

L'accès aux traitements en état d'urgence sanitaire Covid-19 et utilisation de médicaments sans ou hors AMM

L'état actuel d'urgence sanitaire permet d'observer les outils règlementaires utilisés dans le cadre d'une épidémie pour laquelle aucun traitement spécifique validé n'existe. L'objectif est de faire bénéficier les patients d'un maximum de traitements potentiels, alors même que les médicaments ne bénéficient d'aucune autorisation ou sont utilisés de manière non conforme à celle-ci, dans un contexte où l'évaluation bénéfique/risque des éventuels traitements proposés doit se faire en l'absence quasi-totale de données issues d'essais cliniques.

Le 5 mars 2020, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) publiait un avis relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2 (coronavirus responsable de la maladie « Covid-19 »). Le HCSP indiquait :

« On ne dispose pas à ce jour de données issues d'essais cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité d'options thérapeutiques spécifiques dans la prise en charge des infections associées au virus SARS-CoV2 ».

Le HCSP fondait alors principalement son avis sur les orientations émises par l'OMS le 24 janvier 2020¹ et les données pharmacodynamiques disponibles sur le SARS-CoV2 ainsi que sur deux autres coronavirus humains (MERS-CoV et SARS-CoV). Ses recommandations provisoires², pour les cas de Covid-19 confirmés, étaient les suivantes :

- pour les patients présentant des formes de gravité : l'utilisation d'un traitement antiviral (remdesivir) sur le fondement :
 - o d'« une **approche compassionnelle (encadrée par l'article L.3131-1 du code de la santé publique)** » ;
 - o ou d'une utilisation « hors AMM » ;
- pour les patients présentant des pneumonies sans signes de gravité, la prescription d'un médicament antirétroviral associant deux substances actives (lopinavir/ritonavir) « au cas par cas, chez des patients présentant des facteurs de risque de gravité, de manière collégiale et localement au niveau de l'établissement de santé de référence local, avec appui d'un expert extérieur »³.

Ces recommandations ont été complétées et actualisées le 23 mars 2020, pour inclure notamment une autre spécialité, l'hydroxychloroquine⁴.

Sans discuter des aspects médicaux et scientifiques de ces recommandations, le présent article analysera les cadres règlementaires cités par le HCSP permettant la prescription et l'utilisation de médicaments dans

le cadre d'une épidémie mondiale pour laquelle aucun traitement n'est actuellement validé et autorisé.

Le HCSP recommandait le recours (1) à l'« usage compassionnel » d'un médicament, applicable notamment aux médicaments en cours de développement et ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou (2) à la prescription « hors AMM », possible pour les médicaments disposant déjà d'une AMM, mais pas dans l'indication concernée. Pour autant, la voie privilégiée actuellement pour l'utilisation de médicaments sans ou hors AMM dans le traitement du Covid-19 reste les essais cliniques (3).

1. L'« approche compassionnelle » en l'absence d'AMM

L'antiviral dont l'utilisation est recommandée « dans le cadre d'une approche compassionnelle » par le HCSP est un médicament expérimental, qui, selon son fabricant, ne dispose d'aucune autorisation dans le monde et dont l'efficacité et la sécurité n'est pas démontrée dans une quelconque indication à ce jour⁵. Ce médicament fait actuellement l'objet d'un certain nombre d'essais cliniques, notamment de phase III, à travers le monde, y compris en France⁶.

Compte-tenu de l'augmentation exponentielle du nombre de demandes d'usage compassionnel à travers le monde et en dehors du cadre des essais cliniques, le laboratoire fabriquant ce médicament a décidé de ne plus accepter de nouvelle demande d'usage compassionnel à titre individuel, sauf certaines exceptions⁷.

• Usage compassionnel européen

L'usage compassionnel est prévu au niveau européen par le Règlement du 31 mars 2004⁸. Ce Règlement prévoit que, par dérogation à l'obligation de disposer d'une autorisation de

mise sur le marché (AMM) pour la mise sur le marché d'un médicament, les États membres peuvent rendre disponible un médicament en vue d'un usage compassionnel.

Cet usage est défini comme «*la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament (...) à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé*».

Cette possibilité est toutefois réservée à certains médicaments¹⁰, notamment ceux contenant une nouvelle substance active ou une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou présentant un intérêt pour les patients au niveau communautaire. Par ailleurs, le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'AMM auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), soit être en cours d'essais cliniques.

Le Comité européen des médicaments à usage humain (CHMP) a par ailleurs rappelé que :

- l'inclusion des patients dans des essais cliniques doit être favorisée avant d'envisager pour eux un usage compassionnel¹¹, et ;
- l'usage compassionnel est distinct du traitement individuel et nominatif par patient effectué à la demande du médecin directement auprès du fabricant avant l'obtention de l'AMM¹².

A ce jour, l'EMA n'a publié aucune information sur un éventuel programme d'usage compassionnel d'un Etat membre dans le cadre du Covid-19.

- [Procédure française d'ATU](#)

En France, une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) a été développée depuis le début des années 1990, en amont des programmes d'usage compassionnels européens¹³.

Le Code de la santé publique (CSP) prévoit la possibilité, à titre exceptionnel, d'utiliser certains médicaments en l'absence d'AMM, dans des indications thérapeutiques précises, destinés à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et que l'une des conditions suivantes est remplie :

- **l'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées** au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM qui a été déposée ou va l'être dans un délai déterminé ;
- ces médicaments sont prescrits, sous la responsabilité d'un médecin, à un **patient nommément désigné et ne pouvant participer à un essai clinique** dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter une efficacité cliniquement pertinente et un effet important pour lui, que des conséquences graves pour ce patient sont fortement probables en l'état des thérapeutiques disponibles et que leur efficacité et leur sécurité sont fortement présumées en l'état des connaissances scientifiques¹⁴.

Ces utilisations exceptionnelles sont soumises à autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), dite ATU de cohorte pour la première hypothèse et ATU nominative pour la seconde, soumise à d'autres conditions restrictives.

Les médicaments faisant l'objet d'une ATU peuvent être pris en charge.¹⁵

A ce jour, il n'existe aucune information sur l'existence d'une ATU de cohorte ou nominative pour le traitement du COVID-19, vraisemblablement en raison de la condition relative à l'état des connaissances scientifiques sur l'efficacité et la sécurité des médicaments dont elles font l'objet ainsi que de la primauté donnée aux essais cliniques (cf. 3).

- [Mesures d'urgence en cas de menace sanitaire grave et état d'urgence sanitaire](#)

Pourtant, dans son premier avis, le HCSP faisait référence, au titre de l'encadrement de l'usage compassionnel, non pas aux dispositions européennes ou françaises prévues à ce titre, mais à l'article L. 3131-1 du CSP.

Cet article dispose :

«*En cas de menace sanitaire grave appelant des mesures d'urgence, notamment en cas de menace d'épidémie, le ministre chargé de la santé peut, par arrêté motivé, prescrire dans l'intérêt de la santé publique toute mesure proportionnée aux risques courus et appropriée aux circonstances de temps et de lieu afin de prévenir et de limiter les conséquences des menaces possibles sur la santé de la population*»¹⁶.

Depuis, la **loi d'urgence du 23 mars 2020 pour faire face à l'épidémie de Covid-19** a créé les nouveaux articles L. 3131-12 et suivants du CSP¹⁷. Les arrêtés et décrets qui étaient pris sur le fondement de l'article L. 3131-1 CSP avant cette loi le sont désormais sur le fondement des nouveaux articles¹⁸.

A ce titre, l'article L. 3131-15 nouveau prévoit désormais que peut être prise par décret « *toute mesure permettant la mise à la disposition des patients de médicaments appropriés pour l'éradication de la catastrophe sanitaire* ».

Ainsi, **alors même qu'un cadre spécifique existe aux niveaux national et européen, le HCSP renvoyait déjà aux mesures d'urgence en cas de menace sanitaire grave, remplacées depuis par l'état d'urgence sanitaire, dans le contexte de l'épidémie de Covid-19.**

A ce jour, ni l'article L. 3131-1, ni l'article L. 3131-15 du CSP, ni les arrêtés et décrets pris sur ces fondements ne font directement référence à l'« *approche compassionnelle* ».

2. La prescription hors AMM

Deux autres des traitements faisant l'objet des recommandations du HCSP disposent d'une AMM mais qui ne couvre pas l'indication relative au traitement du Covid-19. Ces médicaments peuvent alors être prescrits ou utilisés de manière non conforme à leur autorisation (« hors AMM »), ce qui est actuellement le cas pour un certain nombre de professionnels de santé français.

La réglementation française prévoit deux cas spécifiques de prescription hors AMM, dans le cadre des RTU ou de la liberté de prescription des médecins. Certaines dispositions du CSP permettent également de restreindre les possibilités de prescription hors AMM.

- [Hors AMM et RTU](#)

La loi française prévoit la possibilité de prescrire un médicament de manière non conforme à son AMM dans le cadre de recommandations temporaires d'utilisation (RTU)¹⁹.

Les RTU sont **établies par l'ANSM**, qui peut être saisie par le ministre chargé de la santé ou le ministre chargé de la sécurité sociale. Lorsqu'une spécialité dispose d'une RTU, elle peut faire l'objet d'une prescription dans l'indication ou les conditions d'utilisations

correspondantes dès lors que le prescripteur juge qu'elle répond aux besoins du patient.

Les médicaments prescrits dans le cadre d'une RTU peuvent faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement²⁰.

En l'espèce, aucune RTU n'a encore été établie par l'ANSM s'agissant de traitements du Covid-19.

- [Liberté de prescription des médecins](#)

En tout état de cause, les médecins sont libres de leurs prescriptions, qui seront celles qu'ils estiment les plus appropriées en la circonstance « *dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science* »²¹.

Le CSP dispose à cet égard que la prescription hors AMM en l'absence de RTU n'est possible « **qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée** disposant d'une (AMM ou ATU) et sous réserve que le prescripteur juge **indispensable, au regard des données acquises de la science**, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient »²².

Concernant les données acquises de la science, le HCSP, dans son avis du 23 mars 2020, recommande, dans le contexte de l'épidémie Covid-19 « *Que tout prescripteur prenne en compte l'état très limité des connaissances actuelles et soit conscient de l'engagement de sa responsabilité lors de la prescription de médicaments dans des indications hors AMM, en dehors du cadre d'essais cliniques et (de ses) recommandations* ».

Les médecins engagent particulièrement leur responsabilité lorsqu'ils prescrivent des médicaments hors AMM, notamment en l'absence de données scientifiques au moment de la prescription. Néanmoins, la Cour de Cassation retient qu'un professionnel de santé « *est fondé à invoquer le fait qu'il a prodigué des soins qui sont conformes à des recommandations émises postérieurement* »²³.

En l'espèce, le HCSP renforce cette condition en recommandant, dans son avis du 23 mars 2020, que les prescriptions hors AMM ne soient pas réalisées par un médecin seul mais « **de manière collégiale, au besoin avec l'appui de l'établissement de santé de référence local et d'un expert extérieur** ».

Le prescripteur doit alors informer le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique

n'est pas conforme à son AMM, le mentionner sur l'ordonnance et motiver sa prescription dans le dossier médical du patient. Le HCSP rappelle à cet égard les exigences en termes d'information des patients²⁴.

Le prescripteur doit également informer le patient sur les conditions de prise en charge du médicament, sachant que **les médicaments prescrits en dehors des indications thérapeutiques ne sont pas remboursables**²⁵.

Les **pharmaciens** d'officine et exerçant dans les pharmacies à usage intérieur **doivent** pour leur part **refuser de dispenser** un médicament « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger »²⁶.

Enfin, **les exploitants de médicaments doivent contribuer au bon usage** de ceux-ci en veillant notamment à ce que la spécialité soit prescrite dans le respect de son AMM. Lorsqu'ils constatent des prescriptions non conformes au bon usage du médicament, ils doivent prendre toutes les mesures d'information qu'ils jugent appropriées à l'attention des professionnels de santé et en aviser sans délai l'ANSM²⁷.

Dans ce contexte, le laboratoire exploitant l'hydroxychloroquine a publié sur son site internet un point rappelant notamment les principaux effets indésirables de la spécialité et demandant que toute utilisation non conforme aux indications de l'AMM soit signalée aux centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), aux autorités sanitaires ou au laboratoire, que les patients présentent ou non des effets indésirables²⁸.

Les communiqués de professionnels de santé sur l'utilisation hors AMM de médicaments dans le cadre de l'épidémie Covid-19 **pose également question au regard de la réglementation très restrictive de la publicité des médicaments**, qui interdit notamment la publicité auprès du grand public de médicaments soumis à prescription médicale ou remboursables²⁹, ce qui est notamment le cas de l'hydroxychloroquine³⁰.

- [Restriction d'utilisation hors AMM](#)

Le 23 mars 2020, à la suite du dernier avis du HCSP, le Ministre des Solidarités et de la Santé a annoncé la publication d'un arrêté pour encadrer l'utilisation hors AMM de l'hydroxychloroquine et la restreindre aux patients hospitalisés pour une forme sévère de Covid-19, sur décision collégiale des médecins.

Cette mesure vise donc à interdire la prescription en ville de ce traitement et ainsi à restreindre les possibilités de prescription hors AMM de cette spécialité.

Certains médicaments peuvent faire l'objet d'une prescription et d'une délivrance restreinte et notamment être réservés à l'usage hospitalier³¹. Toutefois, le CSP prévoit que cette restriction doit figurer dans l'autorisation du médicament, qui peut être modifiée par l'ANSM à cette fin³².

Finalement, la mesure annoncée a été prise par décret du 25 mars 2020³³ **sur le fondement l'article L. 3131-15 du CSP relatif à l'état d'urgence sanitaire**.

Ce **décret restreint la prescription, la dispensation et l'administration de spécialités concernées par le hors AMM** dans le cadre du traitement du Covid-19 (l'hydroxychloroquine et l'association lopinavir/ritonavir) aux patients atteints par le Covid-19, sous la responsabilité d'un médecin, 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. Dans ce cadre, le médicament sera pris en charge par l'assurance maladie.

Cet encadrement a immédiatement été relayé par l'ANSM, demandant aux pharmaciens d'officine de ne délivrer ces médicaments que sur prescription médicale dans leurs indications habituelles³⁴.

3. [La promotion des essais cliniques](#)

Le HCSP, dans son avis du 23 mars 2020 précité, recommande « Que tout praticien soit fortement incité à inclure tous les patients atteints de COVID-19 dans les essais cliniques (en privilégiant les essais académiques) ».

Les recherches impliquant la personne humaine (RIPH), également appelées « essais cliniques » lorsqu'elles portent sur un médicament, sont divisées en trois catégories. Deux de ces catégories impliquent d'utiliser les médicaments conformément à leur AMM³⁵. Les essais cliniques portant sur des médicaments dont la prescription ou l'utilisation n'est pas conforme à leur AMM sont **soumises à autorisation de l'ANSM après avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP)**³⁶.

Les recherches doivent notamment se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques ainsi que sur une expérimentation

préclinique suffisante et le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche doit être hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche³⁷.

Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, en particulier la protection des participants et leur information³⁸. Ensuite, l'ANSM se prononce sur la sécurité des personnes se prêtant à l'essai clinique ainsi que sur la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéficiaires et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions.

Dans le cadre de la recherche, les médicaments expérimentaux utilisés doivent être fournis gratuitement par le promoteur de la recherche et peuvent être pris en charge par l'assurance maladie, à titre dérogatoire sur des médicaments autorisés, dans le cadre de recherches à finalité non commerciale³⁹.

L'ANSM, qui avait déjà mis en place, en octobre 2018, deux procédures « fast-track » pour les essais cliniques⁴⁰, a déclaré avoir mis en place, avec la Direction générale de la santé (DGS) et les CPP, des **procédures accélérées pour l'évaluation initiale des demandes d'autorisations d'essais cliniques en lien avec la prise en charge de l'infection à coronavirus Covid-19**⁴¹.

L'ANSM a également indiqué que **la priorité serait donnée aux études dans la prise en charge des patients infectés par le coronavirus** et a mis en place des solutions exceptionnelles visant à adapter les essais cliniques portant sur d'autres sujets, tout en précisant que « *tous les essais cliniques rebasculeront dans les conditions de suivi antérieures à l'issue de la crise sanitaire* »⁴².

Actuellement, un essai clinique européen, coordonné en France par l'Inserm et visant à évaluer des traitements expérimentaux pour le traitement Covid-19, notamment ceux visés par les avis du HCSP, est en cours⁴³. Aux États-Unis, un essai clinique sur un vaccin potentiel a débuté le 16 mars dernier, en phase 1 et en l'absence de phase d'essai préclinique compte-tenu de l'urgence sanitaire.

Ainsi, si la réglementation relative aux essais cliniques n'a, à ce jour, pas été modifiée par l'état d'urgence sanitaire, celui-ci permet néanmoins d'accélérer les procédures d'avis et d'autorisation requises et de privilégier les essais relatifs au traitement de l'épidémie sur tout autre essai en cours ou à venir.

En conclusion

Les décisions prises depuis le début de l'état d'urgence sanitaire lié à l'épidémie Covid-19 montrent **l'absence du recours aux outils réglementaires habituellement utilisés en droit de la santé**. En particulier, les procédures d'ATU et de RTU n'ont pas été utilisées. Ceci peut s'expliquer par l'absence quasi-totale de données issues d'essais cliniques à ce jour permettant une évaluation bénéfique/risque des éventuels traitements spécifiques proposés.

A l'inverse, les **dispositions relatives à l'état d'urgence sanitaire et aux mesures d'urgence en cas de menace sanitaire grave sont privilégiées** et ont été utilisées dans le cadre de services et de produits de santé⁴⁴, et **notamment pour encadrer l'utilisation hors AMM de certains médicaments** par les professionnels de santé. Cet encadrement a été renforcé par les recommandations du HCSP sur les conditions de collégialité et relayé par l'ANSM enjoignant les pharmacies d'officine de ne plus délivrer ces médicaments hors indication.

Enfin, à ce jour, **le recours aux essais cliniques est la voie prioritaire, recommandée et accélérée** pour traiter les patients avec des médicaments non autorisés ou de manière non conforme à leur autorisation, tout en « *(avançant) sur la connaissance de la maladie, pour déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments testés* », comme préconisé par le HCSP⁴⁵.

Esther Vogel
Avocate
evogel@lexcase.com

Références et notes de bas de page disponibles sur demande

¹ WHO R&D Blueprint, Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection, Geneva, Switzerland, 24 January 2020.

² « dans l'attente d'approches thérapeutiques validées par des essais cliniques solides ou des recommandations précises de l'OMS », avis du HCSP du 5 mars 2020, p. 22.

³ De manière générale, le HCSP recommande « la décision de traiter par antiviral et le choix du traitement antiviral doivent être pris de façon collégiale et multidisciplinaire, fondés notamment sur l'avis des infectiologues, des virologues et des réanimateurs ayant déjà pris en charge des cas confirmés. Cette décision collégiale sera prise au niveau de l'établissement de