



5^{ème} Symposium de
Psychiatrie de l'Age Avancé

Yverdon-les-Bains 20 septembre 2018

Prescription off-label de psychotropes

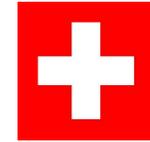
Dr. FPH

De Giorgi Salamun Isabella

Pharmacienne clinicienne



Utilisation off-label des médicaments



Définition

Médicament enregistré auprès de Swissmedic, dont l'utilisation ne correspond pas à l'information professionnelle spécifique

On parle souvent d'une utilisation « hors étiquette » ou « hors indication » mais peut aussi concerner la posologie, la population cible, la voie et la durée d'administration ou suivre d'autres recommandations pharmaco-techniques



médicament « unlicensed »: pas d'autorisation officielle de mise sur le marché suisse (non enregistré; importé; etc..)

L' AMM



Accordée par une autorité nationale
(Swissmedic*, FDA) à une entreprise pour
commercialiser un traitement

Suit une procédure bien définie

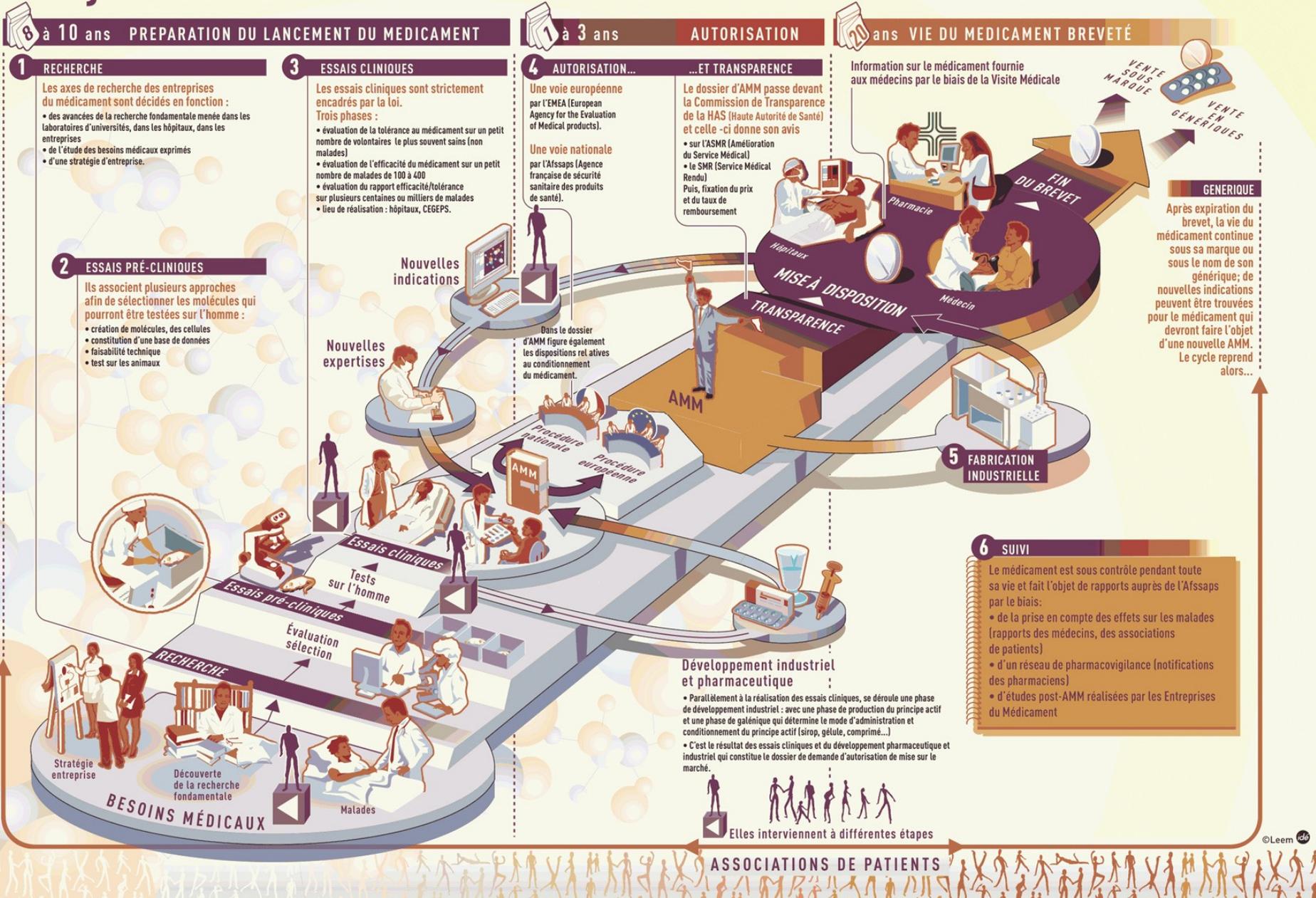
Définit les indications, la posologie, la voie
d'administration, la population-cible

Processus long et coûteux

** LPT art. 9 : les médicaments prêts à l'emploi [...] doivent avoir été autorisés par l'institut pour pouvoir être mis sur le marché.*

LPT art. 11 : La demande d'autorisation de mise sur le marché doit comporter [...] notamment: [...] e. les effets thérapeutiques et les effets indésirables; f. l'étiquetage, l'information, le mode de remise et le mode d'administration [...]

Le cycle du médicament



8 à 10 ans PREPARATION DU LANCEMENT DU MEDICAMENT

3 ans AUTORISATION ... ET TRANSPARENCE

6 ans VIE DU MEDICAMENT BREVETÉ

1 RECHERCHE

Les axes de recherche des entreprises du médicament sont décidés en fonction :

- des avancées de la recherche fondamentale menée dans les laboratoires d'universités, dans les hôpitaux, dans les entreprises
- de l'étude des besoins médicaux exprimés
- d'une stratégie d'entreprise.

2 ESSAIS PRÉ-CLINIQUES

Ils associent plusieurs approches afin de sélectionner les molécules qui pourront être testées sur l'homme :

- création de molécules, des cellules
- constitution d'une base de données
- faisabilité technique
- test sur les animaux

3 ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques sont strictement encadrés par la loi. Trois phases :

- évaluation de la tolérance au médicament sur un petit nombre de volontaires le plus souvent sains (non malades)
- évaluation de l'efficacité du médicament sur un petit nombre de malades de 100 à 400
- évaluation du rapport efficacité/tolérance sur plusieurs centaines ou milliers de malades
- lieu de réalisation : hôpitaux, CEGEPS.

4 AUTORISATION... ET TRANSPARENCE

Une voie européenne par l'EMA (European Agency for the Evaluation of Medical products).

Une voie nationale par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).

Le dossier d'AMM passe devant la Commission de Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) et celle-ci donne son avis

- sur l'ASMR (Amélioration du Service Médical)
- Le SMR (Service Médical Rendu)

Puis, fixation du prix et du taux de remboursement

Information sur le médicament fournie aux médecins par le biais de la Visite Médicale

Stratégie entreprise
Découverte de la recherche fondamentale
Malades

Nouvelles indications
Nouvelles expertises

Dans le dossier d'AMM figure également les dispositions relatives au conditionnement du médicament.

Procédure nationale
Procédure européenne

Développement industriel et pharmaceutique

- Parallèlement à la réalisation des essais cliniques, se déroule une phase de développement industriel : avec une phase de production du principe actif et une phase de galénique qui détermine le mode d'administration et conditionnement du principe actif (sirop, gélule, comprimé...)
- C'est le résultat des essais cliniques et du développement pharmaceutique et industriel qui constitue le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

6 SUIVI

Le médicament est sous contrôle pendant toute sa vie et fait l'objet de rapports auprès de l'Afssaps par le biais :

- de la prise en compte des effets sur les malades (rapports des médecins, des associations de patients)
- d'un réseau de pharmacovigilance (notifications des pharmaciens)
- d'études post-AMM réalisées par les Entreprises du Médicament

GÉNÉRIQUE

Après expiration du brevet, la vie du médicament continue sous sa marque ou sous le nom de son générique; de nouvelles indications peuvent être trouvées pour le médicament qui devront faire l'objet d'une nouvelle AMM. Le cycle reprend alors...

Elles interviennent à différentes étapes

ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Nb de personnes par phases cliniques

Dr. De Giorgi Salamun Isabella, 5^e Symposium PAA, Yverdon, 20 septembre 2018

Phases	Objectifs principaux	Effectif moyen	Commentaires
I	Innocuité.	~ 10	Strictement en milieu hospitalier.
II	Tolérance et efficacité.	~ 100	Peut être conduite en milieu ouvert.
III	Tolérance et efficacité.	~ 1 000	Menée dans les conditions d'utilisation du médicament.
IV	Événements indésirables rares. Amélioration utilisation. Extension des indications.	∞	Médicament commercialisé. Phase de pharmacovigilance.



Jacques Adam

Pharmacovigilance

LPT^h art. 59: devoir **d'annonce** des **effets indésirables** (graves / inconnus)



Raisons de la prescription « off-label »

- Coûts prohibitifs pour obtenir l'AMM
- Disponibilités plus rapides pour le patient: suivre les dernières guidelines
- **Populations orphelines** (pédiatrie; psychiatrie; âge avancé; femmes enceintes; handicapés)
- Alternative à des échecs de traitements
- Seule traitement parfois disponible
- Alternative meilleure marché qu'un traitement coûteux

Exemples d'off label uses

Catégorie «off label»	Description	Exemple
Diagnostic («disorder»)	Prescription d'un médicament pour lequel il n'existe aucune autorisation de prescription pour le <i>trouble psychiatrique</i> à traiter	Topiramate dans les toxicomanies
Démographie	Prescription d'un médicament pour lequel il n'existe expressément aucune autorisation de prescription pour un <i>groupe de population</i> donné	Antipsychotiques chez les enfants et les adolescents
Dose	Prescription de <i>doses en dehors de la plage posologique admise</i> dans l'autorisation de prescription	Chez les non-répondeurs, prescription d'antidépresseurs à des doses plus élevées qu'autorisées
Durée du traitement	Prescription d'un médicament au-delà de la <i>durée</i> admise dans l'autorisation de prescription	Traitement au long cours de troubles du sommeil par des benzodiazépines

Baumann & Voirol, PharmaJournal, 2009

Médicaments les plus souvent impliqués

Dr. De Giorgi Salamun Isabella, 5^e Symposium PAA, Yverdon, 20 septembre 2018

On-label and off-label uses for key medications			
Rank	Drug (brand name)	Most common on-label use	Most common off-label use
1	Quetiapine (Seroquel)	Schizophrenia	Bipolar, maintenance
2	Warfarin (Coumadin)	Atrial fibrillation	Hypertensive heart disease
3	Escitalopram (Lexapro)	Depression	Bipolar
4	Risperidone (Risperdal)	Schizophrenia	Bipolar, maintenance
5	Montelukast (Singulair)	Asthma	COPD
6	Bupropion (Wellbutrin)	Depression	Bipolar
7	Sertraline (Zoloft)	Depression	Bipolar
8	Venlafaxine (Effexor)	Depression	Bipolar
9	Celecoxib (Celebrex)	Joint sprain/strain	Fibromatosis
10	Lisinopril (Prinivil, Zestril)	Hypertension	Coronary artery disease
11	Duloxetine (Cymbalta)	Depression	Anxiety
12	Trazodone (Desyrel)	Depression	Sleep disturbance
13	Olanzapine (Zyprexa)	Schizophrenia	Depression
14	Epoetin alfa (Procrit, Epogen)	Chronic renal failure	Anemia of chronic disease

Walcon *et al*, Pharmacotherapy, 2008

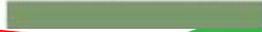


Limitations de la prescription « off-label »

- **Pourvoyeur important d'effets indésirables médicamenteux évitables**
- Effets indésirables sous-reportés dans la littérature
- Transforme les patients en cobayes
- Manque d'évidences solides
- Manque d'accès à l'information dans la communauté scientifique
- Echecs potentiels de traitement
- Considérations médico-légales
- **Coût (pas de remboursement automatique par les assurances)**

Risques financiers pour les firmes

Dr. De Giorgi Salamun Isabella, 5^e Symposium PAA, Yverdon, 20 septembre 2018

	Company	Drug	Approved use	Unapproved uses*	Settlement
2004	Pfizer	Neurontin	Epilepsy	Multiple uses, including pain, ADD, migraines	\$430 million 
2005	Eli Lilly	Evista	Osteoporosis	Breast cancer prevention	\$36 million 
2005	Serono	Serostim	AIDS wasting	Lipodystrophy, body cell mass wasting	\$704 million 
2006	Schering-Plough	Temodar, Intron A	Brain tumors, specific cancers, chronic hepatitis	Other tumors	\$435 million 
2006	InterMune	Actimmune	Immune system disorders	Lung scarring	\$37 million 
2007	Pfizer	Genotropin	Growth failure	Anti-aging, cosmetic use, athletic enhancement	\$35 million 
2007	Cell Therapeutics	Trisenox	Rare leukemia	Various cancers	\$11 million 
2007	Medicis Pharmaceutical	Loprox	Fungicide for those over age 10	Treatment for children under age 10	\$10 million 
2007	Purdue Frederick	OxyContin	Moderate, severe pain in specific instances	Wider pool of pain patients	\$635 million 
2007	Jazz Pharmaceuticals	Xyrem	Narcolepsy conditions	Fatigue, insomnia, pain	\$20 million 
2007	Bristol-Myers Squibb	Abilify	Adult schizophrenia, bipolar disorder	Pediatric use, dementia-related psychosis	\$515 million 
2008	Cephalon	Gabitril, Provigil, Actiq	Three different uses	Different uses for each	\$425 million 
2009	Eli Lilly	Zyprexa	Schizophrenia, bipolar disorder	Dementia	\$1.4 billion 
2009	Pfizer	Bextra	Arthritis pain	Other indications	\$2.3 billion 
2013	Johnson & Johnson	Risperdal	Schizophrenia	Dementia	\$ 2.2 billion 

Off label use = essai thérapeutique

**Pas régi par la loi = liberté thérapeutique =
pleine responsabilité**

C'est le **succès du traitement** qui est déterminant et **non l'acquisition de nouvelles connaissances scientifiques** comme c'est le cas pour un essai clinique

Série d'essais thérapeutiques sur **plusieurs patients** traités *selon la même méthode* = **essai clinique**

Définition RCT: randomized clinical trial

Devoir de diligence du médecin

Prescription selon LPT art. 26

« **règles reconnues** des sciences médicales » →

littérature scientifique, avis d'experts, etc.

Revenir à la « base » de la validation: estimer la **balance bénéfique / risque**

« Obligation de légitimation »: prouver avoir **informé le patient**: pourquoi un médicament sans autorisation officielle? alternatives possibles ? etc.

« Devoir d'information »: **pas de prise en charge par l'assurance de base**

Notification dans le dossier patient

Vignette clinique

Mme K, 71 ans, hospitalisée pour un épisode dépressif sévère

Antécédents: thyroïdectomie totale sous substitution
allergie aux AINS

Traitement actuel: Venlafaxine[®] retard 225mg 1x/j

Remeron[®] 30 mg 1x/j → 45 mg

Eltroxine[®] 125 mcg 1x/i → 250 mcg

Indications/Possibilités d'emploi

Substitution d'hormones thyroïdiennes pour adultes et enfants en cas d'hypothyroïdie de toute origine.

Hypothyroïdie congénitale.

Traitement de suppression et de substitution en cas de malignome de la glande thyroïde, surtout après thyroïdectomie.

Traitement associé au traitement thyrostatique d'une hyperthyroïdie après obtention d'un état euthyroïdien.

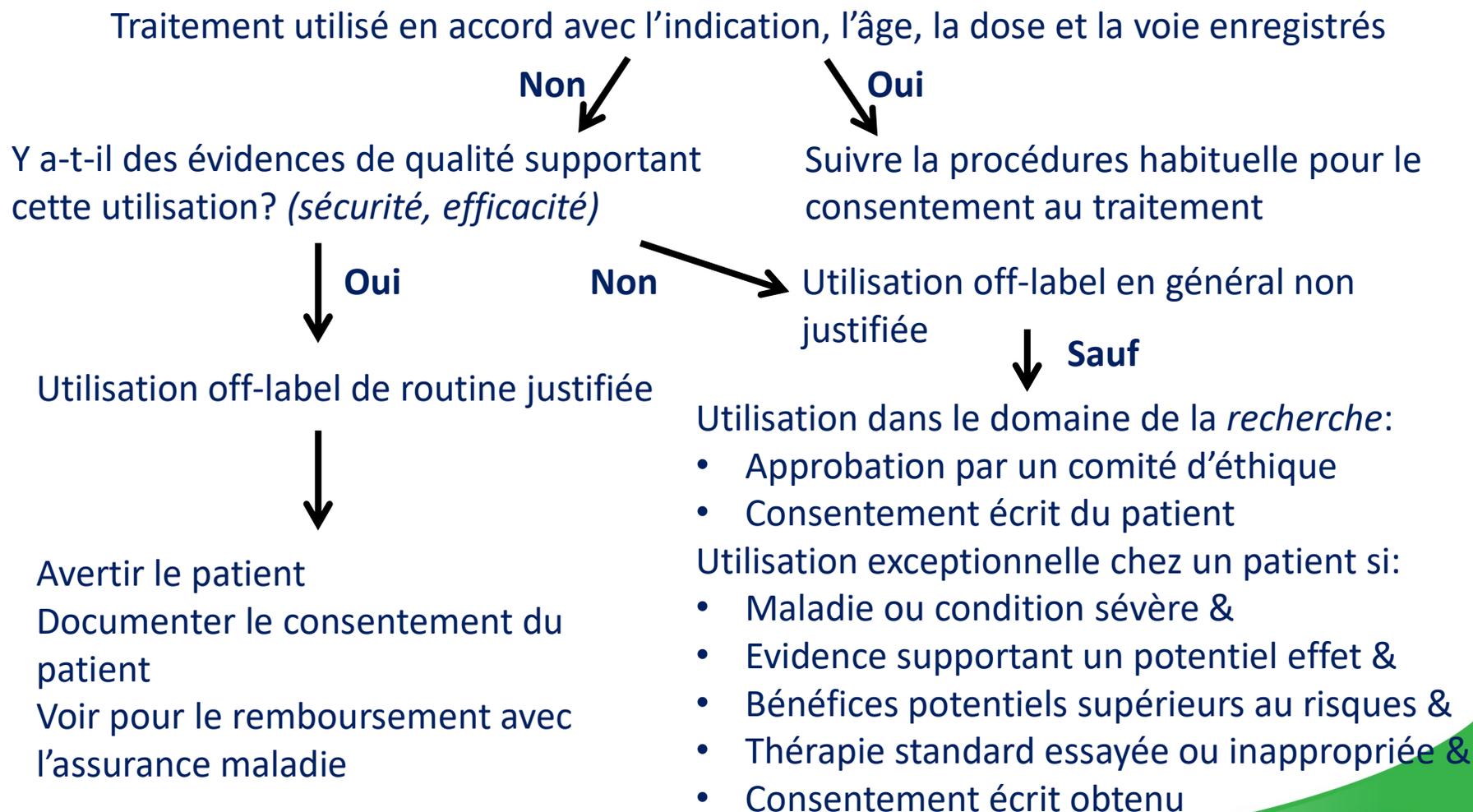
Test de suppression thyroïdienne.

Euthyrox peut être utilisé pour prévenir la récurrence d'un goitre après résection d'un goitre associé à un état euthyroïdien.

Euthyrox peut être utilisé pour traiter un goitre bénin associé à un état euthyroïdien.

type histrioniques et adrénérgiques (sudations; tremblements; tachycardie) pour lesquels sont introduits un β -bloquant et de la quétiapine...

Processus pour la prescription « off-label »



Etude sur l'utilisation off-label des médicaments psychotropes* chez les patients âgés atteints de démence dans une unité de soins aigus de psychogériatrie d'un hôpital universitaire

Bénédicte Mosimann, Prof. Armin von Gunten, Prof. André Pannatier, Dr. Pierre Voirol,
Dr. Jules Mathys, Dr. Isabella De Giorgi Salamun, Prof. Farshid Sadeghipour

**Antipsychotiques; Antidépresseurs; Anxiolytiques/hypnotiques;
Antiépileptiques utilisés comme stabilisateurs de l'humeur*

http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/recherche/pha_poster_2015_eahp_mosimann.pdf

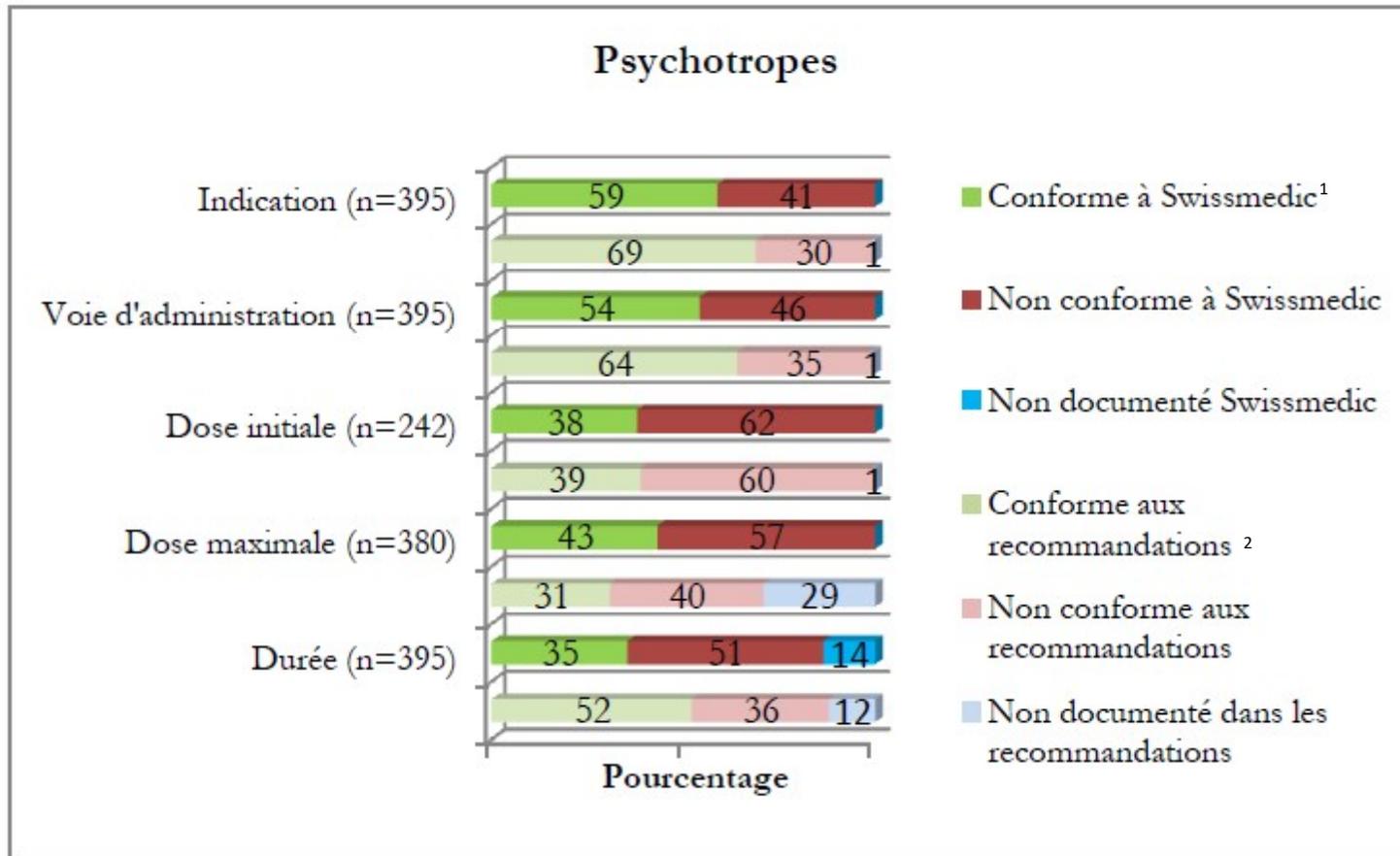
Traitement des SCPD*

- Interventions non pharmacologiques: 1^{ère} intention
- Interventions pharmacologiques 1/2
 - Médicaments contre la démence
 - Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
 - Antagoniste non compétitif du récepteur NMDA
- Interventions pharmacologiques 2/2
 - Actuellement, très peu de ttt approuvés par Swissmedic pour la plupart des SCPD et des démences modérées à sévères

**symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence*

Résultats globaux

Evaluation de la conformité des **395** prescriptions de psychotropes



¹ Swissmedic: <http://www.swissmedicinfo.ch/>

² Savaskan, PRAXIS 2014

Risques



Utilisation off-label des médicaments pour le traitement des SCPD

- Augmentation du risque de chutes et de fractures
- Augmentation des effets indésirables et des interactions médicamenteuses

Neuroleptiques & démence

- ↗ de la mortalité: risque relatif de décès x 1.6-1.7
- ↗ du risque d'AVC, d'AIT



European Medicines Agency

Take home messages

- Penser qu'une prescription peut être « off-label », très fréquente
 - Avec des classes à risque (anticonvulsivants, antipsychotiques, antidépresseurs)
 - Avec des patients à risque (enfants, grossesse, personnes âgées)
- Indication, population-cible, dose, fréquence/durée, voie d'adm, pharmaco-technie
- S'assurer de respecter certains critères de qualité: responsabilité du prescripteur engagée
- Avertir le patient que la prescription est « off-label »
- Limitations:
 - Effets secondaires
 - Difficultés d'accès à l'information
 - Coûts



Merci de votre attention