT avait pour but de connaître le nombre de patients concernés par des situations hors AMM, hors PTT et/ou hors RTU. Le deuxième objectif était d'identifier des situations éligibles à une potentielle RTU. L'étude a permis d'inclure 22195 patients et la part de hors AMM retrouvée a été de 17%. Les molécules les plus prescrites hors AMM étaient le pemetrexed (25,8%) le rituximab (23%) et le bevacizumab (16,4%). La part importante de prescriptions de pemetrexed hors AMM s'explique par l'utilisation dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules, de l'association carboplatine-pemetrexed à la place de cisplatine-pemetrexed. Le carboplatine est en effet mieux toléré que le cisplatine notamment sur le plan rénal. Le rituximab a été beaucoup utilisé hors AMM dans les lymphomes pour lesquels il n'a pas l'AMM comme les lymphomes du manteau, les lymphomes de la zone marginale et la maladie de Waldenström. Enfin, la part élevée de prescriptions hors AMM pour le bevacizumab s'explique par son utilisation pour le traitement des glioblastomes mais avec des nombreuses références scientifiques (26–31). En ce qui concerne le panitumumab, le

cetuximab et le trastuzumab, ils étaient moins prescrits hors AMM (respectivement 10.1%, 7.5%, 8.3%). Cette étude a permis de soulever plusieurs problématiques pour les établissements de santé. Tout d'abord, une des difficultés rencontrées a été l'absence d'harmonisation des libellés des situations hors référentiels (25). L'autre difficulté a été le positionnement des lignes de traitement. Les termes 1^{ère} ligne rechute, 2^{ème} ligne ou 1^{ère} ligne après induction ont pu porter à confusion (25). Il semble donc nécessaire d'harmoniser les pratiques et la création d'un thésaurus semble être nécessaire pour le futur.

2) En Europe

Là encore, très peu d'études permettent d'avoir une idée de l'utilisation hors AMM des médicaments anticancéreux. En Italie, une étude des prescriptions hors AMM de médicaments de chimiothérapie a été menée sur deux semaines en mai 2006 dans 15 hôpitaux différents (32). Sur les 644 patients inclus et 1053 médicaments prescrits, 18,9% des prescriptions étaient hors AMM mais le plus souvent justifiées par des références scientifiques. Les principales utilisations hors AMM concernaient des prescriptions dans des pathologies d'organe non citées dans l'AMM du produit, des prescriptions dans des pathologies rares, des lignes de traitement non respectées ou des associations/monothérapie également non respectées. Une équipe suisse (33) s'est intéressée au même problème et a récolté les données de prescription d'anticancéreux d'Octobre à Décembre 2012. Sur 985 patients recevant 1737 médicaments anticancéreux, 32,4% des patients ont reçu une chimiothérapie hors AMM correspondant à 27,2% des 1737 médicaments anticancéreux administrés. Les raisons principales retrouvées étaient l'absence d'approbation pour la maladie et l'utilisation modifiée du médicament. Cependant l'utilisation hors AMM était en accord avec les recommandations de l'European Society for Medical Oncology dans 93.4% des cas.

3) Dans le monde

Aux Etats-Unis, plusieurs publications permettent de se rendre compte de la présence de la prescription hors AMM en oncologie. En 1991, elle était évaluée à 33% des prescriptions (34). En 2006, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) publiait un article dans lequel elle évaluait la prescription hors AMM en cancérologie à 50% (35). Deux études publiées en 2010 et 2015 ont permis de mieux évaluer et chiffrer la prescription hors AMM aux Etats-Unis. La première a évalué sur les dix molécules les plus couramment prescrites la

prévalence de l'utilisation hors AMM sur 122 centres d'oncologie médicale pendant l'année 2010 (36). Les molécules étudiées ont été la gemcitabine, le docétaxel, le rituximab, le trastuzumab, le bortézomib, le bevacizumab, le cetuximab, le pemetrexed, l'azacitidine et le paclitaxel lié à l'albumine. Trente pour cent des prescriptions ont été retrouvées hors AMM dont la moitié n'était pas conforme à une indication hors AMM recommandée par le National Comprehensive Care Network (NCCN) ; le NCCN étant le réseau qui établit le fondement de la couverture des contrats d'assurance. Sur le plan financier, les prescriptions hors AMM ont représenté 37% des dépenses. Les prescriptions hors AMM avec recommandation du NCCN ont représenté 2 milliards de dollars tandis que celles non recommandées par le NCCN ont été évaluées à 2.5 milliards de dollars. Les auteurs ayant réalisé l'étude en 2015 se sont intéressés à l'utilisation hors AMM des chimiothérapies dans le cancer du sein durant 9 années (37). Un total de 2663 femmes a été inclus dans l'étude conduisant à l'étude de 14 586 prescriptions. La prescription hors AMM a représenté 13,0% des prescriptions. Sur les 65 médicaments anticancéreux utilisés et étudiés, 55,4% ont été prescrit au moins une fois hors AMM. Les médicaments les plus retrouvés ont été dans l'ordre décroissant, la vinorelbine, le carboplatine, le bevacizumab, le leuprolide, la doxorubicine, liposomale et le cisplatine. Cependant, les principales raisons de ces prescriptions hors AMM étaient l'existence de références scientifiques ou de recommandations par des assurances privées. Les autres raisons étaient des sujets plus jeunes, des ethnies autres que les caucasiens, n'étant pas référencés dans l'AMM du médicament. En Australie, une équipe a évalué 448 protocoles de chimiothérapies contenant 82 médicaments de chimiothérapie (38). Elle a retrouvé 42.2% de protocoles hors AMM. Cependant, plus de 90% de ces prescriptions hors AMM étaient basées sur des références scientifiques validées. L'article met aussi en avant la disparité des soins en Australie. En effet, bien que justifiées, ces prescriptions hors AMM n'étaient pas remboursées et conduisaient donc à une inégalité des chances pour les patients et des choix compliqués pour le médecin. Une autre étude australienne réalisée par Poole et Dooley consistait à évaluer la part de hors AMM dans un centre de lutte contre le cancer (39). L'étude concernait aussi bien les médicaments anticancéreux que les autres médicaments. L'étude a porté sur 130 patients et 1351 prescriptions. Les auteurs ont retrouvé 242 prescriptions hors AMM soit 18% de prescriptions hors AMM. Les auteurs rapportaient également que 85% des patients avaient au moins eu une prescription hors AMM. Ils notaient également que certains patients ont bénéficié de 9 médicaments hors AMM. Ces études indiquent que la prescription hors AMM est également courante dans le monde comme en Europe avec les mêmes difficultés que cela peut engendrer, notamment en termes de financement et de remboursement

Tableau 1 Récapitulatif des différentes études évaluant les prescriptions hors AMM en oncologie.

Date	Pays	Etude	Hors AMM/RBU %
2004 (11)	France	396 patients, pendant 4 semaines, traités pour des tumeurs solides.	33%
2009 (22)	France	219 patients ayant reçu des médicaments hors GHS dans les cancers digestifs. (1973 administrations).	25%
2006 (23)	France	11 médicaments suivis correspondants à 1561 prescriptions dans des tumeurs solides	32.9%
2005 (24)	France	Analyse sur une année de 6168 prescriptions de chimiothérapies	6.7%
2014 (25)	France	Etude réalisée par les OMEDIT. Evaluation des prescriptions hors AMM de 6 molécules traceuses, hors GHS.	17%
2009 (32)	Italie	644 patients et 1053 prescriptions de chimiothérapies pour tout type de cancer	18.9%
2014 (33)	Suisse	985 patients et 1735 prescriptions d'anticancéreux pour tout type de cancer.	27.2%
2013 (36)	Etats-Unis	Analyse des 10 anticancéreux les plus utilisés dans 122 établissements.	30%
2015 (37)	Etats-Unis	Analyse des prescriptions d'anticancéreux dans le cancer du sein sur 9 années. 14586 prescriptions	13%
2012 (38)	Australie	Analyse de 448 protocoles de chimiothérapie dans 15 tumeurs différentes.	42.2%
2004 (39)	Australie	Analyse sur un jour des prescriptions dans un centre anti cancer. Tous les médicaments étaient inclus. (1351 prescriptions)	22%

VII) La prescription hors AMM au CGFL

Pour encadrer la prescription hors AMM au CGFL, une réunion hors RBU est organisée toutes les deux semaines. Elle permet au médecin de présenter le(s) patient(s) pour lequel(s) il voudrait utiliser un anticancéreux hors AMM. Tous les anticancéreux sont inclus, qu'ils soient financés en sus des GHS ou non. Le médecin apporte la ou les références bibliographiques sur lesquelles il se base. Après discussion entre les médecins, l'autorisation est accordée ou non pour un nombre de cures déterminé. Le compte-rendu final est ensuite intégré au dossier du patient. Les données sont également incluses dans une base hors RBU propre au CGFL.

Ces réunions hors RBU sont à différencier des RCP. Les RCP sont réalisées pour tous les patients tandis que les réunions hors RBU sont réalisées pour les raisons mentionnées plus haut. Cependant, il est à noter que la réunion hors RBU est réalisée en plus de la RCP pour un même patient. Ceci permet de renforcer la sécurité du patient liée à l'usage hors référentiel de bon usage du médicament.

VIII) Description de l'étude

L'objectif de notre étude était d'évaluer la prescription hors AMM au CGFL. Dans un premier temps, nous avons voulu évaluer la durée de traitement des prescriptions hors AMM dans les situations les plus fréquemment rencontrées. Chaque validation en réunion hors RBU a été comptabilisée entre le 03/11/2010 et le 15/02/2016. Une validation hors RBU correspond à une autorisation pour 4 cycles de chimiothérapie en moyenne. Ainsi, pour chaque cancer, nous avons pu déterminer le nombre de validations hors RBU pour chaque médicament. Les utilisations des médicaments ont été considérées comme hors AMM s'ils correspondaient à l'une des conditions suivantes:

- le médicament n'avait aucune autorisation (pas d'AMM ou pas de RTU) pour la situation clinique (organe, ligne de traitement) dans laquelle il a été utilisé.
- le médicament a été approuvé, mais utilisé dans une combinaison inappropriée avec d'autres médicament(s) anticancéreux.

Tous les médicaments ont été inclus qu'ils soient ou non financés en sus des GHS. Les informations sur l'âge du patient et le sexe, la localisation de la tumeur, le stade et le nombre de renouvellement ont été collectées. En raison de la prévalence de certaines prescriptions, notre attention a été concentrée sur six situations différentes : les prescriptions de FOLFIRINOX dans le cancer du pancréas, les prescriptions de bevacizumab dans le cancer de

l'encéphale, les prescriptions de nivolumab dans le cancer du poumon non à petites cellules, les prescriptions d'irinotecan dans le cancer du poumon à petites cellules, les prescriptions de l'association pertuzumab-trastuzumab dans la cancer du sein au-delà de la première ligne et les prescriptions de bevacizumab dans le cancer du sein au-delà de la première ligne également. Nous avons recueilli la date de début de traitement et la date de dernière cure ce qui nous a permis de calculer le temps avant le changement de traitement (TTC). Les causes des changements de traitement étaient la progression, la toxicité, la mise en soins palliatifs ou le choix du patient. Dans un deuxième temps, nous avons voulu déterminer ce que représentait la part des prescriptions hors AMM par rapport aux prescriptions AMM pour pouvoir nous comparer aux études précédemment citées et évaluer la part prise par ces prescriptions dans la pratique quotidienne. Nous avons également essayé d'estimer les dépenses liées à ces prescriptions hors AMM. Pour cela, nous avons calculé la valeur financière des prescriptions hors GHS hors AMM et des prescriptions hors GHS AMM sur la période allant de juillet 2014 jusqu'à février 2016. La date de début a été choisie car elle coïncide avec le début de l'informatisation de la prescription. Il était en effet compliqué de calculer la valeur financière des prescriptions avant cette date. Ensuite, seuls les produits hors GHS ont été inclus car le suivi financier est réalisé seulement sur ces produits. Pour évaluer si ces chiffres étaient représentatifs, nous avons tout de même déterminé que les médicaments hors GHS représentaient la majorité des dépenses de l'établissement concernant les médicaments.

2^{ème} PARTIE : Article en version anglaise

Off-label prescriptions in oncology: study in a French anticancer center.

Abstract

Purpose The aim of the study was to assess off-label use of anticancer drugs using data from a French anticancer center.

Methods 831 patients treated with off-label drugs between 03/11/2010 and 15/02/2016 were included in this study. Every off-label validation was systematically registered. We focused the analysis on FOLFIRINOX in pancreas cancer, bevacizumab in brain cancer, nivolumab in non-small cell lung cancer (NSCLC) (for the management of financial risk), and irinotecan in second-line small cell lung cancer (SCLC). In breast cancer the association of pertuzumab and trastuzumab and the bevacizumab uses beyond the first line of treatment were also analyzed.

Results: Median TTC (mTTC) was 8.0 months (95% CI 2.3-14.6 months) for FOLFIRINOX in pancreas cancer (n=26), 4.4 months (95% CI 3.5-5.5 months) for bevacizumab in brain cancer (n=209), not reached for nivolumab in NSCLC (n=17) but the mean time of use was 4.5 months (95%CI 2.9-6.2 months), 3.9 months (95%CI 1.4-16.7 months) for irinotecan in SCLC (n=21), not reached for pertuzumab-trastuzumab (n=13) but mean time of utilization was 10.1 months (95%CI 7.0-13.1 months) and 9.2 months (95%CI 4.1-16.0 months) for bevacizumab (n=21) beyond first-line in breast cancer.

During this study, off-label prescriptions represented around 13% of total prescriptions and represented 31.2% of total spending.

Conclusion Some off-label uses can be brief and are still subjects to discussion. On the contrary the length of utilization for some patients or a group of patients of an off-label use can raise study generating hypothesis. Finally, some off-label uses are similar to published studies and confirm that they can be a good choice in everyday practice

Introduction

Off-label use is defined as the use of a drug outside either of its indication, or its line of treatment or its route of administration, or its dosage which have been approved by the national authorities (ANSM in France). In France, when a drug gets its approval, an *Autorisation de Mise sur le Marché* (AMM) is published in the “*Journal Officiel*” under the

authority of the Health Ministry. The prevalence of off-label anticancer drug use is not well described and data on this subject are limited. In the world, some study report an off-label use for anticancer drug between 15 and 50% (1–6). In France, statistics are in the same range (between 19 and 33%)(7–10). The Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l’Innovation Thérapeutique (OMEDIT) has assessed off-label use during 3 months for 6 tracer anticancer drugs (pemetrexed, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab, rituximab and panitumumab) (10). Off label use was assessed up to 19% of the prescriptions for 22195 patients. Off-label use happens often in rare diseases because of the lack of data allowing approval by the authorities (11). Another reason for off-label use is the frequent delay between the international references or consensus and the initial or modified on-label approval (12). At last, on-label is often approved for a specific population category that is not representative of the real life population encountered in everyday practice. For example, the drug use is extended to the elderly or to children who are rarely included in large phase III studies and for whom there is no clear evidence of efficacy (1,13).

In France, reimbursements of the majority of the drugs are covered by the “Assurance Maladie” and for the hospitalized patients included in the classic hospital financing. Since august 25, 2005, a small part has been financed in addition to the classic hospital financing according to a law article establishing the reference system for anticancer drugs good use (*référentiels de bon usage (RBU)*) (7,14). The use of anticancer drugs are classified either as “on label use” defined by the texts of the approval, or “temporary use” (*Recommandations temporaires d’utilisation (RTU)*) or unacceptable use. RTU are considered off-label but with a good risk-benefit ratio. They are transitory for three years, waiting for additional data to get or not, an on-label-use approved by authorities. Unacceptable situations are situations where the risk-benefit ratio is considered as unfavorable. If the prescription is not on label or within an RTU, the prescriber must clearly justify its prescription through a collegial meeting with presentation of national or international references and/or consensus (14). Reimbursement of the anticancer drugs may vary between 70% and 100% according to the good use of anticancer drugs. In this study, we tried to quantify off-label use of anticancer drugs at CGFL and assess its interest.

Methods

Data from every patient receiving off-label anticancer drug treatment between 03/11/2010 and 15/02/2016 at CGFL were prospectively collected. The drug uses were considered off-label if

they met one of the following conditions: the drug had no approval (No AMM or no RTU) for the clinical setting (organ of the primary tumor, line of treatment) where it was used, the drug was approved but used within an inappropriate combination with other anticancer drug(s). Every cancer was included in the study. An off-label validation corresponded to a permission for at mean 4 cycles of chemotherapy and all validations were systematically registered. All drugs were included, whether financed or not by the classic hospital financing. Information about the patient's age and sex, tumor disease, stage, and number of renewal were collected. Due to the prescription prevalence, our attention was focused on four types of cancer: brain cancer, digestive cancer, thoracic cancer and breast cancer. Digestive cancers were divided into six subtypes whereas thoracic cancers were divided into two subtypes, NSCLC and SCLC. We also collected the treatment start date and end date allowing us to calculate the time before treatment change (TTC) corresponding to the interval between the first prescription of the off label drug and the subsequent anticancer treatment. The causes of treatment changes were progression, toxicity, supportive care or patient choice. The anticancer center, Georges François Leclerc (CGFL) is located in Côte d'Or, Burgundy. At CGFL, in the medical oncology department, an "off-label meeting" regrouping medical oncologists and pharmacists takes place every two weeks. Every doctor presents his case for an off-label use which is discussed and validated or not. This meeting is independent from multidisciplinary meetings which are more concerned by surgical, radiotherapy and medical oncology strategies. When the off-label use is validated, the decision is registered into the patient file and into a specific database. Data were extracted from this database to assess off-label use in CGFL.

Statistical methods

Quantitative variable were described using mean with standard deviation and median with range. Qualitative variables were described using percentages. Time before treatment change was determined using the Kaplan Meier method. It was defined as the interval between the first prescription of the off label drug and the subsequent anticancer treatment. Patients without treatment change were censored at the date of the last follow-up. Analyses were performed using STATA v13. P values less than 0.05 were considered as significant.

Results

A total of 831 records were analyzed. Table 1 reports the characteristics of 831 patients. The most important cancers were brain (29.5%), digestive (23.1%), thoracic (13.0%) and breast cancer (10.0%).

Digestive Cancer

Digestive cancers were divided into 6 subtypes: colorectal, neuroendocrine tumor and pancreas, stomach, esophagus, biliary tree and liver, and anus (Table 2). Majority of prescriptions were for stage IV cancer. In pancreas cancer, 5-fluoro-uracil was widely prescribed (66.4%) facing FOLFIRI, FOLFIRI 3, FOLFOX and FOLFIRINOX protocols. FOLFIRINOX was used in first line instead of gemcitabine which is the standard on-label drug (15). Twenty-six patients had FOLFIRINOX in metastatic pancreas cancer, 24 in first line and 2 beyond first line. Median TTC for FOLFIRINOX was 8.0 months (95% CI 2.3-14.6 months) and 6 months TTC was 57.7% (95% CI 36.8-73.9%). One patient had a total response and was in remission.

Brain cancer

A total of 245 patients received off-label drugs corresponding to 874 off-label validations. Locally advanced cancers were an important part of the treated situations. Bevacizumab was the major drug (Table 2) and was prescribed at first relapse after radiotherapy and temozolomide. Bevacizumab was used either alone or in combination. Fotemustine, temozolomide and irinotecan were the most prescribed drugs in association with bevacizumab. We determined TTC for each patient receiving bevacizumab (n=209). TTC for bevacizumab corresponded to duration of treatment with bevacizumab alone and/or in association for recurrent glioblastoma. Median TTC with bevacizumab was 4.4 months (95% CI 3.5-5.5 months) and 6 months and one year TTC were 40.1% (95% CI 32.6-47.5%) and 19.8% (95% CI 12.9-27.8%) respectively.

Thoracic Cancer

Thoracic cancers were divided into non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC). All prescriptions were for stage IV cancer. Sixty-nine patients were treated during this period for NSCLC, representing 120 off-label validations (Table 2). Nivolumab

represented one third of the validations but was not corresponding to off-label prescriptions. It was validated in these meeting for traceability and for strengthened financial monitoring because it was approved by authorities with a risk management plan. Median TTC for patients receiving nivolumab was not reached. The mean time of treatment use was 4.5 months. In total, 6 patients have had nivolumab for more than 6 months representing 35% of patients. Three patients are still receiving nivolumab at last update. A total of 176 prescriptions of nivolumab were counted conducting us to evaluate cost of nivolumab to 515 000€. For SCLC, irinotecan (31.6%) and carboplatin (28.2%) were the most prescribed drugs (Table 2). Twenty-one patients were treated with irinotecan after first-line platinum based therapy. Irinotecan was used instead of topotecan, which is the standard second line treatment (16,17). For twelve patients, irinotecan have been associated with carboplatin. Median TTC for patients treated in second-line with irinotecan alone or in association was 3.9 months (95% CI 1.4-16.7 months). For 18 patients, treatment was stopped for progression.

Breast cancer

Breast cancers were metastatic for 95%. Major drugs were trastuzumab (22.8%), bevacizumab (14.0%) and pertuzumab (13.6%). Off-label prescriptions of pertuzumab were pertuzumab-trastuzumab and docetaxel beyond first-line and pertuzumab-trastuzumab and paclitaxel regardless of the line. In our study, 20 patients met these criteria. But, 7 had this association in first line with paclitaxel instead of docetaxel because it is hardly tolerated with diarrheas, nail changes and alopecia. Our objective was to evaluate association of pertuzumab-trastuzumab beyond first-line and it was corresponding to 13 patients. For 9 out 13 patients, paclitaxel was given instead of docetaxel based on publications from Dang and Smyth (18,19). Three patients had docetaxel and one had capecitabine. Median TTC for pertuzumab-trastuzumab in combination was not reached and 6-months and one year TTC were 92.3% (95% CI 26.6-98.9%) and 76.9% (95% CI 44.4-95.3%). Off-label prescriptions of bevacizumab were inappropriate timing with inappropriate combination sometimes, for non HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. Drugs associated with bevacizumab were paclitaxel, capecitabine and gemcitabine. Median TTC for bevacizumab was 9.2 months (95% CI 4.1-16.0 months) and 6 months TTC was 67.4% (95% CI 41.2-83.9)

In our study, off-label drugs represented around 13.2% of total drugs used in the hospital that coherent with the good used contract established between the hospital and health authorities.

However, off-label spending represented during the same period more than 30% (31,3%) of total spending.

Discussion

Digestive Cancer

In pancreas cancer, five year survival is 5% and 50% of patients are dead 4 or 5 months after diagnosis (20,21). In our study, 6 months TTC was 57.7% showing that FOLFIRINOX can be an interesting option for the treatment of patients with metastatic pancreatic cancer. It confirms results of Conroy et al. who have compared FOLFIRINOX versus gemcitabine in first-line therapy of metastatic pancreas cancer (15). In this clinical trial, overall survival was 11.1 months in FOLFIRINOX group versus 6.8 months in the gemcitabine group ($p < 0.001$). Median PFS was 6.4 months in the FOLFIRINOX group and 3.3 months in the gemcitabine group ($p < 0.001$). Our results seem coherent with Conroy et al. study and show that FOLFIRINOX can be an option for metastatic pancreas cancer but should preferably be used in first line with good performance status patients.

Brain cancer

In brain cancer, treatment options for recurrent glioblastoma are scarce and their efficacy is low. Bevacizumab alone has been shown to be active in recurrent glioblastoma (22–25). Associations of bevacizumab with other agents have not shown a benefit over bevacizumab alone (26–29). The Food and Drug Administration (FDA) has approved the use of bevacizumab in recurrent glioblastoma whereas the European medicines agency (EMA) has not, deciding that there are no direct evidence of increased survival. Despite this situation, bevacizumab is widely used off-label in France in recurrent glioblastoma (10). When bevacizumab was used alone (22,24,25), studies have shown median PFS of 2.5-4.2 months and have not shown worse results than bevacizumab in association. In association with irinotecan, temozolomide or fotemustine, studies have shown median PFS of 3.6-5.5 months (26–29). In our study, median TTC was 4.4 months. Our median 6 months TTC was in the same range as PFS in the other studies (between 18.8% and 46%). These results confirm the results of previous studies but it does not conclude that bevacizumab is active in recurrent glioblastoma. Bevacizumab is also still a subject to discussion because some studies have already shown its interest in first-line for glioblastoma (30–32). These results show that it is

difficult in every day practice to determined patients who can really benefit from bevacizumab in glioblastoma in absence of companion diagnostic test. Indeed, our results showed that some patients can benefit of bevacizumab during a long period while other resist totally.

Thoracic Cancer

First-line treatment for NSCLC is a platinum-based doublet. At progression, registered drugs are erlotinib, docetaxel, pemetrexed and nivolumab depending on the type of cancer (squamous or non-squamous). In approval study of nivolumab, comparing nivolumab to docetaxel in squamous NSCLC (33), OS was 9.2 months with nivolumab versus 6.0 months with docetaxel. In another study comparing nivolumab to docetaxel in non-squamous NSCLC (34), nivolumab had a better OS (12.2 vs 9.4 months). In our study, only 17 patients had nivolumab. But first results show that nivolumab is efficient in NSCLC because median TTC is still not reached and 6 patients have had nivolumab more than 6 months. We can see also that patients have either bad response or good response. One of the future challenges will be to select populations on biomarkers because PL-L1 is a challenged candidate (35,36). Our second objective was to evaluate cost of nivolumab because nivolumab was inscribed for off-label meeting in CGFL for traceability and for strengthened financial monitoring. Cost of nivolumab prescriptions amounted approximately 515 000€. Matter-Walstra et al have evaluated cost-effectiveness of nivolumab versus docetaxel and have concluded to a less cost-effectiveness for nivolumab (37). It confirms that finding biomarkers predictive of response to nivolumab will be a big challenge in the future.

In our study, irinotecan used in SCLC have shown similar results as two others studies, which have evaluated association of carboplatin and irinotecan in second-line treatment (17,38). However, second-line regimen can be improved. A recent study has compared cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment and has shown very good results (39). Median overall survival was 18.2 months and median PFS was 5.7 months.

Breast cancer

Association of trastuzumab, pertuzumab and docetaxel is registered in first line for patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer who has not received prior anti-HER-2 therapy or chemotherapy for metastatic disease, thanks to CLEOPATRA trial (40). But a lot of patients had already had anti HER2 chemotherapy (trastuzumab, lapatinib) before approval

of pertuzumab. Though, at progression, trastuzumab-pertuzumab was given to these patients as recommended by the ASCO (41). In Dang and Smyth's studies corresponding to the same studies but with one more year follow-up (18,19), they evaluated the efficacy of pertuzumab-trastuzumab with paclitaxel instead of docetaxel in first and second line of metastatic breast cancer. Median PFS for second line was 16.4 months (95% CI, 8.5 months to not reached) and 6-months PFS was 78%. In our study, median TTC was not reached for two reasons: first, follow-up is not still long enough, and secondly, it could be sign of efficacy for pertuzumab-trastuzumab and taxane based therapy beyond first-line. Our 6-months TTC was higher than PFS in Dang et al study (92.3% vs 78%), but our study was done with very few patients and associated drugs were not only paclitaxel. Our results still show that pertuzumab-trastuzumab and taxane based-therapy have good efficacy beyond first-line. Treatment was well tolerated; grade 3-4 adverse events were peripheral neuropathies but no grade 3-4 diarrheas and fatigue were reported like in Dang study. Use of bevacizumab is controversial in breast cancer even if E2100 trial and other studies showed a benefit in response rate and progression free survival rate in favor of bevacizumab use (42–44). Due to the absence of survival benefit, FDA removed indication from bevacizumab based on 2 studies (45,46). However in France, bevacizumab was still registered in first line in association with paclitaxel for metastatic triple negative breast cancers. In second line, some studies have shown interest in bevacizumab (47,48). In RIBBON-2 study (47) evaluating the efficiency of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment, PFS was 7.2 months. In the second study, time to treatment failure in second line was 6.18 months (95% CI 5.5–7.93). The results in our study are better but with few patients, confirmed by our 95% confidence interval (4.1-16.0 months) and must be confirmed by larger prospective studies.

In conclusion, the prevalence of off-label prescriptions is in the same range as others studies (1–10). Off-label uses and total spending therefore represent a significant proportion of off-label uses. They highlight the importance to follow closely off-label prescription to hold down the health's expenses. A focus on the most frequent situations allows evaluating off-label prescriptions to determine if they are a good alternative in everyday practice.

Study limitations

The main strength of this study is the use of an observational design, reflecting daily clinical practice in patients with cancer. This study, however, suffers from the classical limitation of

mono-centric studies. However, off-label proportion is similar to the RESOMEDIT report suggesting that our result could be consistent with the practices of other anticancer center. Secondly, we were interested in TTC instead of PFS and OS. This limits the comparison with published studies but it nevertheless gives an estimate of the effectiveness of treatments. Despite these limits, our study is one of the rare studies assessing off-label uses in Europe during a long period and in in daily clinical practice. This has enabled us to include a lot of patients with several types of cancers. We have also included all anticancer drugs, even if they were included in classic financial hospital and whatever is their administration route.

Conflict of interest

No conflicts of interest to disclose that inappropriately influence the present work

Acknowledgments

This work was supported by Anticancer Center Georges-François LECLERC of Dijon and the National federation of anticancer center UNICANCER. We wish to thanks the team of oncology for its implication and Anaïs Gauthey for English assistance.

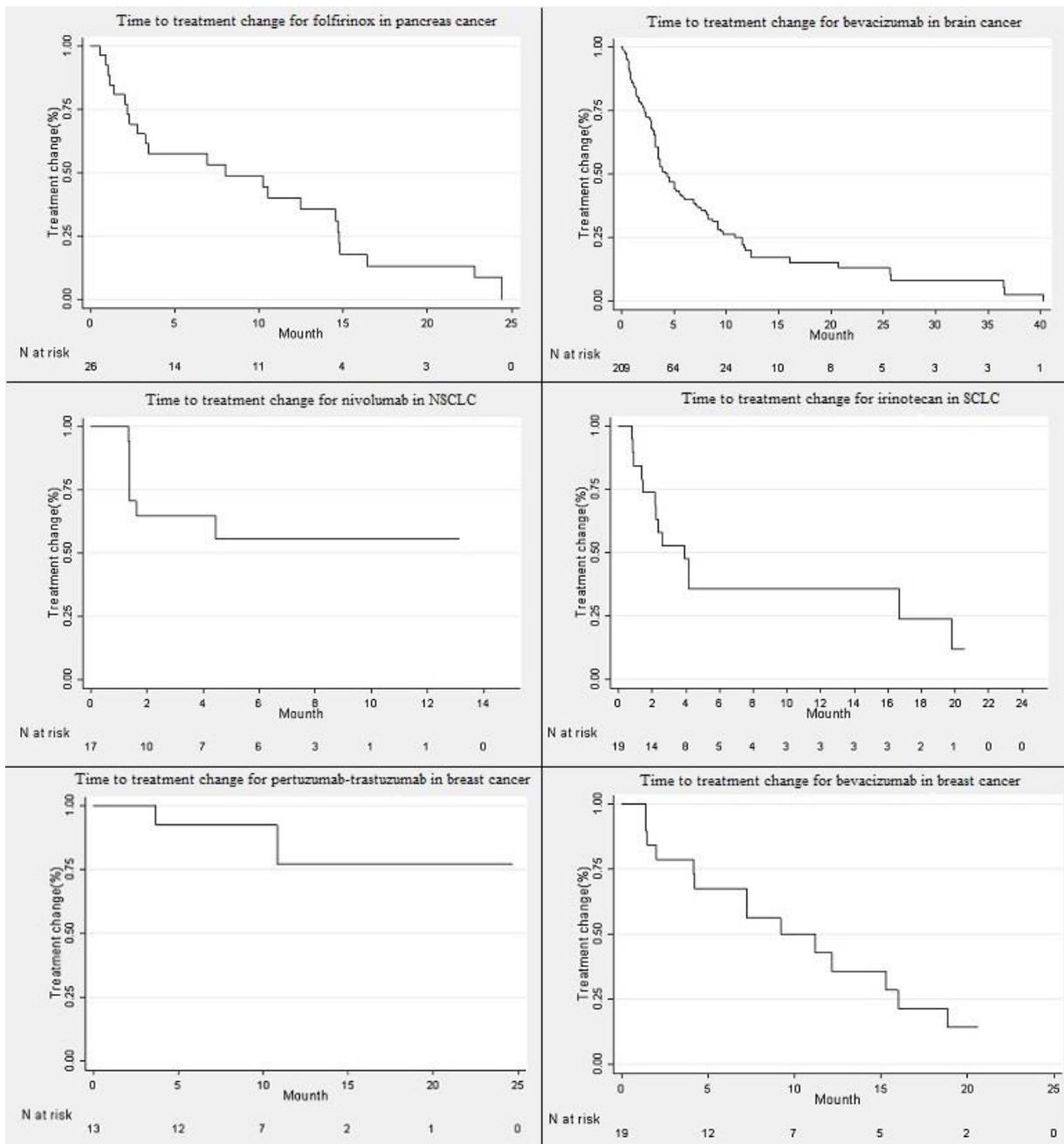


Figure 2 Kaplan–Meier Estimates of TTC according to treatment group

Table 1 Characteristics of 831 patients

Cancer	Number of patients %		Median age [min-max] years	Mean age (sd) years	Ratio men-women (%/%)	Nb of renewal								Nb of molecules per consultation Median
	n	%				0	%	1	%	2	%	≥3	%	
Digestive														
Colorectal	32	3.9	63.9 [36.8-78.2]	62.6 (10.6)	22/10 (68.8/31.2)	29	90.6	3	9.4	0	0.0	0	0.0	3 [1-6]
Neuroendocrine tumor	66	7.9	62.5 [36.8-85.9]	62.7 (10.4)	39/27 (50.1/40.9)	53	80.3	7	10.6	4	6.1	2	3	4 [1-4]
Esophageal	17	2.1	63.1 [44.8-85.3]	64.5 (11.5)	10/7 (58.8/41.2)	14	82.3	1	5.9	2	11.8	0	0.0	2 [1-4]
Anal	12	1.4	64.9 [50.2-79.7]	63.8 (8.4)	1/11 (8.3/91.7)	10	83.3	2	16.7	0	0.0	0	0.0	3 [1-4]
Gallbladder-Liver	22	2.6	63.1 [41.6-79.3]	63.1 (9.7)	9/13 (40.9/59.1)	15	68.2	4	18.2	2	9.1	1	4.5	4 [1-5]
Stomach	43	5.2	63.1 [25.5-87.7]	62.7 (13.3)	33/10 (76.7/23.3)	30	69.7	7	16.3	3	7.0	3	7.0	3 [1-5]
Subtotal	192	23.1	63.2 [25.5-87.7]	62.9 (10.9)	114/78 (59.4/40.6)	151	78.7	24	12.5	11	5.7	6	3.1	3 [1-6]
Brain	245	29.5	58.6 [18.8-83.1]	57.1 (13.0)	140/105 (57.1/42.9)	143	58.4	58	23.7	20	8.2	24	9.7	2 [1-3]
Thoracic														
Non-small cell lung	69	8.2	67.0 [20.6-84.2]	65.3 (11.4)	44/25 (63.8/36.2)	57	82.6	8	11.6	4	5.8	0	0.0	1 [1-4]
Small cell lung	40	4.8	64.3 [45.1-83.5]	64.3 (9.3)	27/13 (67.5/32.5)	28	70.0	8	20.0	3	7.5	1	2.5	2 [1-4]
Subtotal	109	13.0	65.7 [20.6-84.2]	65.0 (10.6)	71/38 (65.1/34.9)	85	78.0	16	14.7	7	6.4	1	0.9	1 [1-4]
Breast	83	10.0	60.1 [38.5-79.9]	60.0 (11.1)	0/83 (0/100)	51	61.5	22	26.5	7	8.4	3	3.6	2 [1-4]
Gynecological	67	8.1	66.1 [30.9-83.9]	63.6 (11.7)	0/67 (0/100)	48	71.6	13	19.4	2	3.0	4	6.0	2 [1-5]
ORL	13	1.6	62.7 [27.8-82.7]	61.9 (14.4)	8/5 (61.5/38.5)	9	69.2	3	23.1	1	7.7	0	0.0	2 [1-4]
Sarcoma	52	6.3	61.7 [20.3-93.4]	61.2 (17.5)	25/27 (48.1/51.9)	40	76.9	8	15.4	3	5.8	1	1.9	1 [1-2]
Urothelial-Prostate	53	6.4	65.4 [32.9-84.4]	65.2 (9.6)	44/9 (83.0/17.0)	48	90.5	3	5.7	1	1.9	1	1.9	1 [1-4]
Other	12	1.4	61.7 [36.4-73.8]	58.6 (13.2)	8/4 (66.7/33.3)	10	83.4	1	8.3	0	0.0	1	8.3	2 [1-4]
Missing data	5	0.6	62.8 [56.2-79.0]	66.0 (9.9)	4/1 (80.0/20.0)									
Total	831	100	62.5 [18.8-93.4]	61.4 (12.5)	414/417 (49.8/50.2)	585	70.8	148	17.9	52	6.3	41	5.0	2 [1-6]

Table 2 Number of off-label validations due to type of cancer

Type of cancer	Brain n=874		Colorectal n=68		NET and pancreas n=151		Stomach n=257		Esophagus n=44		Biliary tree and liver n=74		Anus n=36		NSCLC n=120		SCLC n=117		Breast n=330		Total n=2071
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
MAIN DRUGS																					
Bevacizumab	488	55.9	8	11.8	6	4.0	7	2.7			29	39.4	1	2.8	10	8.4	17	14.4	46	14.0	612
Carboplatin	5	0.6					1	0.4	2	4.5			1	2.8	4	3.4	33	28.2	6	1.9	52
Docetaxel					7	4.6	32	12.5	11	25.0	1	1.3	6	16.6	3	2.5	1	0.9	7	2.1	68
Fotemustine	233	26.7																			233
Irinotecan	10	1.1	5	7.3			8	3.0	1	2.3	2	2.7			3	2.5	37	31.6	3	0.9	69
Oxaliplatin			1	1.5			89	34.6	1	2.3			1	2.8					1	0.3	93
Paclitaxel			2	2.9	12	8.0	20	7.8	1	2.3	3	4.1	8	22.2	6	5.0	3	2.6	42	12.7	97
Pertuzumab							1	0.4											45	13.6	46
Temozolomide	118	13.5																	6	1.9	124
Trastuzumab			1	1.5			37	14.4	5	11.3					7	5.8			75	22.8	125
Other drugs																					
5-fluoro-uracil	1	0.1					8	3.0	2	4.5			6	16.6							17
Abiraterone																			1	0.3	1
Afatinib	1	0.1													1	0.8					2
Aflibercept			5	7.3									1	2.8							6
Bicalutamide															1	0.8					1
Bortezomib	1	0.1																	1	0.3	2
Capecitabine					5	3.3	3	1.2			1	1.3							22	6.7	31
Cetuximab			2	2.9					6	13.6			1	2.8							9
Cisplatin	2	0.2			2	1.3	1	0.4					5	13.8	6	5.0			1	0.3	17
Crizotinib															9	7.6	1	0.9			10
Cyclophosphamide	5	0.6			2	1.3					3	4.1			1	0.8	2	1.7	2	0.6	15
Cytarabine															1	0.8			1	0.3	2
Doxorubicine																	2	1.7			2
Eribuline																			14	4.2	14
Erlotinib	1	0.1	1	1.5							1	1.3			5	4.2			1	0.3	9
Etoposide	2	0.2													1	0.8			1	0.3	4
Everolimus															1	0.8	1	0.9	11	3.3	13
Exemestane																			7	2.1	7
Fulvestrant																			2	0.6	2
Gefitinib															1	0.8					1
Gemcitabine	2	0.2			13	8.7	4	1.6	1	2.3	2	2.7	1	2.8	1	0.8			7	2.1	31

Type of cancer	Brain n=874		Colorectal n=68		NET and pancreas n=151		Stomach n=257 %		Esophagus n=44		Biliary tree and liver n=74		Anus n=36		NSCLC n=120		SCLC n=117		Breast n=330		Total N=2071	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	
Other drugs																						
Imatinib															1	0.8					1	
Lapatinib			1	1.5			4	1.6											15	4.5	20	
Lipo.doxorubicin																			3	0.9	3	
Lomustine	4	0.5																			4	
Methotrexate														1	2.8						1	
Mitomycine C										1	1.3	1	2.8								2	
Nivolumab															37	30.9	5	4.3			42	
Olaparib			1	1.5	1	0.7								1	0.8						3	
Panitumumab			9	13.2	1	0.7															10	
Pazopanib														1	0.8						1	
Pemetrexed														13	10.9	14	11.9				27	
Raltitrexed			3	4.4			4	1.6	1	2.3											8	
Ramucirumab							1	0.4													1	
Ruxolitinib							1	0.4													1	
Sorafenib			3	4.4			1	0.4											3	0.9	7	
Sunitinib	1	0.1																			1	
Tamoxifene																			4	1.2	4	
Vemurafenib			2	2.9										2	1.7						4	
Vinorelbine														1	0.8	1	0.9	1	0.3		3	
Missing data					1	0.7				1	1.3										2	
Protocols																						
CMF																				1	0.3	1
FOLFIRI			7	10.3	7	4.6	12	4.7	2	4.5	23	31.2	2	5.6	1	0.8				1	0.3	55
FOLFIRI 3			1	1.5	20	13.2	5	1.9			1	1.3										27
FOLFIRINOX			7	10.3	64	42.4	3	1.2	1	2.3	2	2.7										77
FOLFOX			5	7.3	10	6.6	15	5.8	10	22.8			1	2.8								41
GEMOX			1	1.5							2	2.7			2	1.7						5
LV5 FU2			1	1.5																		1
TOMIRINOX			1	1.5																		1
TOMOX			1	1.5						2	2.6											2

CMF : cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluoro-uracil; **FOLFIRI**: leucovorin, 5-fluoro-uracil, irinotecan; **FOLFIRI 3**: same as FOLFIRI but with different sequence of administration; **FOLFIRINOX**: leucovorin, 5-fluoro-uracil, irinotecan, oxaliplatin; **FOLFOX**: leucovorin, 5-fluoro-uracil, oxaliplatin; **GEMOX**: gemcitabine, oxaliplatin; **LV5 FU2**: leucovorin, 5-fluoro-uracil; **NET**: Neuroendocrin tumor; **TOMIRINOX**: Raltitrexed, irinotecan, oxaliplatin ; **TOMOX** : raltitrexed oxaliplatin

Table 3 Repartition of TTC for each cancer

TTC	Pancreas		Brain		Thoracic				Breast			
	FOLFIRINOX		Bevacizumab		Nivolumab		Irinotecan		Pertuzumab-trastuzumab		Bevacizumab	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 2 months	5	19.2	52	24.9	7	41.2	7	33.3	0	0	6	28.6
2 months < TTC < 4 months	6	23.1	79	37.8	3	17.6	6	28.6	1	7.7	1	4.8
4 months < TTC < 6 months	1	3.8	27	12.9	1	5.9	3	14.3	3	23.1	2	9.4
6 months < TTC < 12 months	5	19.2	36	17.2	5	29.4	2	9.5	6	46.1	6	28.6
TTC > 12 months	9	34.7	15	7.2	1	5.9	3	14.3	3	23.1	6	28.6
Total	26	100	209	100	17	100	21	100	13	100	21	100
Median TTC (95% CI) (months)	8.0 (2.3-14.6)		4.4 (3.5-5.5)		Not reach		3.9 (1.4-16.7)		Not reach		9.2 (4.1-16.0)	
6months TTC (95% CI) %	57.7 (36.8-73.9)		40.1 (32.6-47.5)		55.5 (27.4-76.8)		35.5 (15.5-56.7)		92.3 (56.6-98.9)		67.4 (41.2-83.9)	
12 months TTC (95% CI) %	41.2 (22.3-59.3)		19.8 (12.9-27.8)		55.5 (27.4-76.8)		35.5 (15.5-56.7)		76.9 (44.4-95.3)		42.8 (19.5-64.4)	

References

1. Roila F, Ballatori E, Labianca R, et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori*. déc 2009;95(6):647-51.
2. Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. juin 2014;70(6):719-25.
3. American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2006;24(19):3206-8.
4. Hamel S, McNair DS, Birkett NJ, et al. Off-label use of cancer therapies in women diagnosed with breast cancer in the United States. *SpringerPlus*. 2015;4:209.
5. Conti RM, Bernstein AC, Villaflor VM, et al. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2013;31(9):1134-9.
6. Mellor JD, Van Koeverden P, Yip SWK, et al. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. *Intern Med J*. nov 2012;42(11):1224-9.
7. Debrix I, Sitbon M, Khalil A, et al. Référentiel de bon usage and Thésaurus national de cancérologie digestive: analysis of non-conform prescriptions in Tenon hospital. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2009;96(2):147-55.
8. Debrix I, André T, Flahault A, et al. Anticancer drugs use evaluation: limits of the approved labeling. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2004;91(5):437-43.
9. Grangeasse L, Coudert B, Pivot X, et al. Appropriate cytotoxic drug usages in solid tumors: conformity to official labelling and level of scientific evidence. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2006;93(10):1047-54.
10. RESOMEDIT. Remontée au niveau national, à titre expérimental, des prescriptions hors référentiels de médicaments anticancéreux par les ARS via le réseau des OMEDITs. 2014.

11. Leromain A-S. Prescriptions hors-AMM en oncologie: analyses descriptive cout-efficacité en 2011 et 2012 au centre de lutte contre le cancer de Dijon. Burgundy University; 2014.
12. Redmond K. The US and European regulatory systems: a comparison. *J Ambulatory Care Manage.* juin 2004;27(2):105-14.
13. Le Jeune CL, Billon N, Dandon A, et al. Prescriptions hors-AMM: comment en pratique les identifier, les encadrer, informer et les suivre ? *Thérapie.* 2013;68(4):7.
14. 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 24, 2005.
15. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 12 mai 2011;364(19):1817-25.
16. Noronha V, Sahu A, Patil VM, et al. Weekly paclitaxel as metronomic palliative chemotherapy in small cell lung cancer. *South Asian J Cancer.* juin 2016;5(2):67-9.
17. Naka N, Kawahara M, Okishio K, et al. Phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for refractory or relapsed small-cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* sept 2002;37(3):319-23.
18. Dang C, Iyengar N, Datko F, et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 févr 2015;33(5):442-7.
19. Smyth LM, Iyengar NM, Chen MF, et al. Weekly paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: overall survival and updated progression-free survival results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat.* 15 juin 2016;

20. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. avr 2009;45(6):931-91.
21. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. oct 2010;60(5):277-300.
22. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer*. 15 nov 2010;116(22):5297-305.
23. Chamberlain MC, Johnston SK. Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. janv 2010;96(2):259-69.
24. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2009;27(5):740-5.
25. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4733-40.
26. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 févr 2007;13(4):1253-9.
27. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2007;25(30):4722-9.
28. Desjardins A, Reardon DA, Coan A, et al. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer*. 1 mars 2012;118(5):1302-12.
29. Soffietti R, Trevisan E, Bertero L, et al. Bevacizumab and fotemustine for recurrent glioblastoma: a phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology). *J Neurooncol*. févr 2014;116(3):533-41.

30. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):709-22.
31. Saran F, Chinot OL, Henriksson R, et al. Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: comprehensive safety results during and after first-line therapy. *Neuro-Oncol*. juill 2016;18(7):991-1001.
32. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):699-708.
33. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
34. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
35. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 20 avr 2015;JCO.2014.58.3708.
36. Aguiar PN, Santoro IL, Tadokoro H, et al. A pooled analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and the role of PD-L1 as a predictive biomarker. *Immunotherapy*. sept 2016;8(9):1011-9.
37. Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Aebi S, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 14 juin 2016;
38. Hirose T, Horichi N, Ohmori T, et al. Phase II study of irinotecan and carboplatin in patients with the refractory or relapsed small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. juin 2003;40(3):333-8.
39. Goto K, Ohe Y, Shibata T, et al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed

small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):1147-57.

40. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 12 janv 2012;366(2):109-19.

41. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2014;32(19):2078-99.

42. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 27 déc 2007;357(26):2666-76.

43. Schneeweiss A, Förster F, Tesch H, et al. First-line Bevacizumab-containing Therapy for HER2-negative Metastatic Breast Cancer: Final Results from a Prospective German Study. *Anticancer Res.* mars 2016;36(3):967-74.

44. Smith IE, Pierga J-Y, Biganzoli L, et al. First-line bevacizumab plus taxane-based chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: safety and efficacy in an open-label study in 2,251 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mars 2011;22(3):595-602.

45. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2011;29(10):1252-60.

46. Pivot X, Schneeweiss A, Verma S, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* nov 2011;47(16):2387-95.

47. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor

receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2011;29(32):4286-93.

48. Haba-Rodríguez JD, González A, Cortés J, et al. Bevacizumab in advanced breast cancer: a new model for the assessment of activity in non-first-line treatment regimens. *Anticancer Drugs*. oct 2013;24(9):975-9.

MÉMOIRE DE D.E.S SOUTENU par M. BORDES Charles

CONCLUSIONS

L'objectif de l'étude a concerné l'évaluation de l'intérêt des prescriptions hors AMM en oncologie. Pour cela, nous avons déterminé la durée de traitement (TTC) des anticancéreux dans certaines situations. Certains anticancéreux peuvent porter à discussions. Le cas du bevacizumab dans le glioblastome où le TTC s'élevait à 4,4 mois peut soulever des questions en ce qui concerne la sélection des patients pouvant présenter un réel bénéfice clinique à long terme. Néanmoins certains patients ont eu un réel bénéfice à l'utilisation du bevacizumab durant plus de 2 ans. Pour le bevacizumab dans le cancer du sein métastatique HER-2 négatif, la durée de traitement a été intéressante (TTC 9,2 mois) mais l'utilisation de bevacizumab dans cette pathologie reste controversée. Dans d'autres situations, les résultats ont confirmé des résultats précédents. La durée de traitement pour le nivolumab dans le cancer bronchique *non à petites cellules* correspondait à ce qui était décrit dans les études d'enregistrement mais son coût restera à surveiller dans le futur. Pour l'irinotecan dans le cancer du poumon à *petites cellules* en deuxième ligne ainsi que le protocole FOLFIRINOX en première ligne dans le cancer du pancréas métastatique, les résultats ont également été semblables à la littérature et leurs utilisations pleinement justifiées. D'autres anticancéreux ont montré des résultats intéressants et peu cités dans la littérature. L'association pertuzumab-trastuzumab au-delà de la première ligne dans le cancer du sein métastatique HER-2 positif, en fait partie (TTC à 6 mois de 92,3%). Des études supplémentaires permettraient sans doute de pouvoir autoriser ce traitement au-delà de la première ligne. De juillet 2014 à février 2016, l'utilisation des médicaments hors GHS hors AMM a représenté environ 31% des dépenses. Cette part importante dans les dépenses de santé nécessite donc une surveillance étroite des prescriptions hors AMM en évaluant périodiquement la pertinence clinique des situations hors AMM les plus fréquemment rencontrées.

Le Directeur de thèse,
de

SALICOUR Sébastien


Le Président,



Vu pour l'autorisation

Soutenance

Dijon, le 26/03/2016

Le Vice-Doyen,
Y. ARTUR



1. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 déc 29, 2011.
2. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 8 mai 2006;166(9):1021-6.
3. 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 24, 2005.
4. ANSM. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 avr 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)
5. Leromain A-S. Prescriptions hors-AMM en oncologie: analyses descriptive cout-efficacité en 2011 et 2012 au centre de lutte contre le cancer de Dijon. Burgundy University; 2014.
6. Bosnjak SM, Dimitrijevic J, Djordjevic F. Cancer and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on olanzapine. *Curr Opin Support Palliat Care.* 29 mars 2016;
7. de la Cal MA, Cerdá E, van Saene HKF, García-Hierro P, Negro E, Parra ML, et al. Effectiveness and safety of enteral vancomycin to control endemicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical/surgical intensive care unit. *J Hosp Infect.* mars 2004;56(3):175-83.
8. Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2002;54(6):665-70.
9. Bergmann J-F. Le bon usage du médicament : définition, référentiels, périmètre et champ d'application. *Thérapie.* juill 2008;63(4):267-73.
10. Le Jeunne, Jeunne CL, Billon N, Dandon A, XXVIII les participants à la table ronde N 3 de G, Berdaï D, et al. Prescriptions hors-AMM : comment en pratique les identifier, les encadrer, informer et les suivre ? *Thérapie.* 2013;68(4):7.

11. Debrix I, André T, Flahault A, Kalu O, Gligorov J, Lotz J-P, et al. [Anticancer drugs use evaluation: limits of the approved labeling]. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2004;91(5):437-43.
12. Code de la santé publique - Article R4127-8. Code de la santé publique.
13. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. sept 1999;88(9):965-8.
14. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med*. 2013;11:238.
15. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med*. 27 mars 2008;358(13):1354-61.
16. Danés I, Agustí A, Vallano A, Alerany C, Martínez J, Bosch JA, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: a multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. nov 2014;70(11):1385-93.
17. 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 | Legifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/9/27/AFSS1319900D/jo>
18. Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 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. 2008-1121 oct 31, 2008.
19. La-loi-relative-au-renforcement-de-la-securite-sanitaire-du-medicament-cahier-2.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/10427/150713/version/3/file/La-loi-relative-au-renforcement-de-la-securite-sanitaire-du-medicament-cahier-2.pdf>

20. Egualé T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med*. 28 mai 2012;172(10):781-8.
21. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*. sept 2006;5(5):703-18.
22. Debrix I, Sitbon M, Khalil A, Benomar A, Becker A, André T. [Référentiel de bon usage and Thésaurus national de cancérologie digestive: analysis of non-conform prescriptions in Tenon hospital]. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2009;96(2):147-55.
23. Grangeasse L, Coudert B, Pivot X, Fumoleau P, Depierre A, Chauffert B, et al. [Appropriate cytotoxic drug usages in solid tumors: conformity to official labelling and level of scientific evidence]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2006;93(10):1047-54.
24. Levêque D, Michallat AC, Schaller C, Ranc M. [Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy]. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mai 2005;92(5):498-500.
25. Remontée au niveau national, à titre expérimental, des prescriptions hors référentiels de médicaments anticancéreux par les ARS via le réseau des OMEDITS [Internet]. 2014 [cité 6 juill 2016]. Disponible sur: http://www.omedit-basse-normandie.fr/gallery_files/site/1533/1534/1571/2819/2822/10741.doc
26. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 févr 2007;13(4):1253-9.
27. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2007;25(30):4722-9.
28. Desjardins A, Reardon DA, Coan A, Marcello J, Herndon JE, Bailey L, et al. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer*. 1 mars 2012;118(5):1302-12.

29. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4733-40.
30. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2009;27(5):740-5.
31. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):699-708.
32. Roila F, Ballatori E, Labianca R, De Braud F, Borgonovo K, Martelli O, et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori*. déc 2009;95(6):647-51.
33. Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. juin 2014;70(6):719-25.
34. Off-Label Drugs: Reimbursement Policies Constrain Physicians in Their Choice of Cancer Therapies [Internet]. [cité 20 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.gao.gov/products/GAO/PEMD-91-14>
35. American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2006;24(19):3206-8.
36. Conti RM, Bernstein AC, Villaflor VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2013;31(9):1134-9.

37. Hamel S, McNair DS, Birkett NJ, Mattison DR, Krantis A, Krewski D. Off-label use of cancer therapies in women diagnosed with breast cancer in the United States. SpringerPlus. 2015;4:209.
38. Mellor JD, Van Koeverden P, Yip SWK, Thakerar A, Kirsas SW, Michael M. Access to anticancer drugs: many evidence-based treatments are off-label and unfunded by the Pharmaceutical Benefits Scheme. Intern Med J. nov 2012;42(11):1224-9.
39. Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. mai 2004;12(5):302-5.

TITRE DE LA THÈSE : Les prescriptions hors AMM en cancérologie : étude dans un centre de lutte contre le cancer.

AUTEUR : Charles Bordes

RESUMÉ :

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'utilisation hors AMM de médicaments en utilisant les données d'un centre anticancéreux français. Toutes les validations hors AMM, correspondant à une autorisation pour 4 cycles de chimiothérapie, en moyenne, ont été systématiquement enregistrées. Le temps avant le changement de traitement (TTC) correspondant à l'intervalle entre la première prescription du médicament et le traitement anti-cancéreux suivant a été calculé. La médiane TTC (mTTC) a été de 8,0 mois pour le protocole FOLFIRINOX dans le cancer du pancréas (n=26), 4,4 mois pour le bevacizumab dans le glioblastome (n=209), non atteinte pour le nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules (n=17), 3,9 mois pour l'irinotecan dans le cancer bronchique à petites cellules (n=21), et enfin non atteinte pour l'association pertuzumab-trastuzumab (n=13) et 9,2 mois pour le bevacizumab (n=21) au-delà de la première ligne de traitement dans le cancer du sein métastatique. Notre étude a permis de pointer les difficultés à déterminer les patients les plus à même de bénéficier de thérapeutiques hors AMM. En effet, tous les patients ne semblent pas éligibles à l'utilisation de bevacizumab dans le glioblastome alors que l'utilisation du FOLFIRINOX dans le cancer du pancréas semble être une bonne alternative dans la majorité des cas. De plus, l'utilisation de certaines molécules hors AMM en dehors des lignes décrites dans l'AMM montre des résultats similaires aux études pivots et semble de très bonnes alternatives en pratique courante, à l'exemple du pertuzumab associé au trastuzumab en dehors de la première ligne métastatique du cancer du sein.

MOTS-CLÉS : hors autorisation de mise sur le marché, hors référentiel de bon usage, anticancéreux, évaluation des pratiques, prescription