

LA LUTTE CONTRE LE COVID-19 ET LA PRESCRIPTION HORS AMM DE SPECIALITES CONNUES

Par Marianne GABRIEL, Avocat Associé

Dans le cadre de la lutte actuelle à l'encontre du Covid-19, se pose la question de la prescription, par les médecins, de certaines spécialités déjà connues et autorisées pour traiter d'autres indications.

Si la prescription de spécialités pharmaceutiques en dehors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) est possible, elle reste encadrée par les dispositions du Code de la Santé Publique (CSP).

I. Rappel des principes applicables à la prescription des spécialités pharmaceutiques

L'article L.1110-5 du CSP garantit que toute personne « a le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées ».

S'agissant des médicaments, ils ne peuvent être commercialisés sans avoir reçu préalablement une autorisation de mise sur le marché (AMM) dont le cadre suit celui du résumé des caractéristiques du produit (RCP), et en particulier les indications, la cible de patients, les voies et modalités d'administration, la posologie, etc...

Pour être remboursé par la sécurité sociale, un médicament doit, sauf dérogation¹, être prescrit conformément à son AMM.

Un médicament peut toutefois, parfois, et sous certaines conditions, être prescrit en dehors du cadre fixé par son AMM.

A cet égard, l'article R.4127-8 du CSP, dont les dispositions rejoignent celles de l'article 8 du Code de déontologie médicale, dispose que « le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées », et ce, « dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science ».

Cette possibilité de prescription d'une spécialité pharmaceutique en dehors du cadre de son AMM est prévue par l'article L.5121-12-1 du CSP en vertu duquel « Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées ».

Cet article précise les conditions de la prescription hors AMM ou hors recommandation temporaire d'utilisation (RTU), et prévoit que la prescription hors AMM est subordonnée à ce que (i) il n'existe pas « d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation² », b) « le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient ».

¹ Cf article L.162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale.

² Cf article L.5121-12 du Code de la Santé Publique.

LA LUTTE CONTRE LE COVID-19 ET LA PRESCRIPTION HORS AMM DE SPECIALITES CONNUES

Par Marianne GABRIEL, Avocat Associé

En pratique, si le médecin dispose d'une liberté totale de prescription, il doit s'interdire :

- de « proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé » (R.4127-39 du CSP),
- « dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié » (R.4127-40 du CSP).

Pour toute prescription hors AMM, le prescripteur devra informer le patient :

- « que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché »,
- « de l'existence d'une recommandation temporaire d'utilisation » le cas échéant,
- « des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament »,
- « des conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, de la spécialité pharmaceutique prescrite ».

Le prescripteur doit également mentionner expressément que la prescription est « hors AMM » ou « sous RTU » sur l'ordonnance et dans le dossier médical du patient.

Ceci rejoint les dispositions de l'article R.4127-34 du CSP, selon lequel « Le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution ».

Dans tous les cas, cette prescription hors AMM se fera sous sa responsabilité.

Comme le rappellent les Académies nationales de Médecine et de Pharmacie dans leur rapport du 20 novembre 2018 : « L'AMM étant un cadre contraignant mais protecteur, prescrire hors AMM est a priori une pratique à risque pour le patient qui engage prescripteur et le pharmacien qui dispense et, sauf exception, supprime toute possibilité de prise en charge par l'Assurance maladie (...) Il importe de prendre en considération un certain nombre de circonstances où le strict respect de l'AMM ne coïncide pas avec la meilleure prise en charge thérapeutique du patient, c'est-à-dire avec l'obligation déontologique et légale de lui procurer les meilleurs soins. »

II. Le cas de l'hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est un principe actif qui a été utilisé dans le traitement du paludisme, avant que n'apparaissent des résistances, puis dans le domaine de la rhumatologie.

L'arrêté du 13 janvier 2020 portant classement sur les listes des substances vénéneuses l'a classée, sous toutes ses formes, sur la liste II des substances vénéneuses définie à l'article L.5132-6 du CSP.

De ce fait, elle est aujourd'hui soumise à prescription.

LA LUTTE CONTRE LE COVID-19 ET LA PRESCRIPTION HORS AMM DE SPECIALITES CONNUES

Par Marianne GABRIEL, Avocat Associé

L'hydroxychloroquine commercialisée sous le nom de Plaquénil © bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché initialement délivrée le 27 mai 2004 pour les cas suivants : le traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux discoïde, du lupus érythémateux subaigu, le traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques, et la prévention des lucites.

La prescription d'hydroxychloroquine pour traiter un coronavirus est donc hors AMM.

Suite à l'émergence du Covid-19 qualifié d' « *urgence de santé publique de portée internationale* » par l'OMS le 30 janvier 2020 puis de pandémie le 11 mars 2020, l'état d'urgence sanitaire a été déclaré en France le 23 mars 2020³ pour une durée de deux mois, et un certain nombre de mesures, de plus en plus strictes, ont été prises.

En parallèle, un certain nombre d'études ont pointé l'efficacité de l'hydrochloroquine pour traiter le Covid-19, en particulier lorsqu'elle est associée à un antibiotique, l'azithromycine, et un essai clinique européen « *Discovery* » a été lancé le 22 mars 2020, dont les premiers résultats étaient attendus sous quinze jours.

Suivant l'avis rendu par le Haut Conseil de la santé publique le 23 mars 2020, le Décret n°2020-314 du 25 mars 2020⁴, a autorisé la prescription de l'hydroxychloroquine sous certaines conditions, prévoyant que « *Par dérogation à l'article L.5121-8 du code de la santé publique [relatif à l'obtention préalable d'une AMM] l'hydroxychloroquine et l'association lopinavir/ ritonavir peuvent être prescrits, dispensés et administrés sous la responsabilité d'un médecin aux patients atteints par le Covid-19, dans les établissements de santé qui les prennent en charge, ainsi que, pour la poursuite de leur traitement si leur état le permet et sur autorisation du prescripteur initial, à domicile.* »

Par Décret n°2020-337 du 26 mars 2020⁵, l'usage de l'hydroxychloroquine a encore été limité, prévoyant qu'il ne pourrait intervenir qu' « *après décision collégiale, dans le respect des recommandations du Haut-Conseil de la Santé Publique et, en particulier de l'indication pour les patients atteints de pneumonie oxygène-requérante ou d'une défaillance d'organe* ».

En réponse, une pétition baptisée "#NePerdonsPlusDeTemps" a été lancée pour demander la modification de ce Décret afin de mettre à disposition immédiate, dans toutes les pharmacies hospitalières, de l'hydroxychloroquine ou, à défaut, de la chloroquine, pour que chaque médecin hospitalier puisse en prescrire à tous les malades atteints de forme symptomatiques de l'affection à Covid-19, particulièrement à ceux atteints de troubles pulmonaires si leur état le requiert, et sans attendre un stade trop tardif de la maladie.

Mais qu'en est-il de la prescription de l'hydrochloroquine par les médecins généralistes ?

³ Loi n°2020-290 du 23 mars 2020 d'urgence pour faire face à l'épidémie de Covid-19 entrée en vigueur le 24 mars 2020

⁴ Décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

⁵ Décret n°2020-337 du 26 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire

LA LUTTE CONTRE LE COVID-19 ET LA PRESCRIPTION HORS AMM DE SPECIALITES CONNUES

Par Marianne GABRIEL, Avocat Associé

En application des dispositions du Code de la Santé Publique, le médecin devrait pouvoir prescrire l'hydroxychloroquine sous toutes ses formes, et notamment le Plaquénil ©, si les deux conditions de l'article L.5121-12-1 I alinéa 2 sont satisfaites, à savoir :

- S'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation,
- S'il juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

Or, ce dernier point soulève des difficultés, car si, conformément à l'article L.1110-5 du CSP, « *Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir, sur l'ensemble du territoire, les traitements et les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire et le meilleur apaisement possible de la souffrance au regard des connaissances médicales avérées* », « *Les actes de prévention, d'investigation ou de traitements et de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté.* »

Aujourd'hui, en l'absence d'un consensus dans la communauté scientifique internationale, dans l'attente des conclusions de l'essai clinique européen Discovery, et même si un professionnel de santé est fondé à invoquer le fait qu'il a prodigué des soins qui sont conformes à des recommandations émises postérieurement⁶, il paraît prématuré de considérer que les données acquises de la science sont en faveur d'une indication de l'hydroxychloroquine dans le traitement du COVID-19.

C'est ce qui semble avoir motivé la position adoptée dans le Décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 précité, lequel dispose que « *La spécialité pharmaceutique PLAQUENIL © et les préparations à base d'hydroxychloroquine ne peuvent être dispensées par les pharmacies d'officine que dans le cadre d'une prescription initiale émanant exclusivement de spécialistes en rhumatologie, médecine interne, dermatologie, néphrologie, neurologie ou pédiatrie ou dans le cadre d'un renouvellement de prescription émanant de tout médecin* », restreignant ainsi directement la liberté de prescription du médecin généraliste dont la prescription ne pourra pas être dispensée par le pharmacien d'officine.

C'est dans ces conditions que le Conseil d'Etat a été saisi les 25 et 26 mars 2020 en référé pour voir (i) suspendre l'exécution de l'article 12-2 du Décret n°2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de Covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire, (ii) enjoindre au Gouvernement de saisir sans délai d'ANSM en vue de l'élaboration d'une RTU destinée à permettre la prescription, y compris sans admission à l'hôpital autrement, le cas échéant, qu'en ambulatoire, de la spécialité Plaquénil © aux patients manifestant des symptômes d'atteinte par le Covid-19 sans attendre le développement d'une détresse respiratoire, et (iii) enjoindre au Gouvernement de prendre sans délai les mesures nécessaires à la production et à la constitution de stocks d'hydrochloroquine et d'azithromycine.

⁶ Cour de cassation, civile, 5 avril 2018, RG17-15620

LA LUTTE CONTRE LE COVID-19 ET LA PRESCRIPTION HORS AMM DE SPECIALITES CONNUES

Par Marianne GABRIEL, Avocat Associé

Par ordonnance du 28 mars 2020⁷, le Conseil d'Etat a rejeté ces demandes, expliquant que :

- D'un point de vue du timing,

D'une part, « les études à ce jour disponibles souffrent d'insuffisances méthodologiques » et « ne permettent pas de conclure à l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine », et

D'autre part, les résultats de l'essai clinique européen « Discovery » sont imminents et permettront « de recueillir des résultats plus significatifs »,

- D'un point de vue bénéfices / risques :

« l'usage de cette molécule (...) peut provoquer des hypoglycémies sévères et entraîner des anomalies ou une irrégularité du rythme cardiaque susceptibles d'engager le pronostic vital et il présente des risques importants en cas d'interaction médicamenteuse »,

« Son administration, si elle peut être le fait de médecins de ville, suppose ainsi non seulement le respect de précautions particulières mais également un suivi spécifique des patients, notamment sur le plan cardiaque ».

- D'un point de vue logistique :

« compte tenu des espoirs suscités par les premiers résultats rendus publics par l'équipe de Marseille, une forte augmentation des ventes de Plaquénil © en pharmacie d'officine a été enregistrée, faisant apparaître des tensions dans l'approvisionnement de certaines officines et des difficultés à se la procurer pour les patients ayant besoin de cette spécialité dans les indications de son autorisation de mise sur le marché »

Au vu de ce contexte, le Conseil d'Etat a considéré que les mesures prises par les Décrets des 25 et 26 mars 2020,

- entrent bien « dans le champ des dispositions de l'article L.3131-15 du code de la santé publique et conformes aux préconisations du Haut Conseil de la santé publique, à défaut de « données acquises de la science » à ce jour »,
- « sont susceptibles d'évolution dans des délais très rapides, conformément aux déclarations du ministre des solidarités et de la santé, au vu des premiers résultats de l'essai clinique européen »
- ne portent donc pas « une atteinte grave et manifestement illégale au droit au respect de la vie et au droit de recevoir, sous réserve de son consentement libre et éclairé, les traitements et les soins appropriés à son état de santé, tels qu'appréciés par le médecin ».

et a conclu qu' « il résulte de tout ce qui précède que les conclusions des requérants tendant à ce que le juge des référés, sur le fondement de l'article L.521-2 du code de justice administrative, ordonne la suspension de l'exécution de l'article 12-2 du décret du 23 mars 2020, enjoigne au ministre chargé de la santé de saisir l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'une demande d'élaboration à très bref délai d'une recommandation temporaire d'utilisation destinée à sécuriser l'usage du Plaquénil en dehors des indications de son autorisation de mise sur le marché et enjoigne au gouvernement de prendre les mesures nécessaires à la production et à la constitution de stocks d'hydroxychloroquine et d'azithromycine doivent être rejetées ».

⁷ Ordonnance de référé du 28 mars 2020, Conseil d'Etat statuant au contentieux, N° 439765

LA LUTTE CONTRE LE COVID-19 ET LA PRESCRIPTION HORS AMM DE SPECIALITES CONNUES

Par Marianne GABRIEL, Avocat Associé

Le cadre légal semble donc être prêt à accueillir les premières pistes de traitements du Covid-19, et nous espérons qu'elles se révéleront rapidement concluantes.



Nous contacter :

PARIS : 31 rue de Fleurus, 75006 Paris, France

Tel: +33 (0)1 45 61 94 64 - Fax: +33 (0)1 45 63 94 21 - E-Mail: paris@casalonga.com