

Prescriptions hors AMM ?

Possibles ou Proscrites ?

JADE Dijon Octobre 2014

Dr Lang Jean-Philippe
Psychiatre et Addictologue
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Hors AMM : possible ou proscrit ?

- Autorisation de Mise sur le Marché
- Les médicaments et les ...français
exemple: les benzodiazépines / molécules Z
en particulier chez les jeunes et les séniors
- Les références médicales opposables ou non
- Validités des études
- Exemples addictologiques de prescriptions « régulières » hors AMM
- Un constat : état de fait du quotidien pour parfois une nécessité clinique: Questions / Discussion

AMM ?

- Autorisation de Mise sur le Marché autorise un médicament à être commercialisé
- AMM garantit que le médicament possède un profil de **qualité**, de **sécurité** et d'**efficacité** satisfaisant
- Données scientifiques qui renseignent ces 3 grandes parties sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans un dossier d'AMM soumis auprès de **l'autorité compétente française (ANSM) ou européenne (AEM)**
- S'accompagnent d'éléments d'aide à l'utilisation comme un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), une notice et une information d'étiquetage

AMM ?

- Procédures d'accès au marché: **centralisée** (AEM, tous les pays de l'UE) ou procédure de **reconnaissance mutuelle** (autorité nationale pour un pays) ou **décentralisée** (toutes les autorités nationales des pays membres avec un état membre référence qui décide pour tous)
- **Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)**: Dans circonstances exceptionnelles (maladie grave ou rare) mise à disposition d'un médicament avant commercialisation pour une durée limitée avec un suivi particulier des patients et une prescription de médecins spécialistes en milieu hospitalier

ex : Baclofène et traitement antiviraux (VHC)

AMM ?

- **Etat est garant** de la mise à disposition de médicament dont la qualité, la sécurité et l'efficacité ont été reconnues par l'AMM
- Le ministère en charge de la santé **délègue cette responsabilité à l'ANSM** qui est chargée de **l'évaluation** (qualité/sécurité/efficacité), du **contrôle** et de **l'inspection** de tous les produits de santé destinés à l'homme dont les médicaments.
- L'ANSM est également responsable du **dispositif de veille et de sécurité sanitaire**
- L'ANSM est composée de 11 commissions dont pour le médicament:
 - Commission d'AMM
 - Commission de pharmacovigilance
 - Commission chargée de la publicité et de la diffusion des recommandations sur le bon usage des médicaments
 - Commission des stupéfiants et des psychotropes

Les médicaments...et les Français

- La consommation des médicaments progresse en France grâce à une politique de remboursement favorable, à une espérance de vie qui s'allonge, mais aussi... à cause du **mauvais usage** (mal ou trop ? Médecin ou usagers ?) de certains médicaments et de la **mauvaise observance** des TTT des maladies chroniques
- La forte consommation est surtout du fait des personnes âgées et des 8 millions de malades en ALD
- Variable selon les médicaments , les pathologies et les conditionnements (nombre de boîte)
Ex pour un dialysé: 7,7 médicaments en France pour 8,1 en Angleterre 9,7 en Allemagne et 13,4 en Suède
- Dans tous les pays développés la consommation progresse plus vite que le PIB (1,4 pour 1 en France)
- 550 euros /français /an

Les psychotropes...et les Français

Les français consomment 5-10 fois plus d'hypnotiques/anxiolytiques que leurs voisins européens qui sont pour 80% des BZD/Z: appétence et croyance des français Granger 2011

15-20% des français ont eu une utilisation ponctuelle de BZD/Z dans les 12 derniers mois

1/3 des français ont utilisé des BZD /Z sur vie entière

Durée moyenne de prise = plusieurs années

Sur-prescription / Hors indication / durée trop longue HAS 2007

Plus vrai pour les antidépresseurs: 15ème place

50 doses pour 1000 personnes OCDE 2013

Les psychotropes...et les Français

22 BZD/Z commercialisées en France en 2012

3 mesures particulières en 2012-2013: Clonazepam sécurisé

Flunitrazepam et Tetrazepam retirés

Poursuite de hausse de la consommation malgré cela et une chute de 70 %
des prescriptions de clonazepam : 131 millions de boîtes vendues pour 11,5 millions de F

4% de consommation totale des médicaments

53 % anxiolytiques et 40 % hypnotiques

Alprazolam > zolpidem > bromazepam / 50% > 2ans

Pour 2/3 des femmes de plus de 56 ans +

Pour 25% plus de 2 BZD par ordonnance

Pour 90 % des prescriptions de médecins généralistes/ libéraux

Sur-prescription / Hors indication / durée trop longue : 50 % non justifiées

Les psychotropes... et les jeunes !

En 2011, 19% des jeunes de 16 ans scolarisés ont déjà expérimenté des tranquillisants /somnifères avec 23% des filles contre 14 % des garçons dont **50% sur ordonnances**

15% des jeunes de 17 ans ont déjà pris au cours de leur vie des anxiolytiques, 11% des hypnotiques et 6% des antidépresseurs.

18% des filles pour 10 % des garçons dont respectivement 7 et 4 % dans les 30 derniers jours ...pas toujours prescrits

Car dans **27 % des cas proposé par un parent** et 11% de leur propre initiative...

Les psychotropes... et les séniors !

2,9 millions de sujets âgés consomment des BZD/Z

50 % des femmes et 1/3 des hommes de plus de 60 ans ont eu une prescription de psychotrope dans l'année

20 % des sujets âgés ont un usage chronique et prolongé d'anxiolytiques /hypnotiques

Entre septembre et décembre 2007, 32% des plus de 65 ans et 45 % des plus de 85 ans avaient eu une prescription de d'hypnotique ou d'anxiolytique HAS

Risque de démence MAZ avec BZD lié au mésusage + Begaud BMJ 2014

Les RMO

- **Les Références Médicales Opposables** ont été à partir des années 1990 un outil phare de la Maitrise Médicalisée des Dépenses de Santé (MMDS) dans un contexte de système très libéral français où des personnes privées prescrivent des dépenses publiques
- Objectifs : Limiter sinon supprimer les actes ou prescriptions inutiles, redondants ou dangereux, harmoniser les pratiques
- **Référentiels conventionnés réglementaires** spécifiquement français (entre CPAM et syndicats des médecins) confiés à l'ANAES/HAS et l'ANSM et opposables aux médecins
- Plus de 200 références « **Il n'y a pas lieu...** » .../ tout est possible singulièrement ...tombées en désuétude
- **RMO « 04 » et « 47 »** = relative à la prescription des hypnotiques et anxiolytiques

Les RMO

- **La Référence Médicale Opposable 04** (extraits)
- Il n'y a pas lieu dans l'anxiété d'associer deux anxiolytiques...
- Il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques...
- Il n'y a pas lieu de prescrire un anxiolytique plus de 4-12 semaines...
- Il n'y a pas lieu de prescrire un hypnotique plus de 2-4 semaines...
- ...ni de les reconduire sans réévaluation régulière
- Il n'y a pas lieu de ne pas débuter un TTT à la plus faible posologie....

Autres recommandations

- **Les Recommandations de Bonne Pratique (ANSM):** mise à disposition de stratégie optimale d'utilisation des produits de santé dans une pathologie donnée
- **Les Mises Au Point thérapeutiques (ANSM):** réponse thérapeutique courte à une question précise d'actualité
- **Les recommandations de sociétés savantes**
- Non opposables
- Non remboursement CPAM /protocole de soins
- Plan d'action concerté DGS/HAS/ ANSM en 2014 avec rappel des règles de bon usage des BZD/Z et des indications d' AMM ++

Validité des études actuelles ?

Et la parité alors ?

- Plus d'homme dans études
 - Des résultats de genre différents des résultats généraux
 - Des résultats et une clinique spécifiques féminins
- Ex: Risque plus important de cancer du poumons chez femme tabagique... ou action prolongée du zolpidem chez la femme
- Risques d'effets secondaires supérieurs chez femme
 - Pas juste lié aux hormones puisque chacune de nos cellules posséderait des caractéristiques sexuelles qui modifieraient leur comportement et l'expression de leur gènes...
 - Protocoles biaisés ?

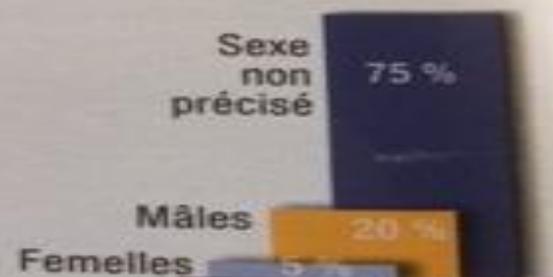
Le sexe féminin est sous-représenté à tous les stades de la recherche médicale

Les recherches sur les animaux sont principalement menées sur des mâles



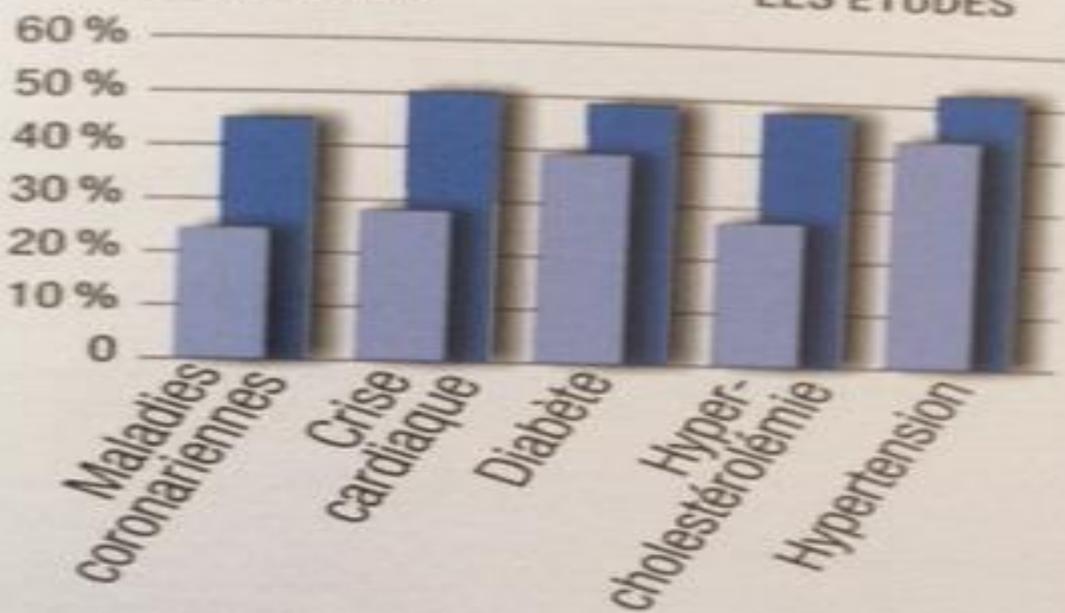
- PART DES ÉTUDES NE MENTIONNANT PAS LE SEXE DES ANIMAUX (%)
- PART DES ÉTUDES MENÉES SUR DES MÂLES ET DES FEMELLES (%)
- PART DES ÉTUDES MENÉES UNIQUEMENT SUR LES FEMELLES (%)
- PART DES ÉTUDES MENÉES UNIQUEMENT SUR DES MÂLES (%)

Les études sur les cellules tiennent peu compte du sexe

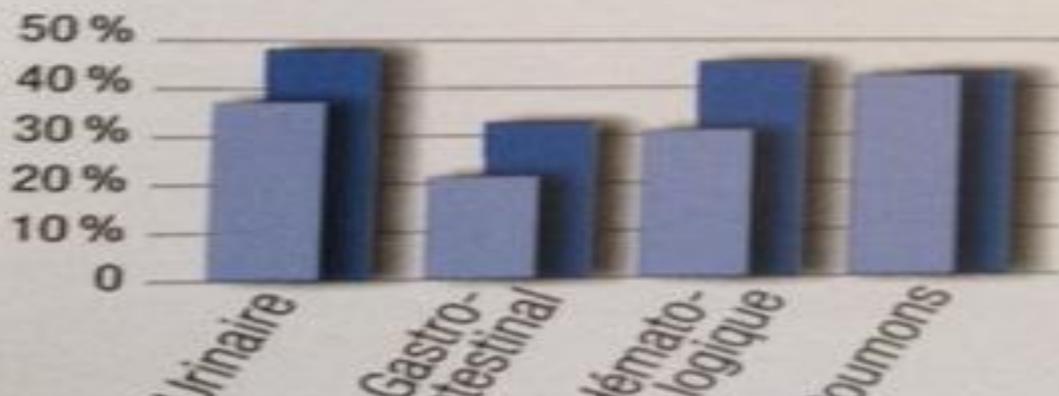


Les femmes restent très minoritaires dans les essais cliniques...

■ POURCENTAGE DE FEMMES PARMI LES MALADES ■ POURCENTAGE DE FEMMES DANS LES ÉTUDES



... y compris ceux portant sur les cancers



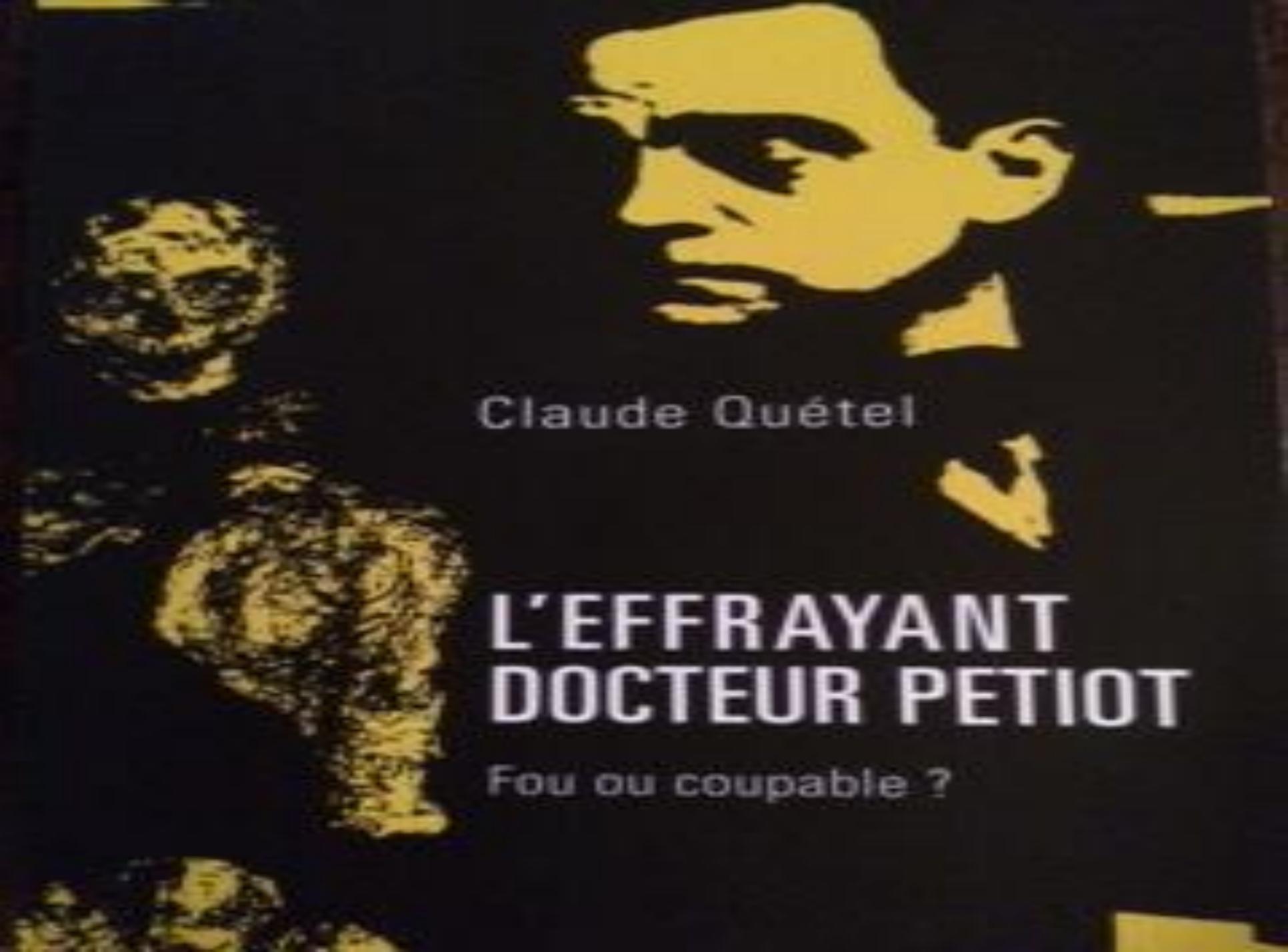
SOURCES : TAYLOR ET AL./BIOLOGY OF SEX DIFF., 2011 - MELLONI ET AL./WOMEN IN TRIALS
CVD PREV., 2014 - CANCER, 2009

Exemples nombreux en addictologie

- Méthadone gélule en première intention chez femme enceinte (avis GEGA)...
- TSO chez usagers d'alcool ancien usagers d'opiacés...
- TSO : Opium/morphine/ héroïne/ temgesic/ buprenorphine/ buprenorphine-naloxone...
- Modalités d'accompagnement et de surveillance des TSO...
- Nefopam (antalgique non morphinique) en per os pour douleur « aigue »...: dopaminergique +, effets psy +
Avis ANSM: élargissement AMM pour forme orale ?
- Baclofène : hors AMM et RTU...
- Les psychotropes : AP ou AD comme sédatif et anxiolytique + (effet antihistaminique)

KICEKI ?

- Médecin bourguignon (thèse en 1921)
- Né le 17 janvier 1897 à Auxerre
- Maire de Villeneuve-sur-Yonne en 1926 et 1929 et suspendu de ses fonctions en 1931 par Pierre Laval
- Multiples condamnations pour vols et escroqueries
- Multiples hospitalisations et expertises psychiatriques qui l'ont longtemps « protégé »
- S'établit à Paris en 1931 où il exerce la médecine en cabinet
- Prescriptions illégales dans le domaine des toxicomanies aux opiacés
- Bénéficiaire de l'absence de conseil de l'ordre initier par le gouvernement de Vichy..., de RMO , de CPAM , d'AMM..
- Guillotiné 25 mai 1946 pour des faits dramatiquement « célèbres »



Claude Quétel

L'EFFRAYANT DOCTEUR PETIOT

Fou ou coupable ?

Conclusions

- « Més-useur » n'est pas toujours celui qu'on croit...
- Médicament reste un **outil** auquel il faut donner de la valeur en prêtant attention à ses dangers, à son suivi et à sa surveillance
- « **Culture du médicament** » à modifier dans le respect des institutions qui bien que parfois pénibles sont garantes d'une certaine sécurité de nos métiers et de nos actes
- Le médicament ne remplacera jamais **la nécessaire qualité d'un soignant et d'un parcours de soin**
- Les usagers nous ont souvent montré la voie: TSO, baclofène, cigarette électronique....
- Il faut parfois savoir **prendre soins des gens en prenant des risques** :
Importance de **décisions collégiales** notifiées: exemple des RCP +
- Imposent de développer **des alternatives thérapeutiques** et une **offre de soin plus variée** et transdisciplinaire

En aurons nous les moyens ?