

Evolution de l'utilisation des neuromédicaments en Tunisie

Souhail Kesraoui, Assistant en Pharmacie Clinique

Chef de service de la pharmacie interne

Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis

Hôtel Karthago Palace Gammarth 12-13 novembre 2009



Introduction

↑ nombre pathologies neurologiques dépistées
progrès médical

+

↑ nombre de neuromédicaments nouveaux et coûteux
progrès pharmaceutique

+

Volonté politique d'une meilleure prise en charge des pathologies
chroniques neurologiques en Tunisie



↑ des dépenses des neuromédicaments
6^{ème} classe en Tunisie en 2006

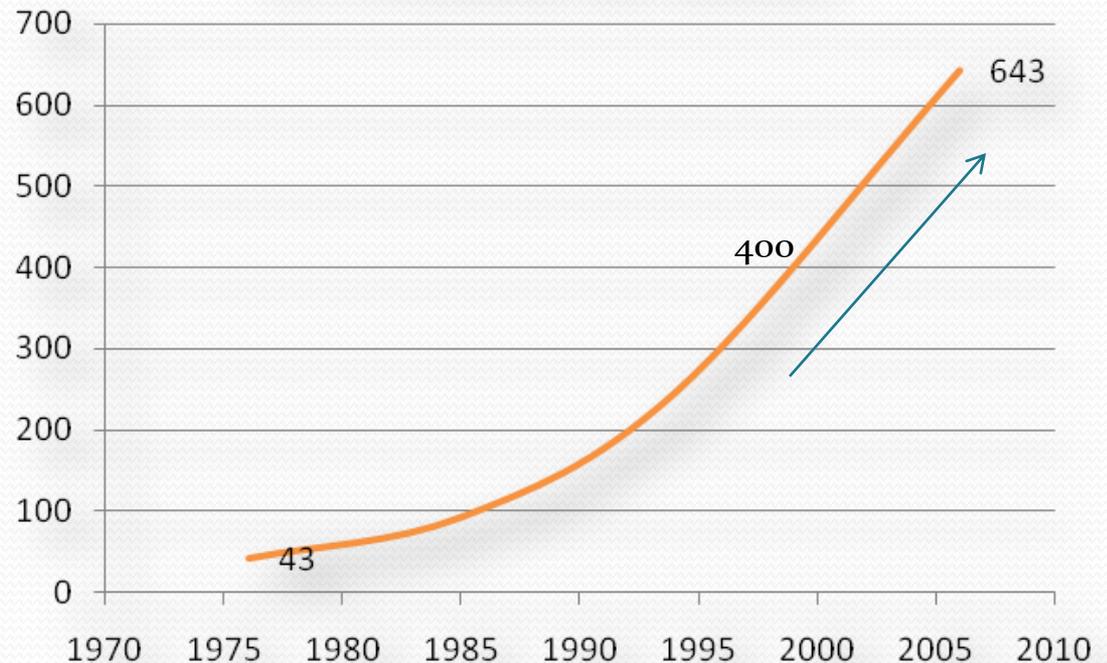
Objectif

- Résultats d'une étude pharmaco économique:
 - 6 familles représentatives de la classe des neuromédicaments
 - dernière décennie en Tunisie
 - données de statistiques nationales de la DPM
 - place de + en + importante dépenses de cette classe en Tunisie 
-  conclusions pour aboutir à une meilleure maîtrise de ces dépenses.

Evolution de l'enveloppe globale des médicaments dans le monde

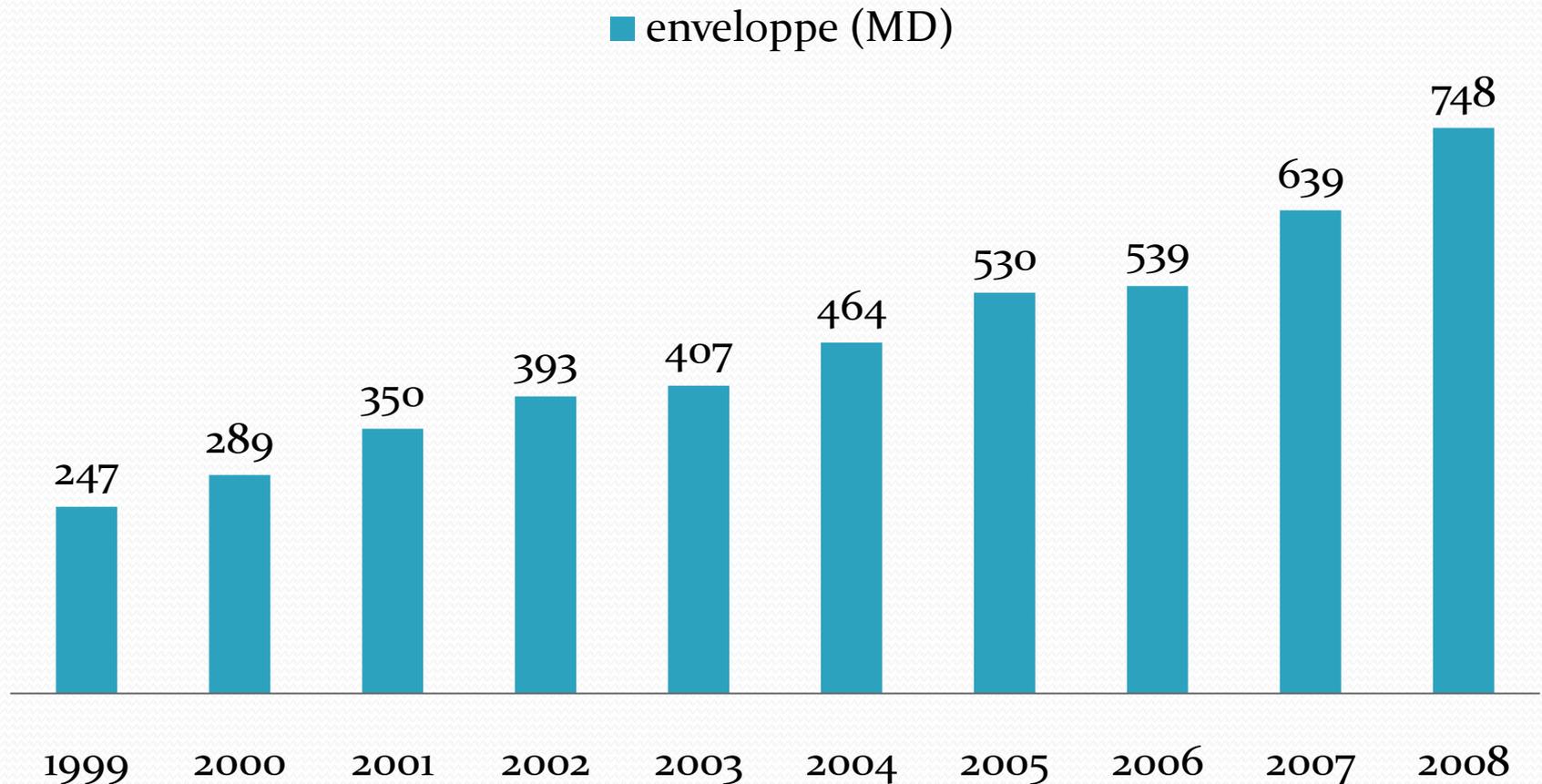
Les dépenses en matière de santé dans le monde n'ont pas cessé de croître depuis plusieurs décennies

Marché pharmaceutique mondial en milliards de dollars



→ Augmentation constante et rapide

Evolution de l'enveloppe globale des médicaments en Tunisie

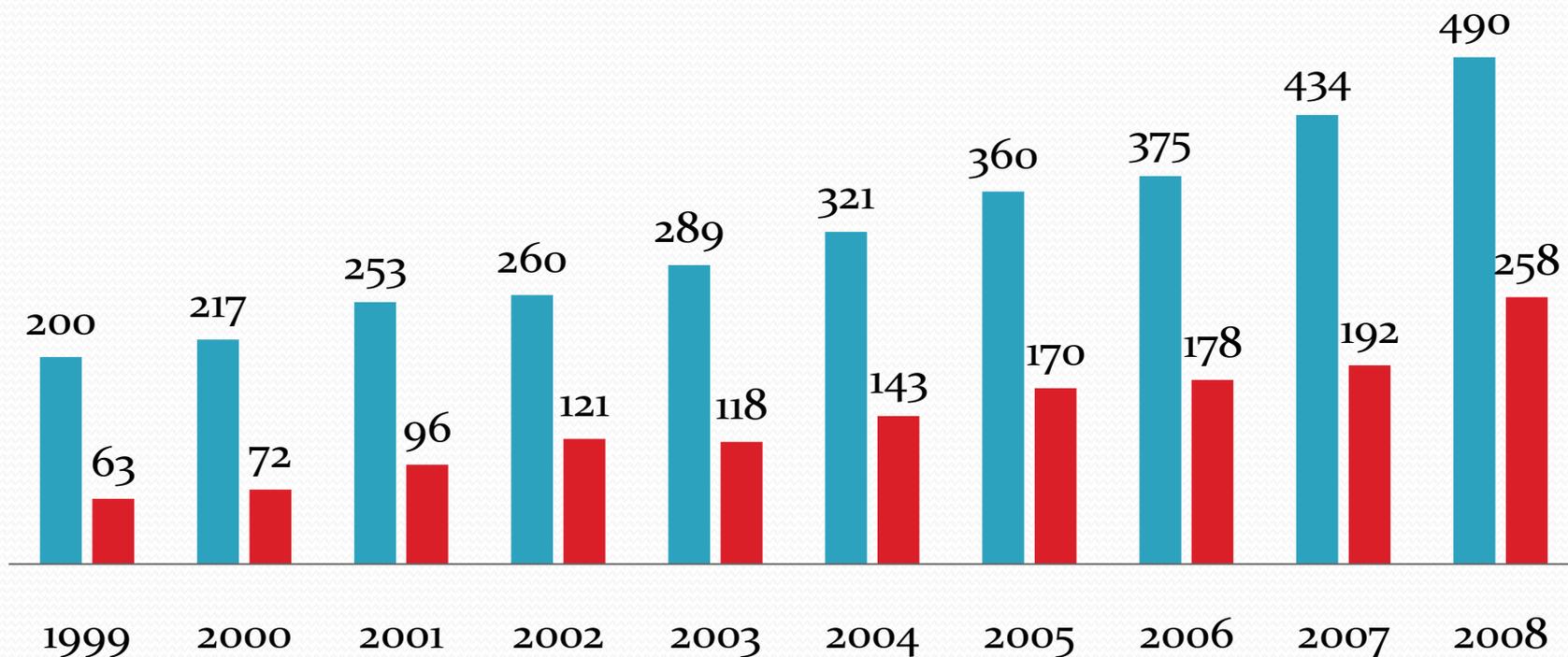


Consommation de médicaments en Tunisie 1999-2008

- 1999: 0.5 ‰ des dépenses mondiales
- 2008: 1 ‰ des dépenses mondiales,
- La Tunisie **a dépensé** en 2008 **3 fois plus** qu'en 1999
- Est-ce qu'on couvre en 2008 **3 fois plus** de patients qu'en 1999 ?

Enveloppes du secteur privé et du secteur public (MD)

■ enveloppe secteur privé (MD) ■ enveloppe secteur public(MD)



- En 1999: secteur public 24%, secteur privé 76%
- En 2008: secteur public 34.5%, secteur privé 65.5%

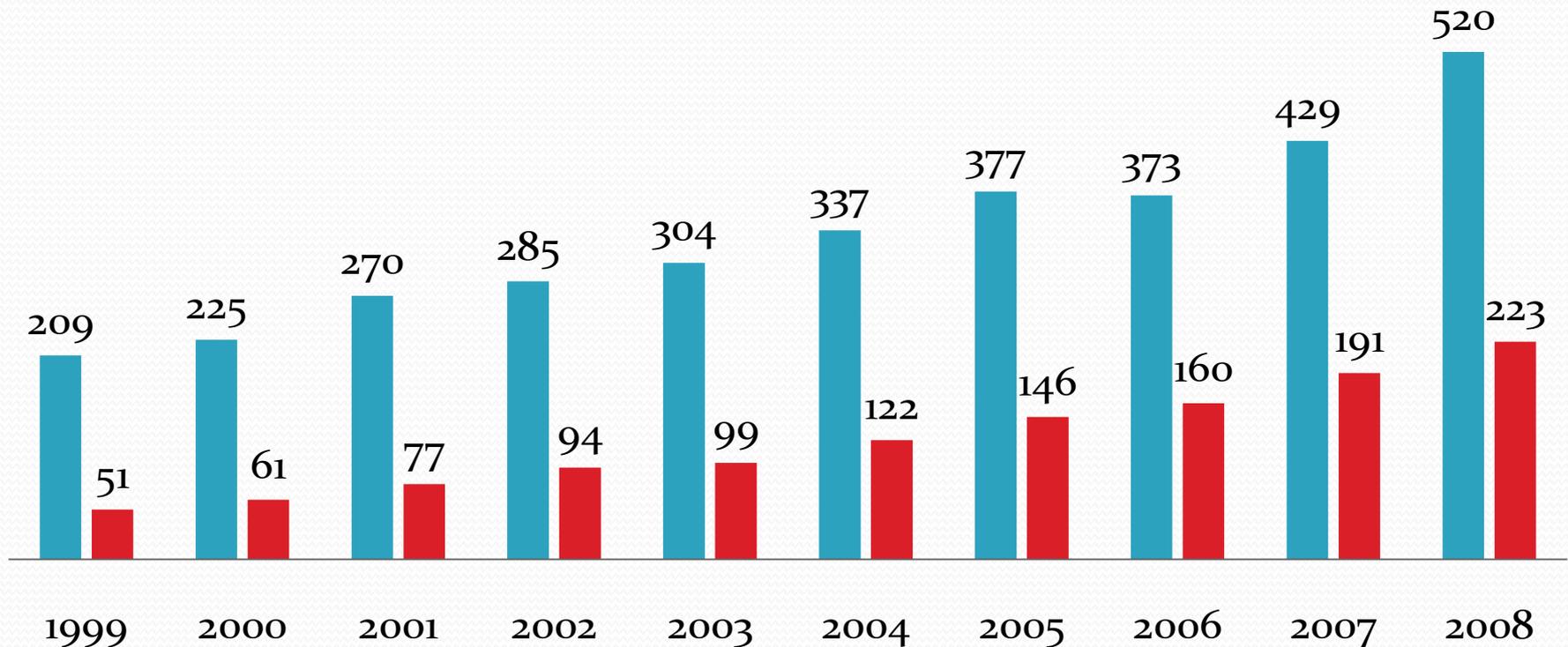
Nomenclature hospitalière inchangée depuis 10 ans
Les hôpitaux achètent en

HN

(en 2008, 70% des achats)

Répartition de l'enveloppe globale en Tunisie entre princeps et génériques

■ princeps (MD) ■ génériques (MD)



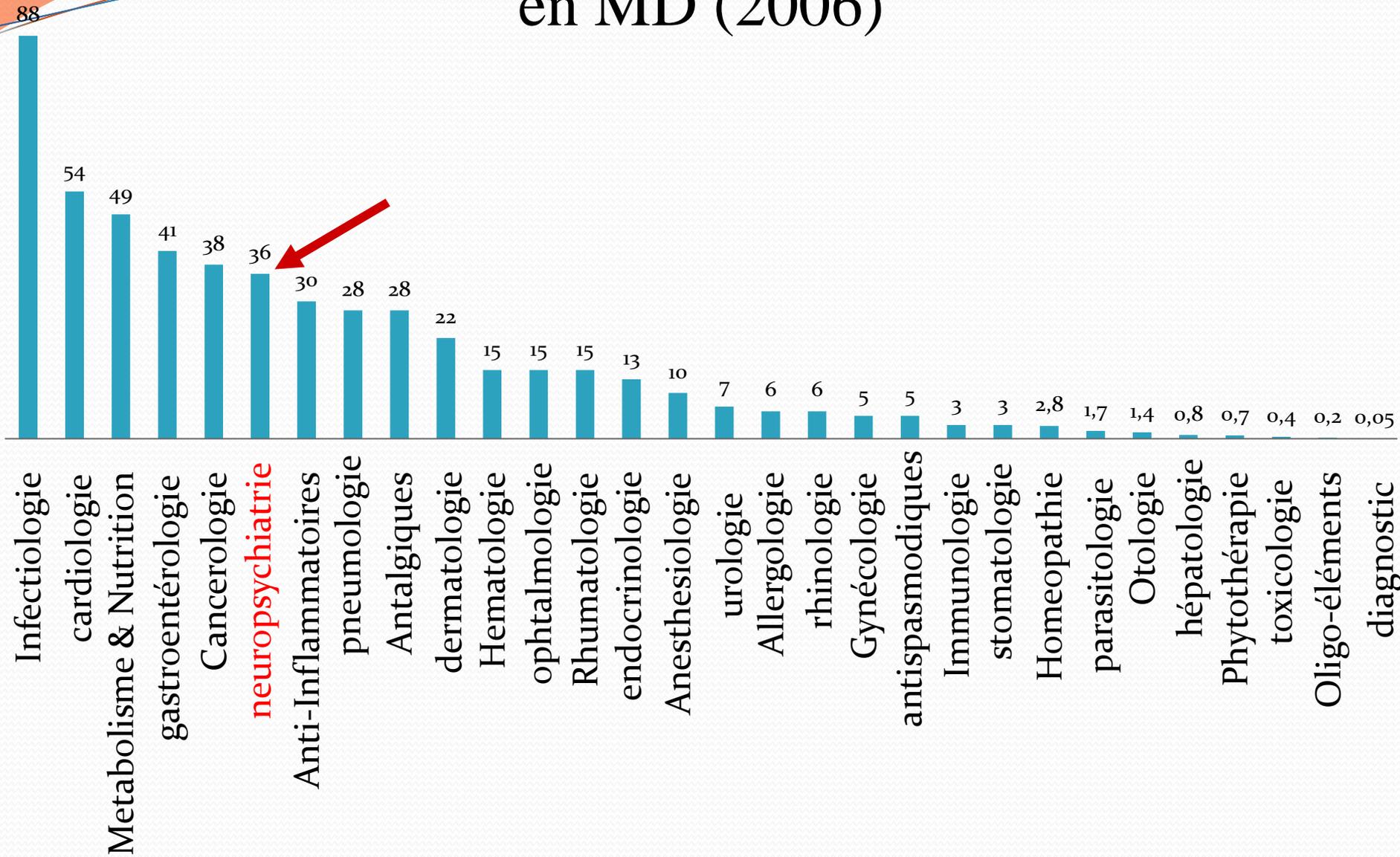
Répartition de l'enveloppe globale en Tunisie entre princeps et génériques

- 1999 → 2008

Princeps: 80% → 70%

Génériques : 20% → 30%

Répartition des dépenses selon la classe thérapeutique en MD (2006)



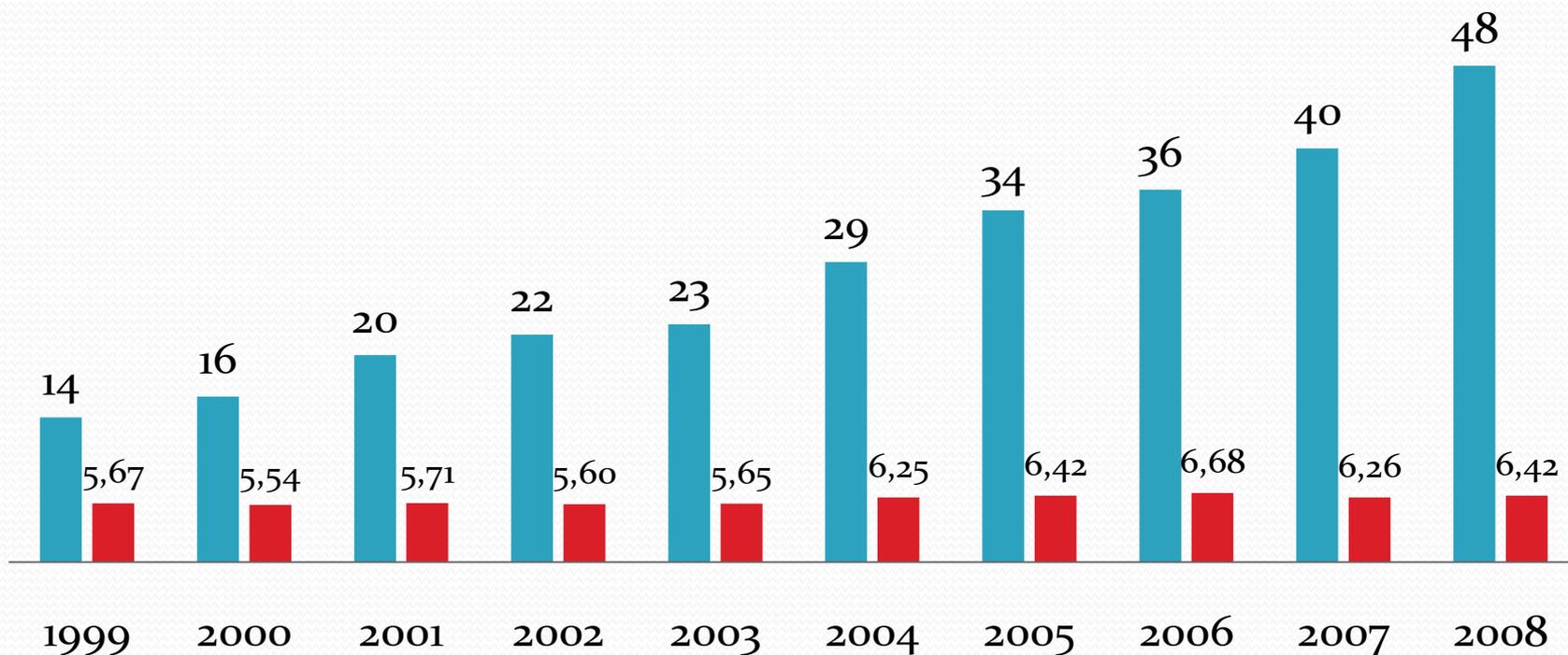
Neuromédicaments

Les 6 familles les plus représentatives des neuromédicaments:

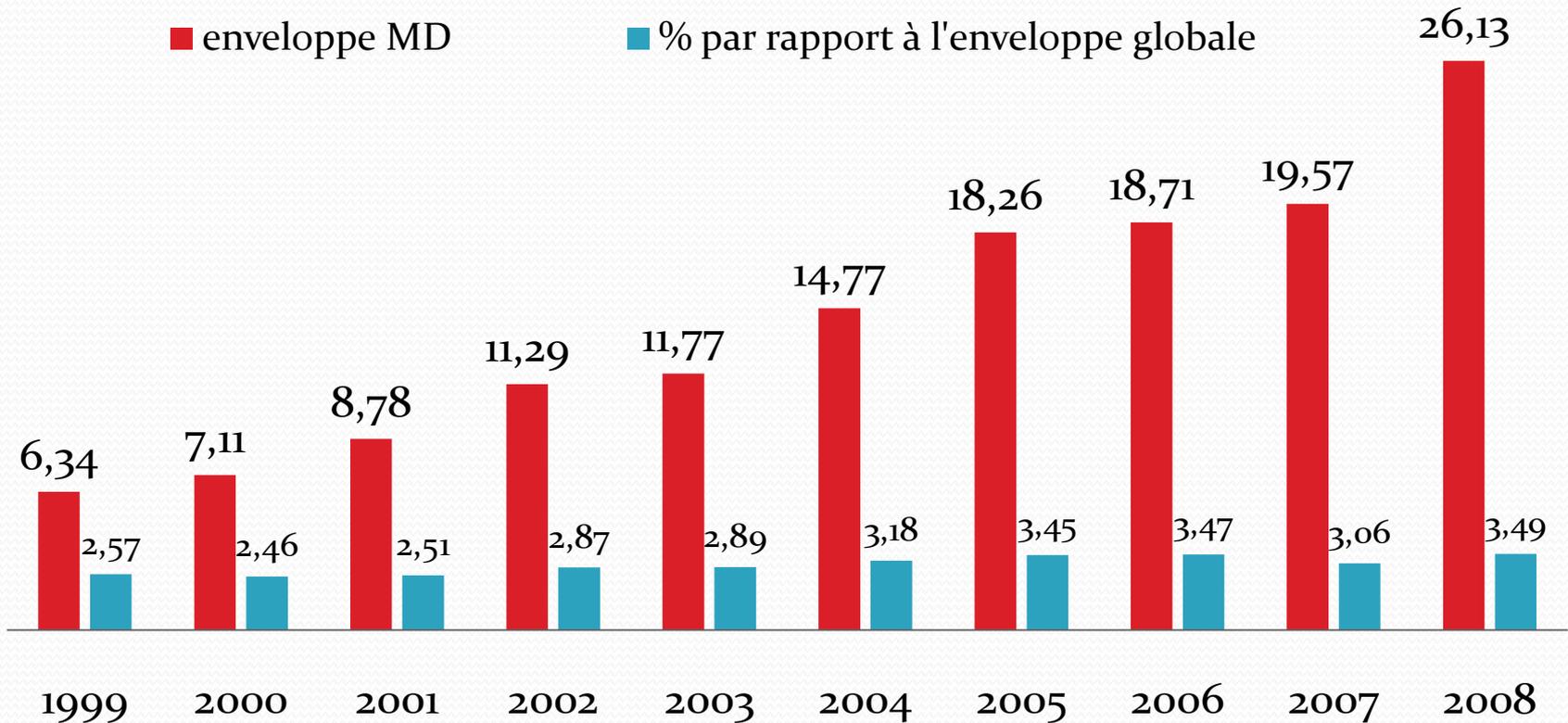
- Antiépileptiques
- Antiparkinsoniens
- Médicaments de la migraine
- Médicaments de la maladie d'Alzheimer
- Médicaments de la sclérose en plaques
- Médicaments du déficit cognitif

Evolution de l'enveloppe globale des médicaments neuropsychiatriques en Tunisie

■ enveloppe MD ■ % par rapport à l'enveloppe globale en Tunisie

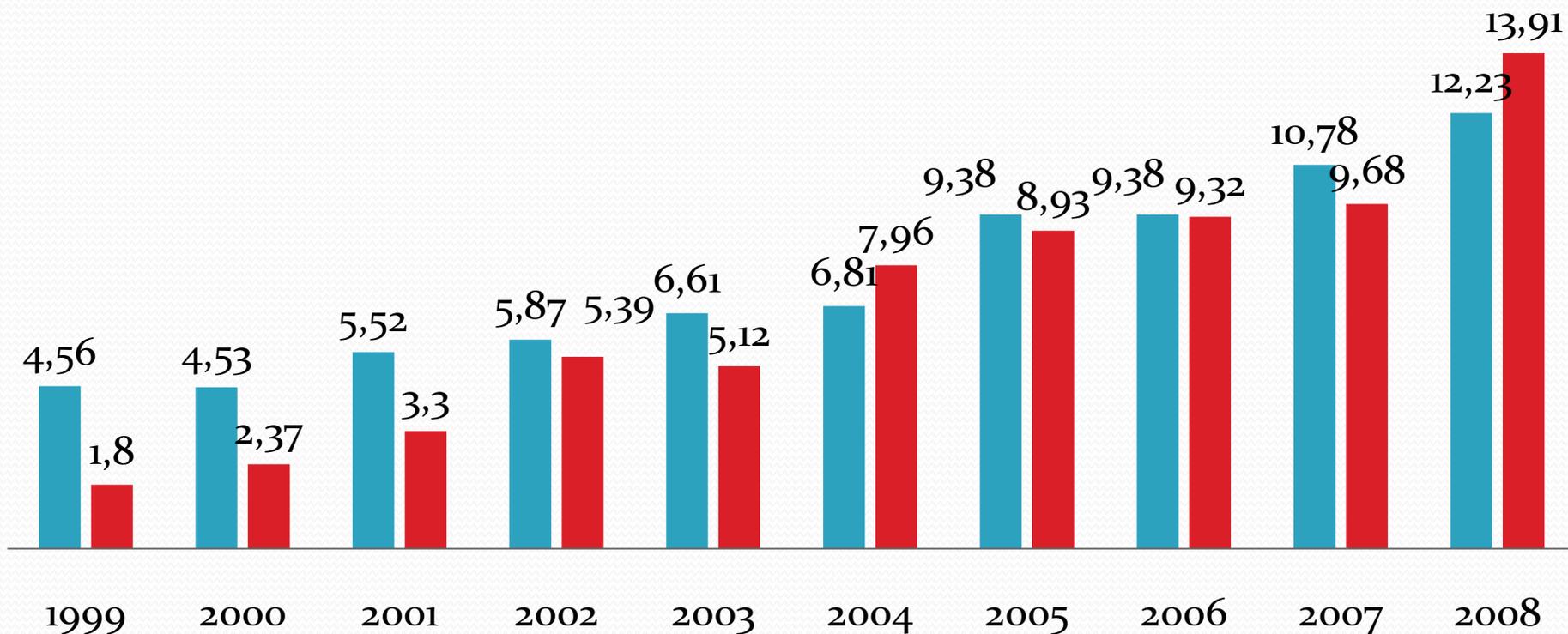


Enveloppe des neuromédicaments



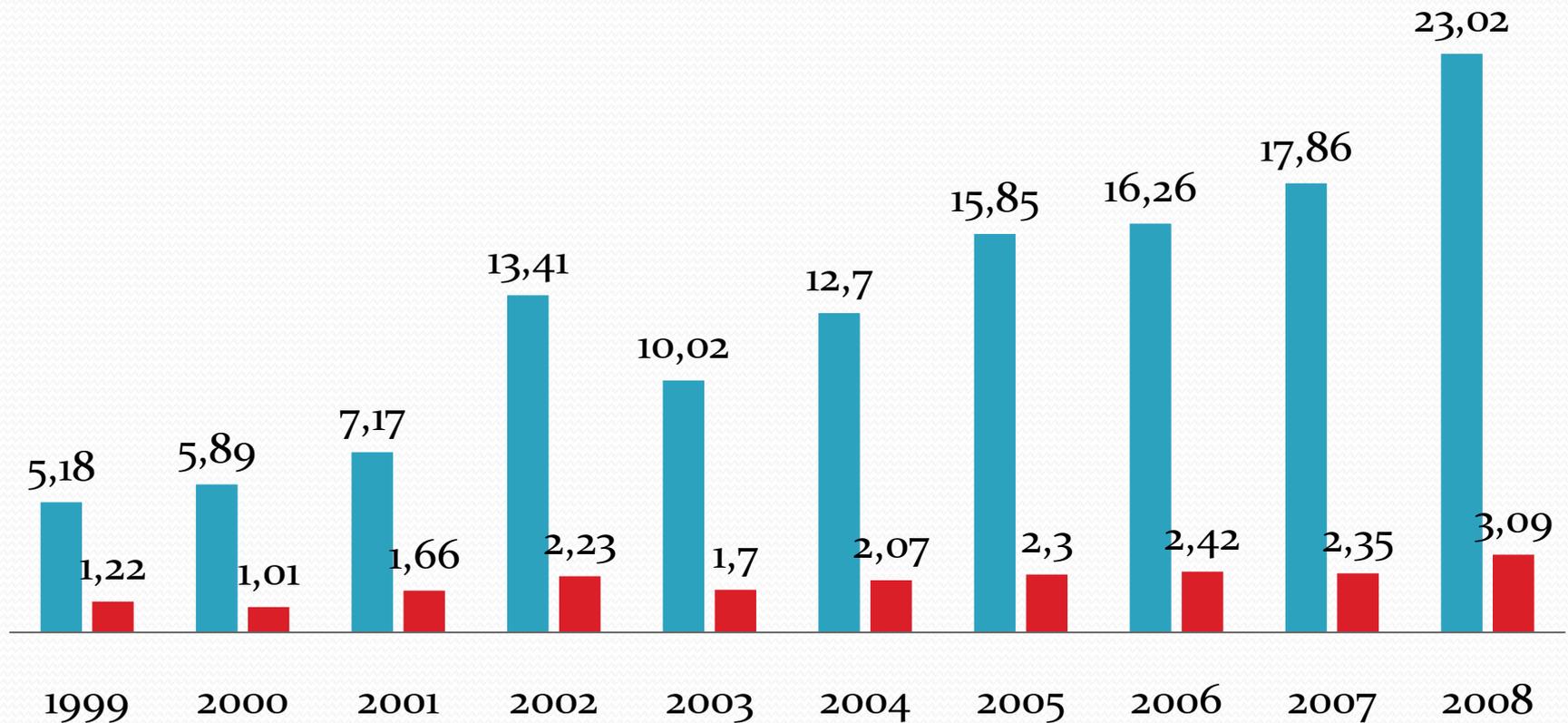
Enveloppe des neuromédicaments: secteur privé /secteur public

■ privé(MD) ■ public(MD)



Enveloppe des neuromédicaments : princeps/ génériques

■ princeps(MD) ■ génériques(MD)



Neuromédicaments

- 1999 → 2008

Dépenses : 4.5 fois plus

 % : 1.22 → 3.09

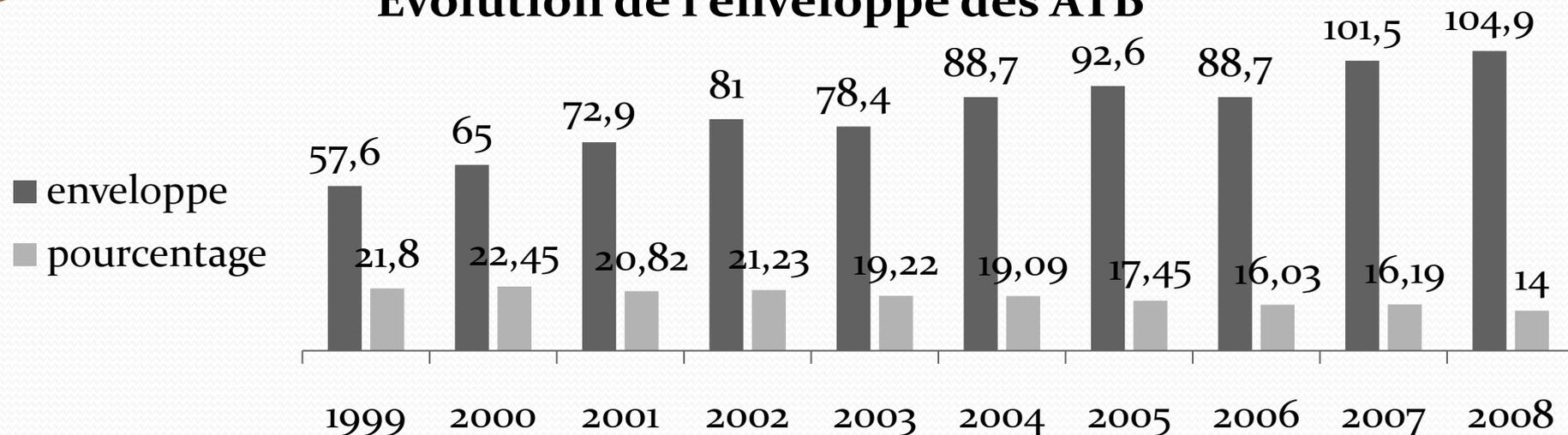
Privé: 72% → 47%

Public: 28% → 53%

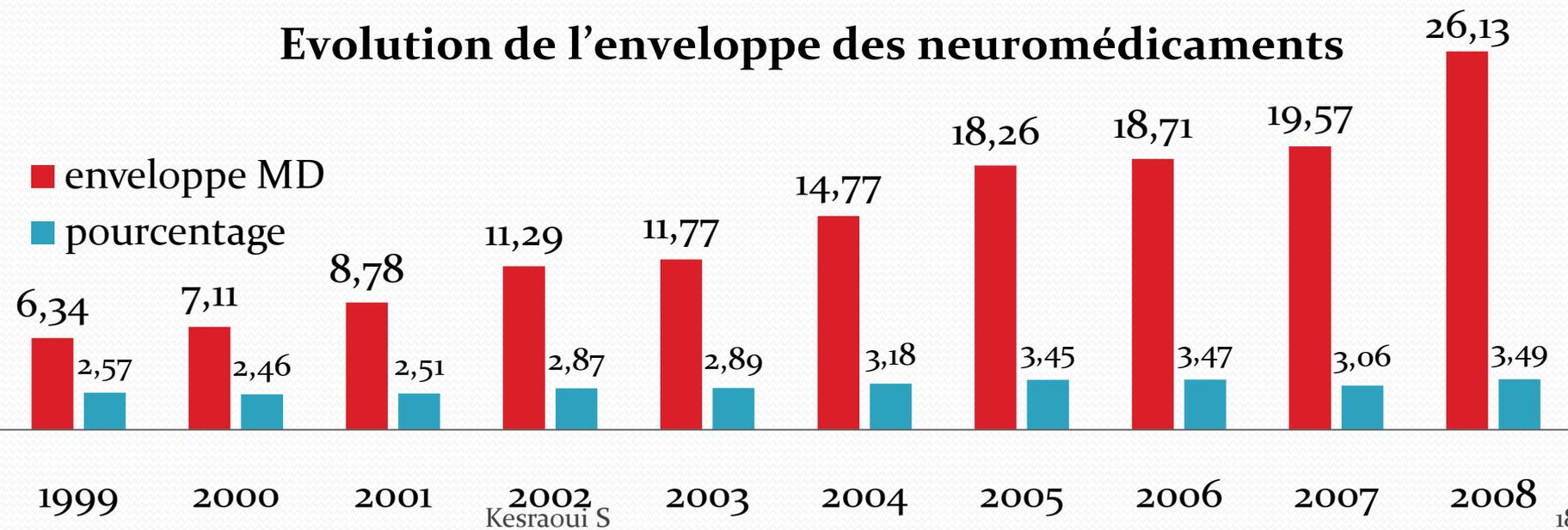
Princeps: 80% → 88%

Génériques: 20% → 12%

Evolution de l'enveloppe des ATB



Evolution de l'enveloppe des neuromédicaments



	Neuromédicaments	Antibiotiques
Age des molécules	+	+++
Génériques	+	+++
Prix matières premières	+++	+
Nouvelles molécules	+++	+
Durée du traitement	+++	+
Usage rationnel	+	+++



Maîtrise des dépenses	+	+++
-----------------------	---	-----

Les antiépileptiques: AE

Médicaments **symptomatiques**, capables de **diminuer** ou de **supprimer** la **fréquence** ou la **sévérité** des **crises d'épilepsie** chez l'homme

Les médicaments antiépileptiques

De 1910 à 1960,

4 médicaments,

Phénobarbital,
Phénytoïne,
Carbamazépine,
Valproate de sodium

Depuis 1990, plus de 15....

2008 \approx 22 molécules

Les antiépileptiques: AE

Classification 1: (selon le mode d'action)

A. *AE bloquant les canaux ioniques voltages-dépendants*

- Bloquant les canaux sodiques (Carbamazépine, Phénytoïne, Lamotrigine, phosphénytoïne, oxcarbazépine, Topiramate...)
- Bloquants les canaux calciques (Ethosuximide)

B. *AE interférant avec la neurotransmission*

1. Sur le système GABAergique (inhibiteur)

Agissant sur le récepteur-canal GABA-A (benzodiazepine, barbituriques, progabide)

Agissant sur le métabolisme du GABA
(vigabatrin, tiagabine, valproate de sodium)

2. Sur le système glutamate -ergique (excitateur)

Inhibant la libération de l'acide glutamique (Lamotrigine)

Bloquant les récepteurs de l'acide glutamique
(Topiramate, Felbamate...)

Classification 2 :

A. *Les anciennes molécules*

- *Les AE majeurs*: le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate de sodium
- *Les AE mineurs*: les benzodiazépines, l'éthosuximide, les corticoïdes, la primidone

B. *Les antiépileptiques de nouvelle génération*

- Par modification des structures chimiques : **oxcarbazépine, fosphénytoïne** etc...
- Molécules issues des connaissances approfondies des systèmes GABAergique: **vigabatrin, gabapentine, tiagabine, stiripentole**
- Glutamatergique : **lamotrigine, topiramate**

Antiépileptiques disponibles en Tunisie

P	Gabapentine	NEURONTIN [®] GABANET [®] , GABANTIN [®]
	Prégabaline	LYRICA [®]
	Topiramate	EPITOMAX [®] (AMM 01/06/2006)

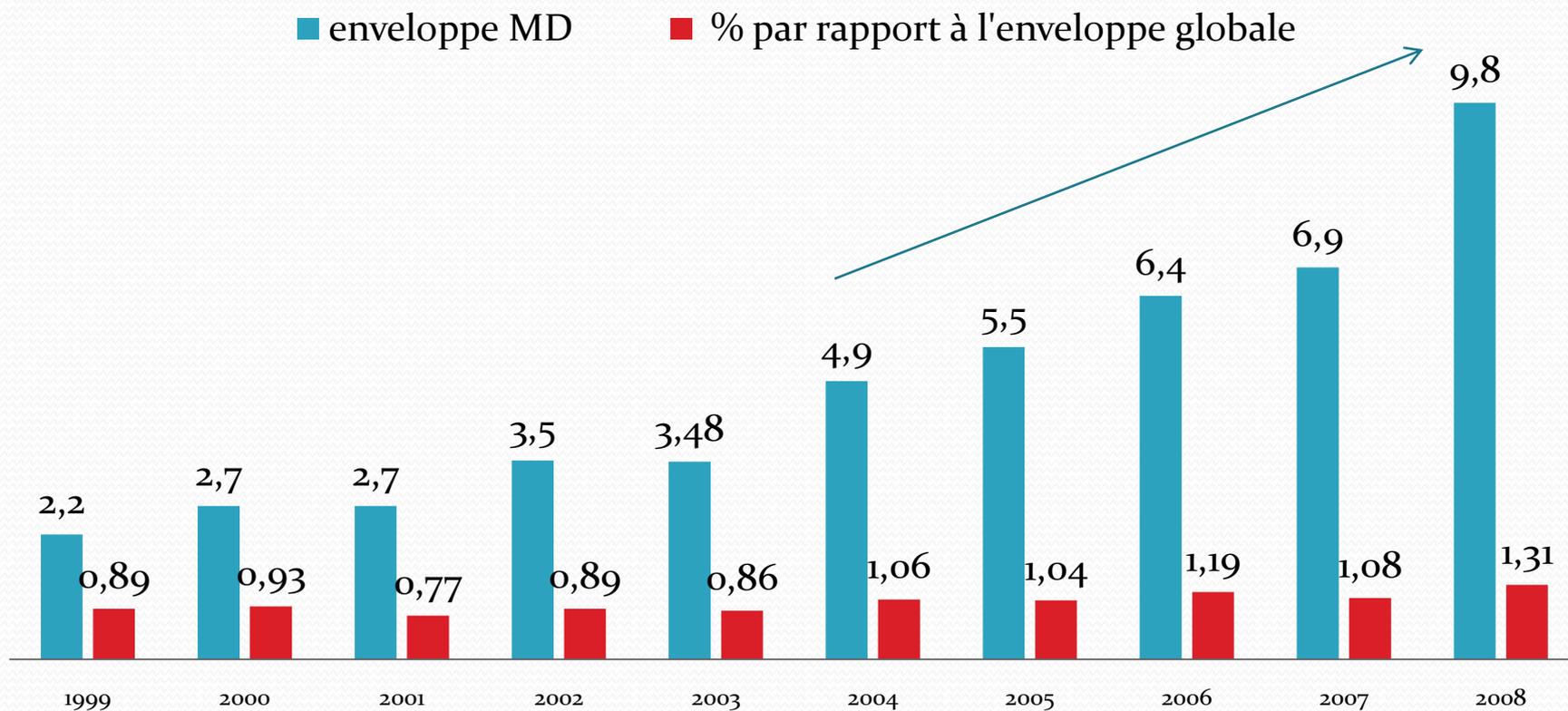
H → Vigabatrin SABRIL[®]

H+P	Ac.Valproïque,	DEPAKINE [®]
	Phénobarbital	GARDENAL [®] PHENOBARBITAL [®]
	Phénytoïne	DIHYDAN [®] ,
	Lamotrigine	LAMICTAL [®]
	Diazepam	VALIUM [®] DIAZEPAM [®] ,
	Clonazepam	RIVOTRIL [®] AKLONIL [®] ,
	Carbamazépine	TEGRETOL [®] TAVER [®] ,

Evolution de la disponibilité des antiépileptiques en Tunisie

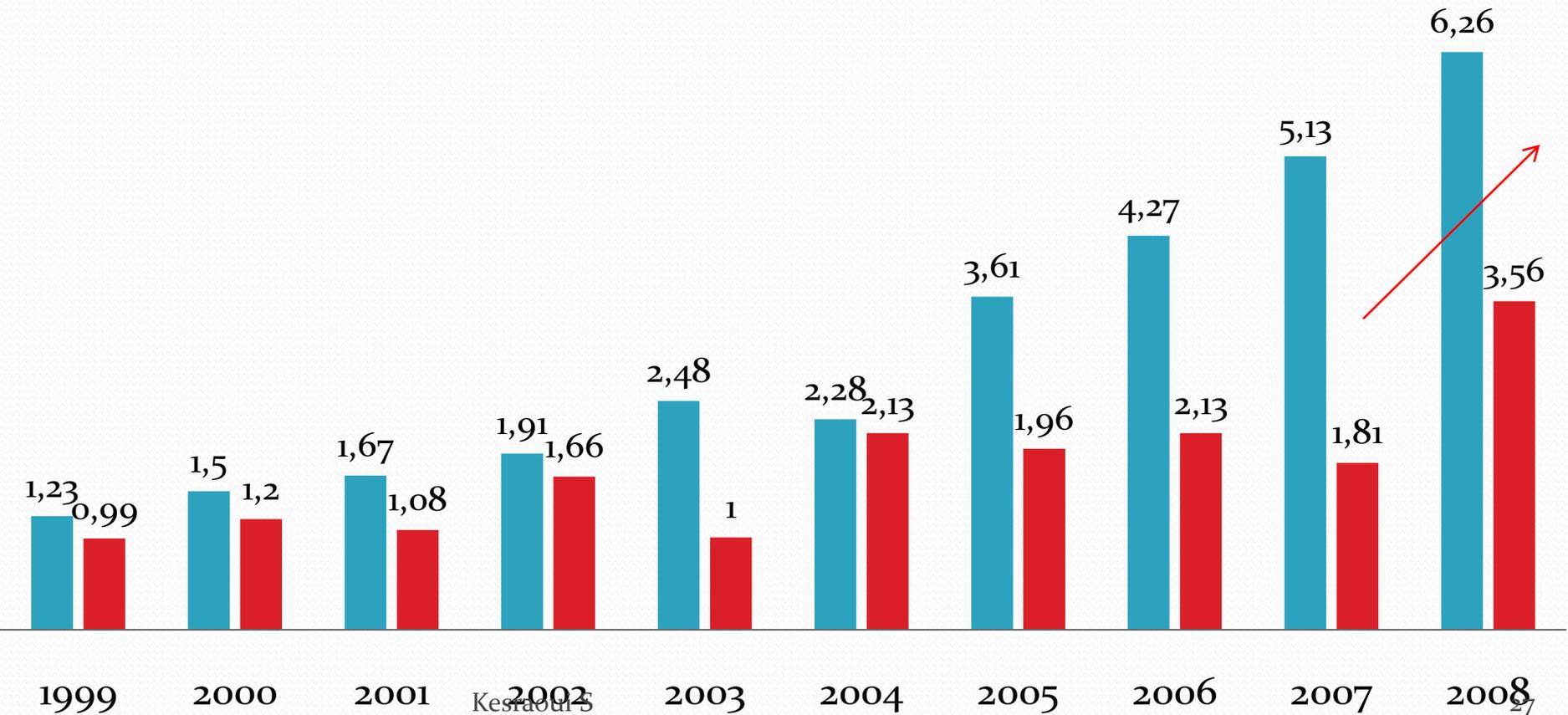
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Ac.valproïque	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Carbamazépine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Clonazepam	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Diazepam	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Phenobarbital	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Phénytoïne	+		+			+	+	+		
Valpromide	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vigabatrin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gabapentine				+	+	+	+	+	+	+
Lamotrigine					+	+	+	+	+	+
Pregabaline									+	+

Enveloppe des antiépileptiques en Tunisie



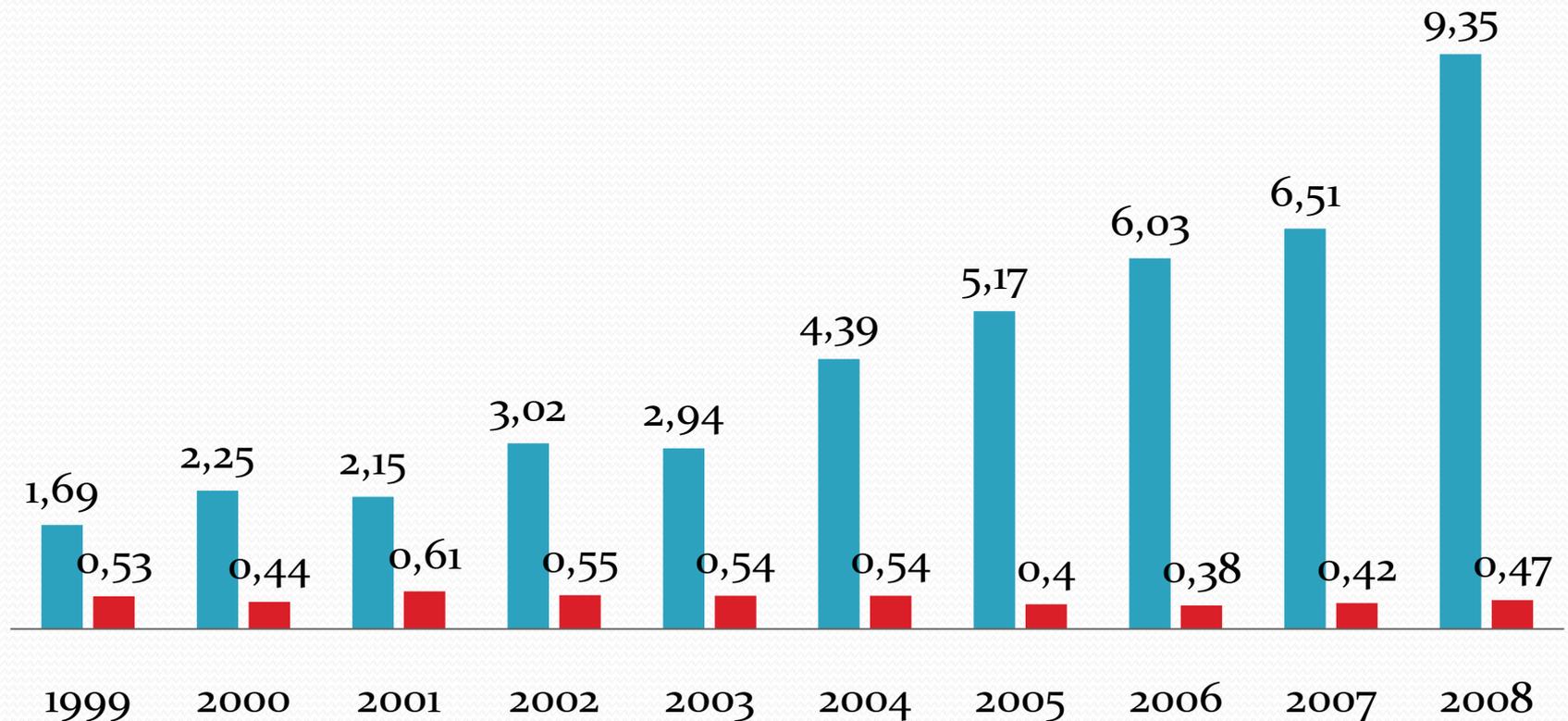
Antiépileptiques: privé/public

■ privé (MD) ■ public (MD)



Antiépileptiques: princeps/génériques

■ princeps (MD) ■ génériques (MD)



Antiépileptiques

- De 1999 → 2008

Dépenses: 4.5 fois

% : 0.89 → 1.31

Privé : 55.5% → 64%

Public : 44.5% → 36%

Princeps : 76% → 95.2%

Génériques: 24% → 4.8%



Antiépileptiques

- 2007 → 2008 :

Dépenses globales: ↑ 42%.

Dépenses à l'hôpital: ↑ 97%



Achats HN

Antiépileptiques en DDD

- **Defined Daily Dose = dose journalière moyenne d'un P.A dans sa principale indication utilisé chez un adulte d'un poids moyen de 70kg.**
- Les DDD = excellent outil pour:
 - Définir des besoins d'approvisionnement
 - Des études comparatives de consommations

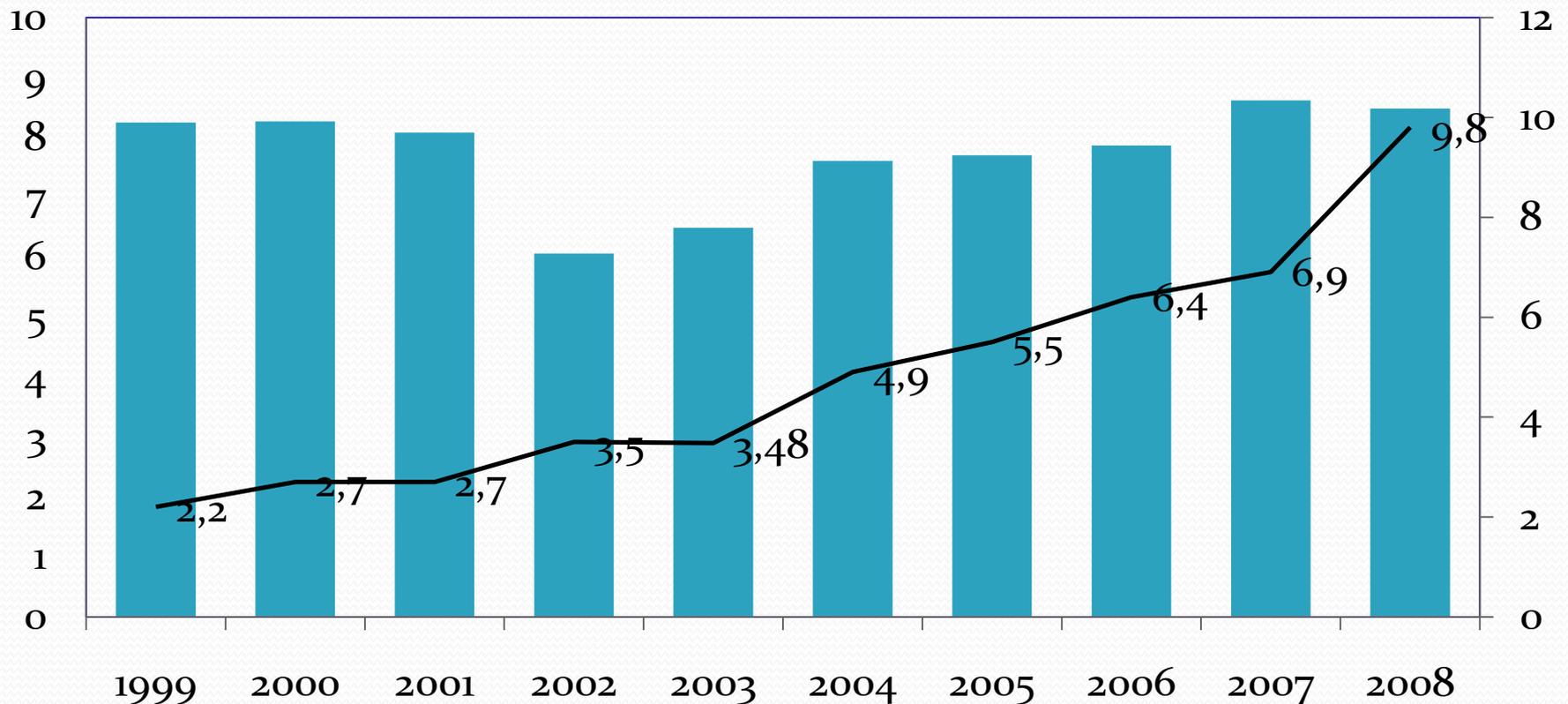
OMS



Mise à disposition des DDD

Evolution de la consommation des antiépileptiques

■ Nb DDD (million) — Coût (MD)



- ↑ dépenses d'un facteur de 4.5
- Nombre de patient est resté le même



- Transfert d'une partie des prescriptions de la 1^{ère} génération à la 2^{ème} génération

DDD antiépileptiques (2008)

	DCI	Nombre de DDD	Coût moyen d'une DDD
1 ^{ère} génération	Ac.valproïque	1 269 190	1.160
	Carbamazépine	3 504 594	0.731
	Clonazepam	430 000	0.163
	Diazepam	1 377 000	0.154
	Phenobarbital	2 215 700	0.052
	Phenytoïne	0	0.175 (2006)
	Valpromide	303 630	0.942
2 ^{ème} génération	Vigabatrin	101 070	4.160
	Gabapentine	256 039	4.119
	Lamotrigine	57 022	5.350
	Pregabaline	208 964	4.232
Total DDD		9 723 209	

DDD antiépileptiques

	Nombre de DDD		Coût moyen DDD
1 ^{ère} génération	9 100 114	85%	0.780
2 ^{ème} génération	623 095	15%	4.370

Les antiparkinsoniens

Maladie de **parkinson** = une maladie **neurodégénérative** due à la **dégénérescence des neurones dopaminergiques** de la voie nigrostriatale.

↓ du tonus dopaminergique

↑ du tonus cholinergique

Traitement de la maladie de Parkinson

- Anticholinergiques (Trihexyphénidyle)
- Agonistes dopaminergiques (Piribédil, Ropinirole)
- Inhibiteur de la cathécol-O-méthyl transférase =ICOMT (Entacapone, Tolcapone)
- L Dopa

Antiparkinsoniens disponibles en Tunisie

Bépiridène AKINETON®

Ropirinol REQUIP®

Amantadine MANTADIX®

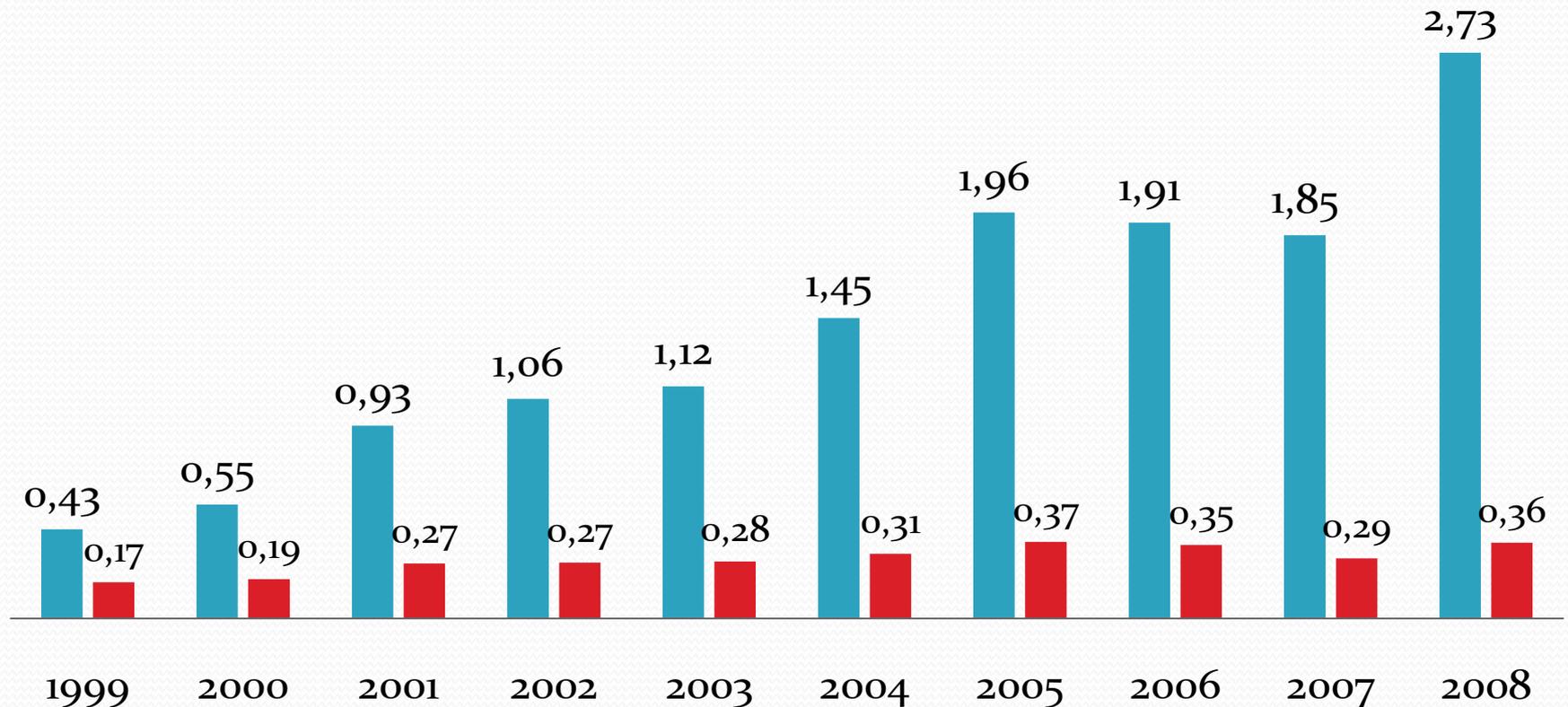
Trihéxyphénidyle ARTANE®, PARKIZOL®,
Bromocriptine PARLODEL®,
Lévodopa+bensérazide MADOPAR®

Evolution de la disponibilité des antiparkinsoniens en Tunisie

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Amantadine :	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Benserazide + levodopa :	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Tihexyphénidyle :	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ropinirole:			+	+	+	+	+	+	+	+
Biperidene :						+	+	+	+	+

Enveloppe des antiparkinsoniens

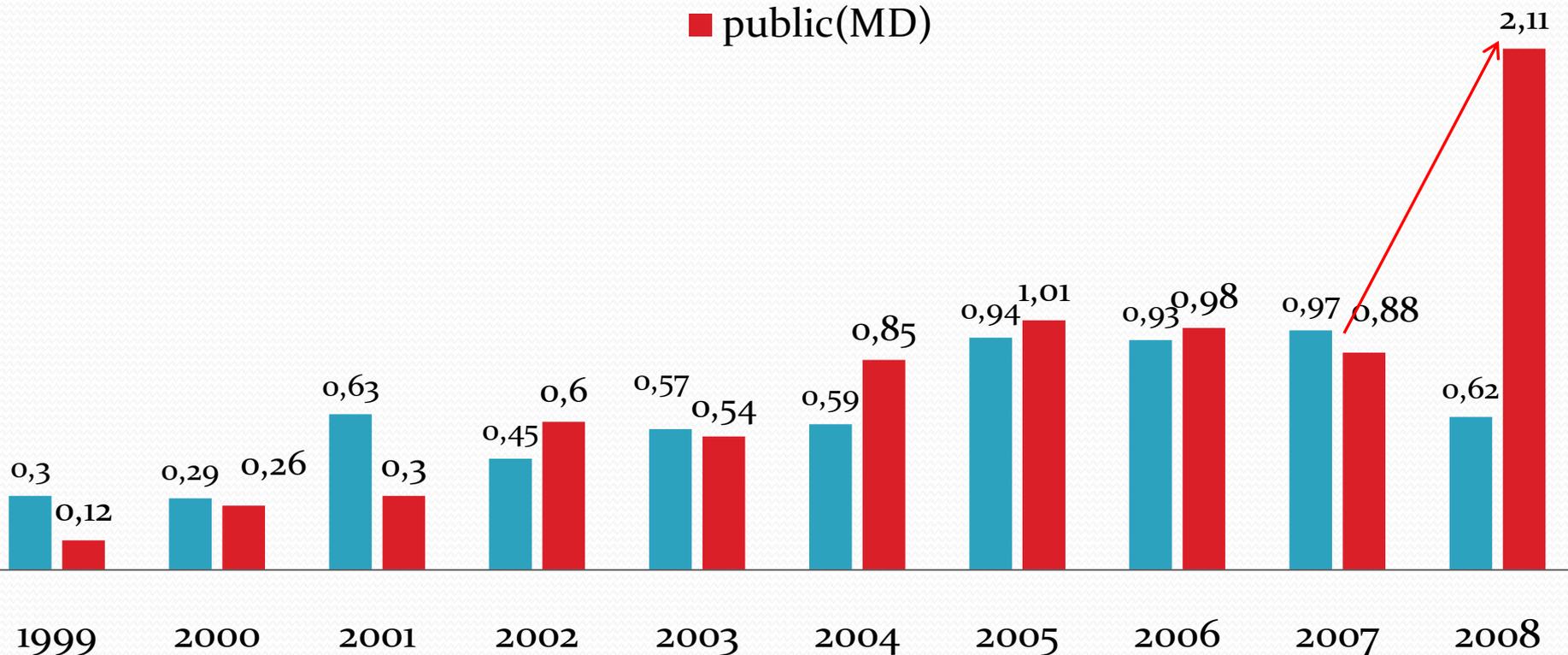
■ enveloppe MD ■ pourcentage par rapport à l'enveloppe globale



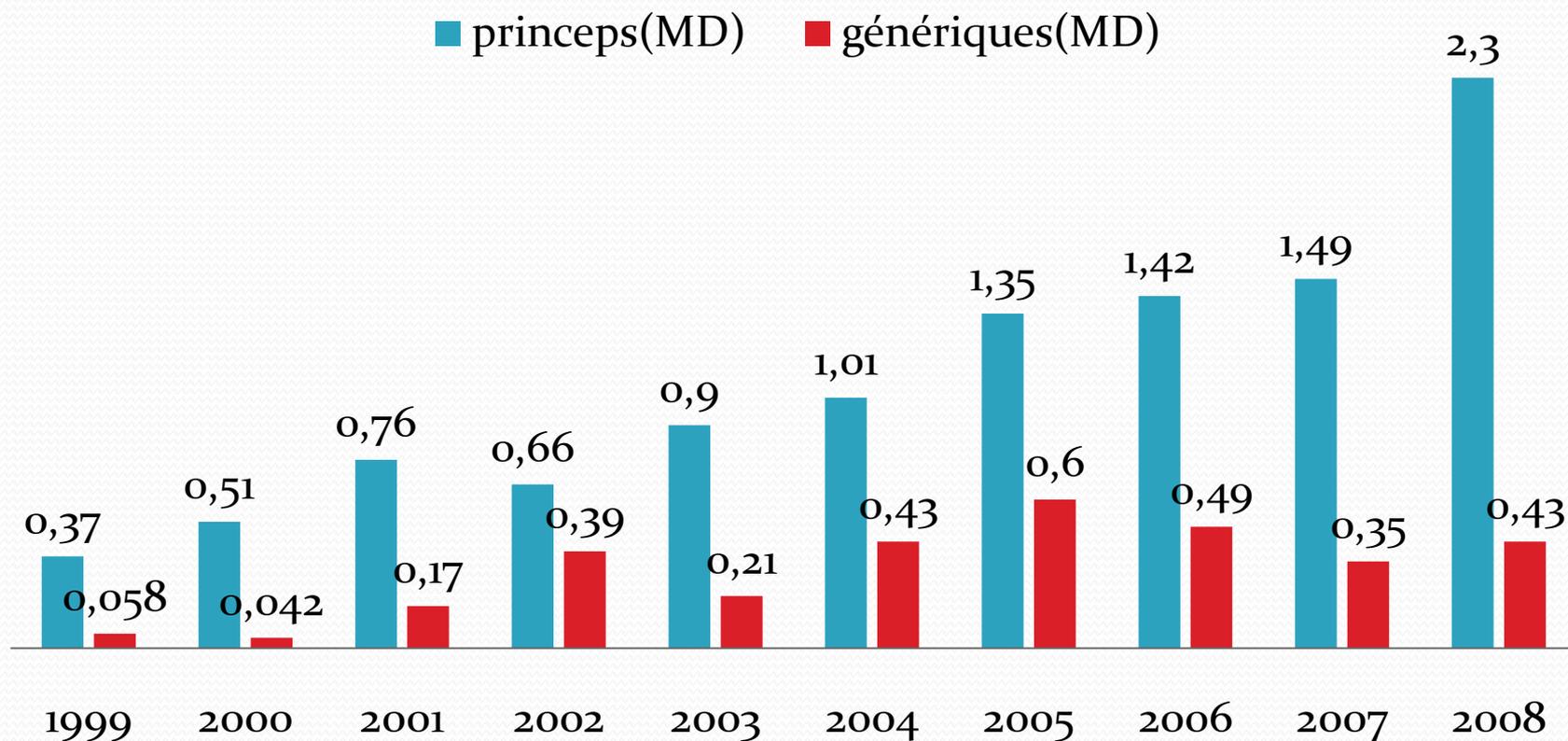
Antiparkinsoniens: secteur privé /secteur public

■ privé(MD)

■ public(MD)



Antiparkinsoniens: princeps/génériques



Antiparkinsoniens

- De 1999 → 2008

Dépenses: 6.5 fois

% : 0.17 → 0.36

Privé : 71 % → 23%

Public : 29% → **77%**  **Achats HN +
prix MADOPAR**

Princeps : 86% → 84%

Génériques: 14% → 16%

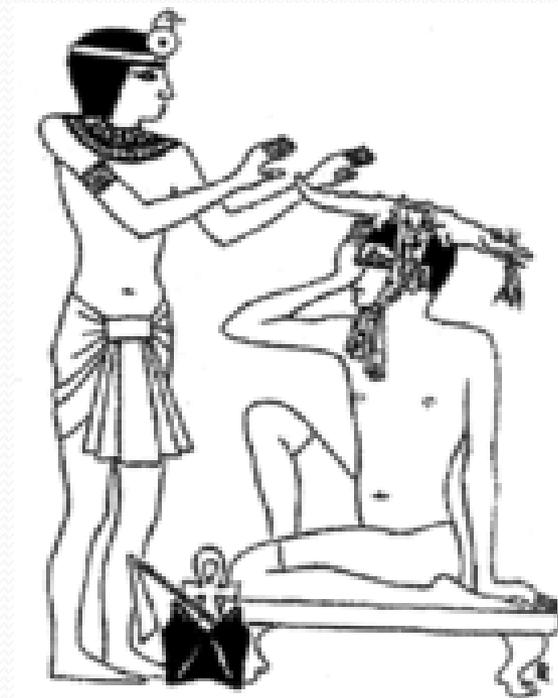
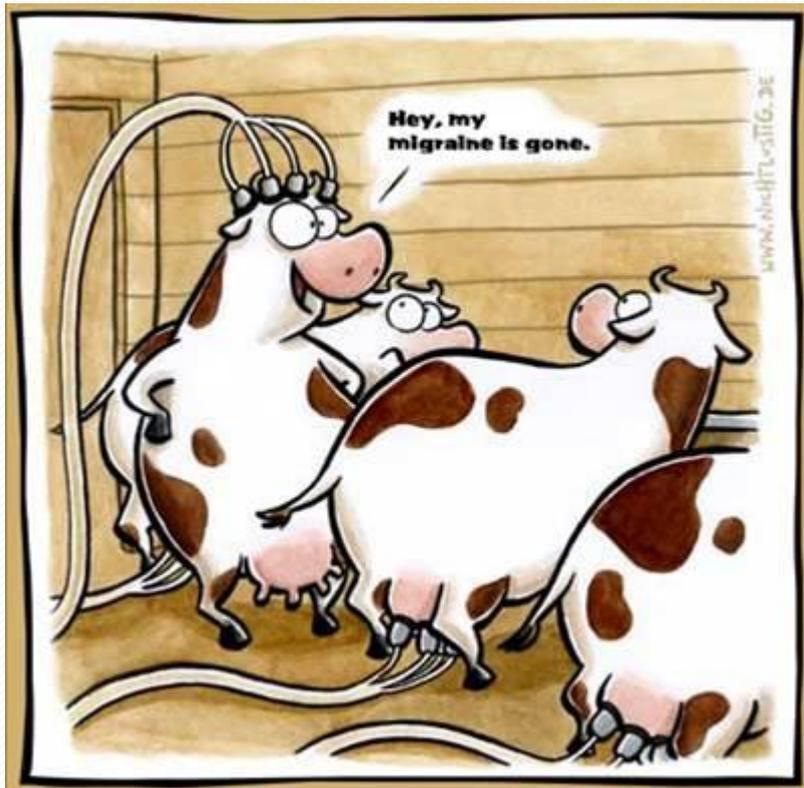
La migraine

C'est une affection caractérisée par des **accès répétitifs de céphalées**, très variables dans leur **intensité**, leur **fréquence** et leur **durée**.



The Head Ache, *Georges Cruikshank*

Les antimigraineux



Les antimigraineux

Traitement de la crise

Médicaments non spécifiques (1^{ère} intention)

- Antalgiques, AINS

Médicaments spécifiques (2^{ème} intention)

- **Dérivés de l'ergot de seigle**
 - Tartrate d'ergotamine (GYNERGENE CAFEINE®)
 - Dihydroergotamine (DIHYDROERGOTAMINE®, IKARAN®)
- **Triptans** (Ag sélectifs des récepteurs 5HT_{1B/1D})
 - Zolmitriptan (ZOMIG®)
 - Naratriptan (NARAMIG®)
 - Sumatriptan (IMIGRANE®)

Les antimigraineux

Traitement de fond

1. *Les antisérotonines:*

- Pizotifène (SANMIGRAN[®])
- Oxétorone (NOCERTONE[®])
- Méthylsergide (DESERNIL[®])
- DHE par voie orale (IKARAN[®], DIHYDROERGOTAMINE[®])

2. *Les médicaments non spécifiques:*

Les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, ADT

Antimigraineux: disponibilité des médicaments en Tunisie

Pizotifène SANMIGRAN[®],
Elétriptan RELPAX[®],
Sumatriptan IMIGRANE[®]

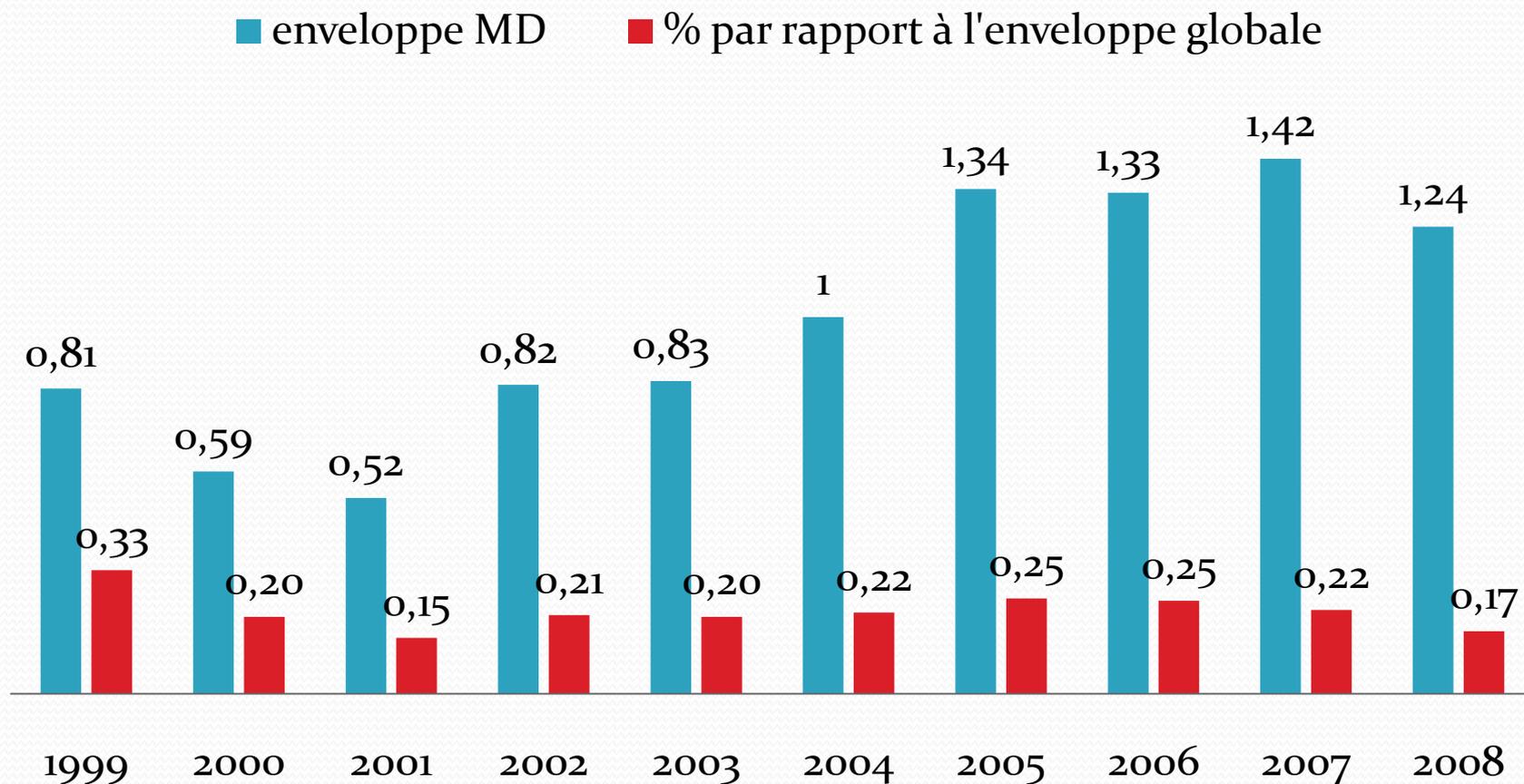
Oxétorone NOCERTONE[®],
Ergotamine GYNERGENE CAFEINE[®]

privé
Hôpital+Privé

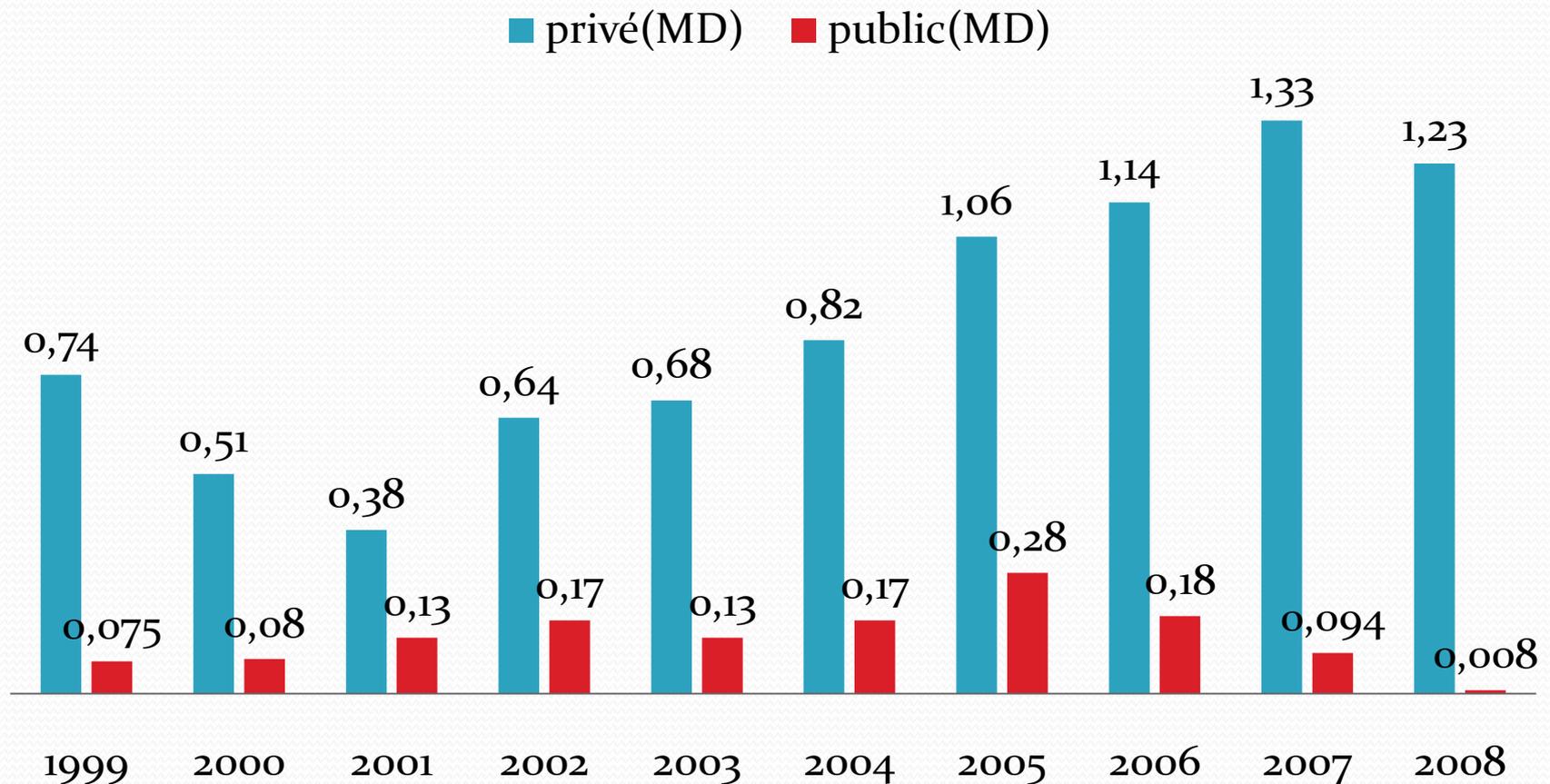
Evolution de la disponibilité des antimigraineux en Tunisie

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Caféine + ergotamine tartrate	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Oxétorone	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pizotifène	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zolmitriptan	+				+	+	+			
dihydroergotamine	+	+	+	+	+					
Sumatriptane				+		+	+	+	+	+
Elétriptan						+	+	+	+	+

Enveloppe des médicaments de la migraine en Tunisie

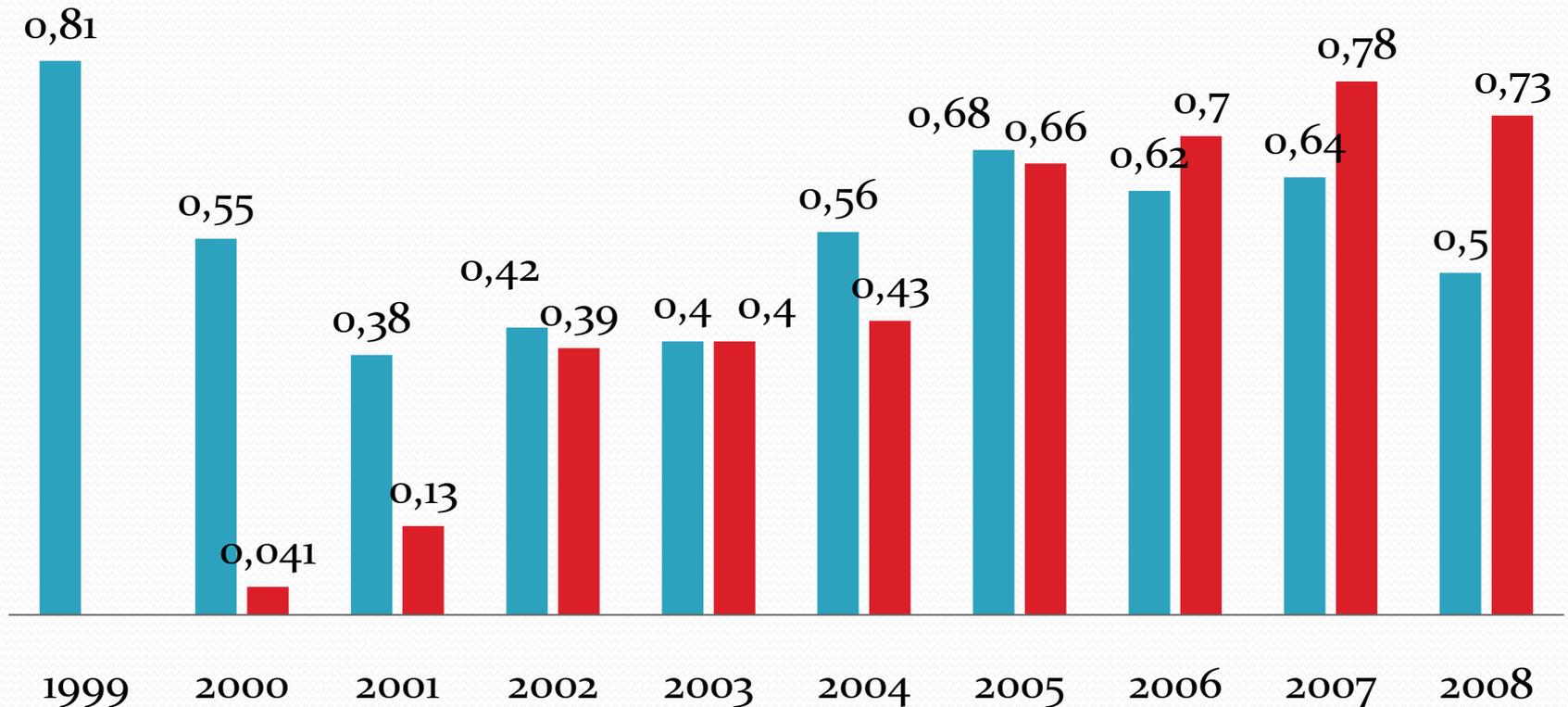


Répartition secteur privé/ public des médicaments de la migraine



Antimigraineux : princeps/ génériques

■ princeps (MD) ■ génériques (MD)



Médicaments de la migraine

- De 1999 → 2008

Dépenses: ↑ 1.5 fois

% : 0.33 → 0.17

Privé : 91% → 99%

Public : 9% → 1%

Princeps : 100% → 40%

Génériques: 0% → 60%



Maladie d'Alzheimer

- Maladie **neurodégénérative** du tissu cérébral entraînant la **perte** progressive et **irréversible** des **fonctions mentales** et notamment de la **mémoire**.
- Découverte par le médecin allemand Aloïs Alzheimer (1864 – 1915)
- 15 millions atteintes dans le monde
- Canada et USA: 4 millions cas

Coût annuel : 100 milliards \$

Traitement de la maladie d'Alzheimer

Traitement symptomatique:

- **Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase** : Donépézil, Rivastigmine ,Galantamine (bientôt sur le marché)
- **Antagonistes des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA)**:
Mémantine

Maladie d'Alzheimer: disponibilité des médicaments en Tunisie

- Donépézil (DOPEZIL[®] et ARICEPT[®])
- Rivastigmine (EXELON[®])

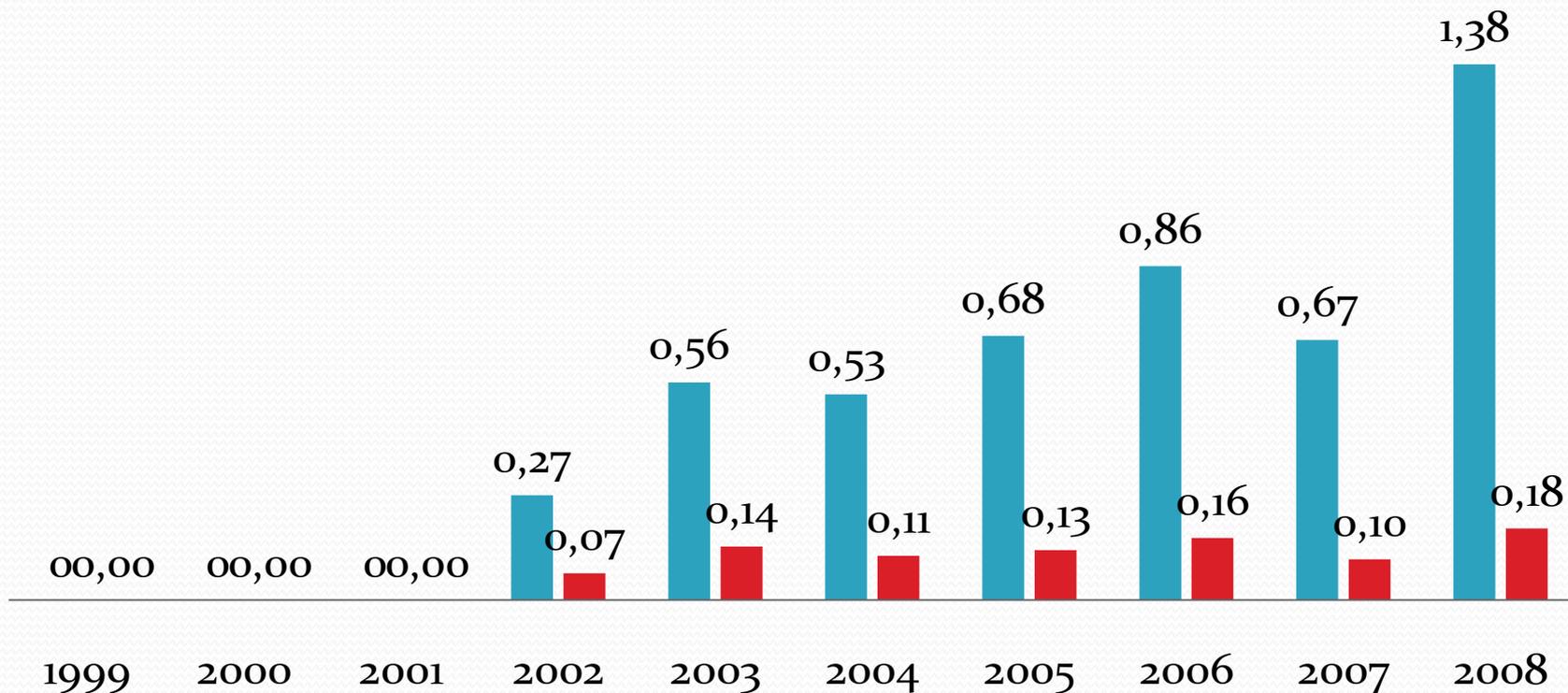
Hôpital

Evolution de la disponibilité des médicaments de la maladie d'Alzheimer en Tunisie

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Donépézil:				+	+	+	+	+	+	+
Rivastigmine:						+	+	+	+	+

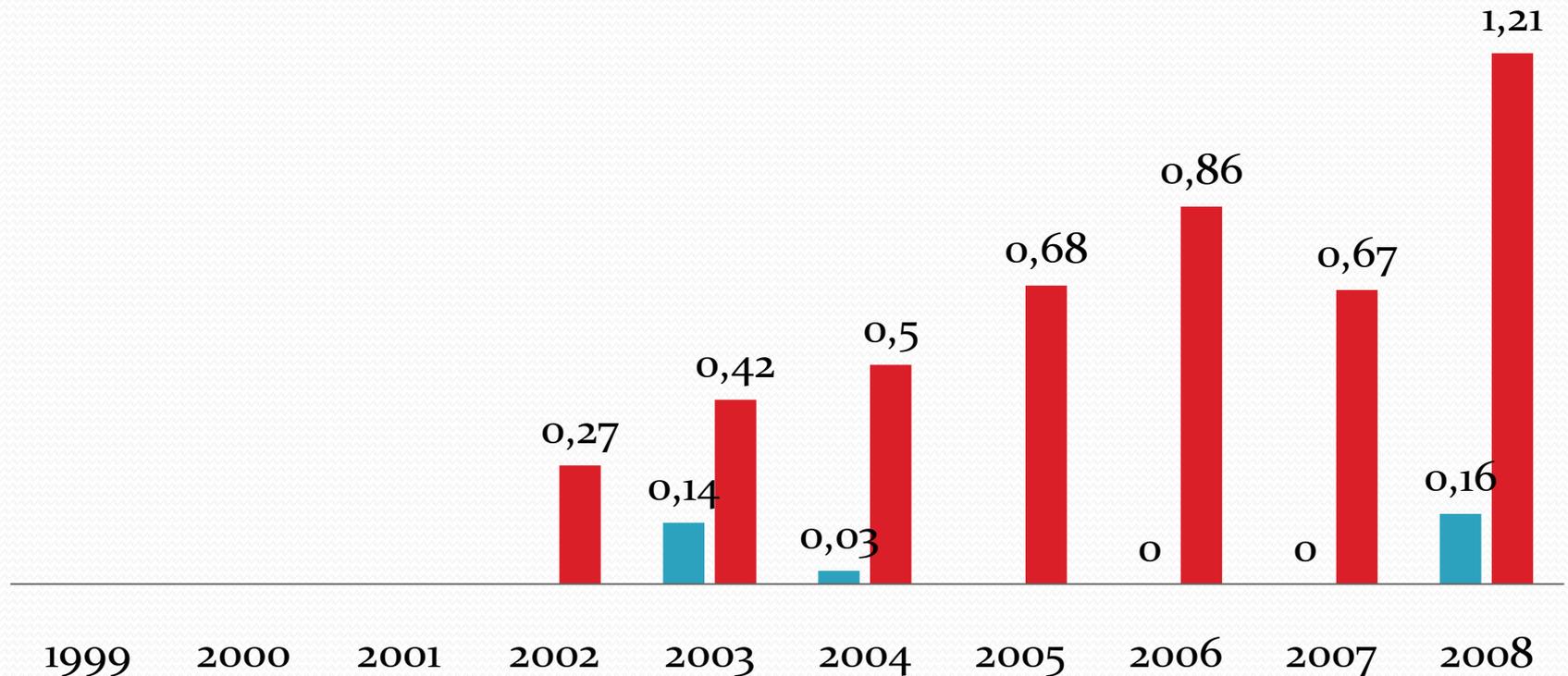
Enveloppe et part des médicaments de la maladie d'Alzheimer

■ enveloppe MD ■ % par rapport à l'enveloppe globale



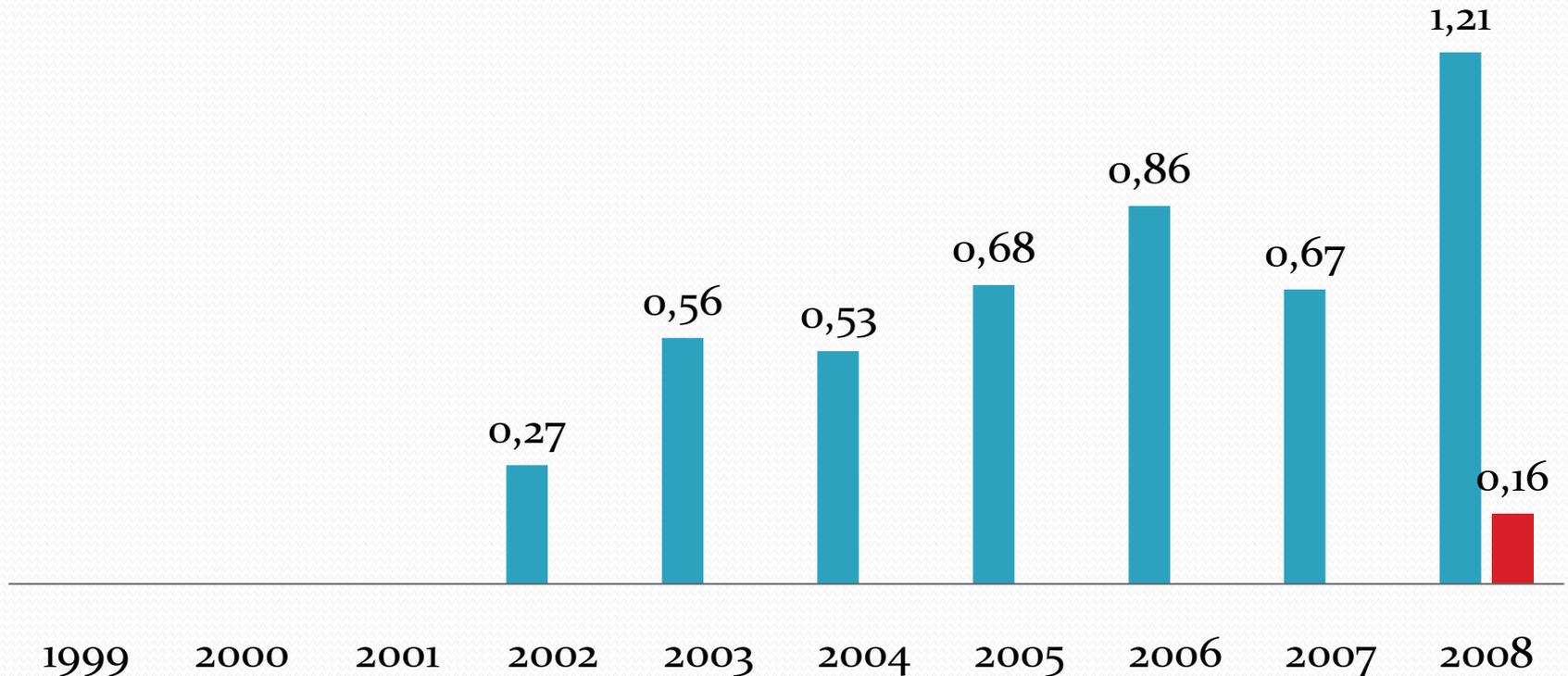
Répartition des médicaments de la maladie d'Alzheimer entre les secteurs privé et public

■ privé (MD) ■ public(MD)



Médicaments de la maladie d'Alzheimer: princeps/ génériques

■ princeps (MD) ■ génériques (MD)



Médicaments de la maladie d'Alzheimer

- De 2002 → 2008

Dépenses: 5 fois plus

% : 0.07 → 0.18

Privé : 0 % → **12%**

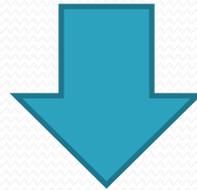
Public : **100%** → **88%**

Princeps : 100% → 88%

Génériques: 0% → 12 % **2008**

Médicaments de la maladie d'Alzheimer

- 2007→2008 : ↑ des dépenses d'un facteur de 2



Augmentation importante des dépenses

Sclérose en plaques

Maladie :

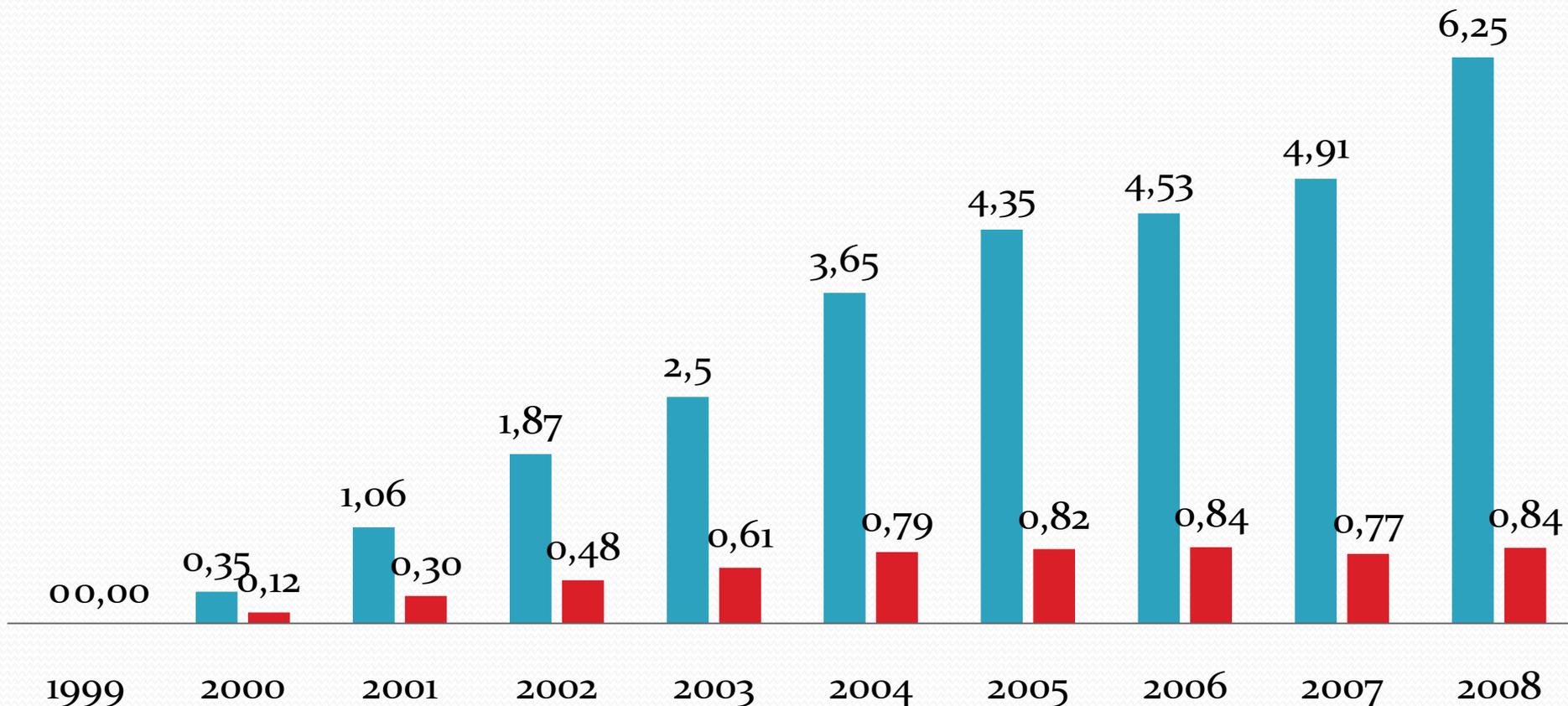
- **inflammatoire**, chronique, progressive, irréversible,
- affectant typiquement la **substance blanche** du **cerveau** et des **nerf périphériques**

Médicaments de la sclérose en plaques disponibles en Tunisie

- Interféron bêta- 1a:
 - REBIF[®] 22 µg 6 MUI solution injectable
 - REBIF[®] 44 µg 12 MUI solution injectable
 - AVONEX[®] 6 MUI solution injectable
- Natalizumab :
 - TYSABRI[®] (a obtenu dernièrement son AMM en Tunisie)

Evolution de l'enveloppe et de la part des médicaments de la sclérose en plaque

■ enveloppe MD ■ % par rapport à l'enveloppe globale



Médicaments de la sclérose en plaques

- 2000→2008

Dépenses: 18 fois plus

% : 0.12 → 0.84

Usage strictement hospitalier

Absence de génériques



Augmentation importante des dépenses

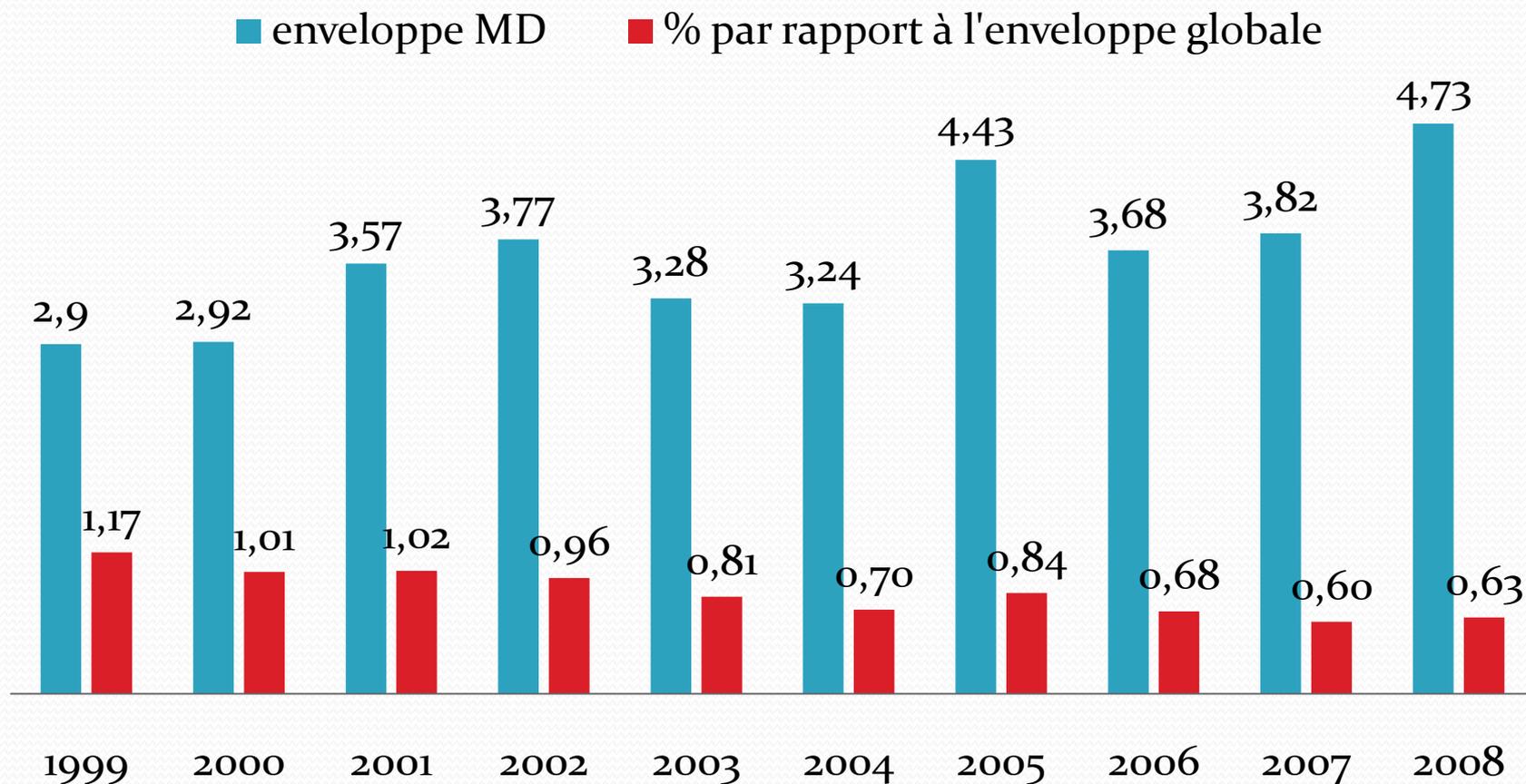
Déficit neurocognitif

- Atteinte d'une **fonction cognitive**, telle que le **langage**, la **mémoire** à court ou à long terme, un trouble de l'attribution des actions ou de la planification des actions, trouble qui correspond à un corrélat cérébral et donc non psychologique.
- Les **troubles de l'attention** sont très présents

Classification des médicaments du déficit cognitif

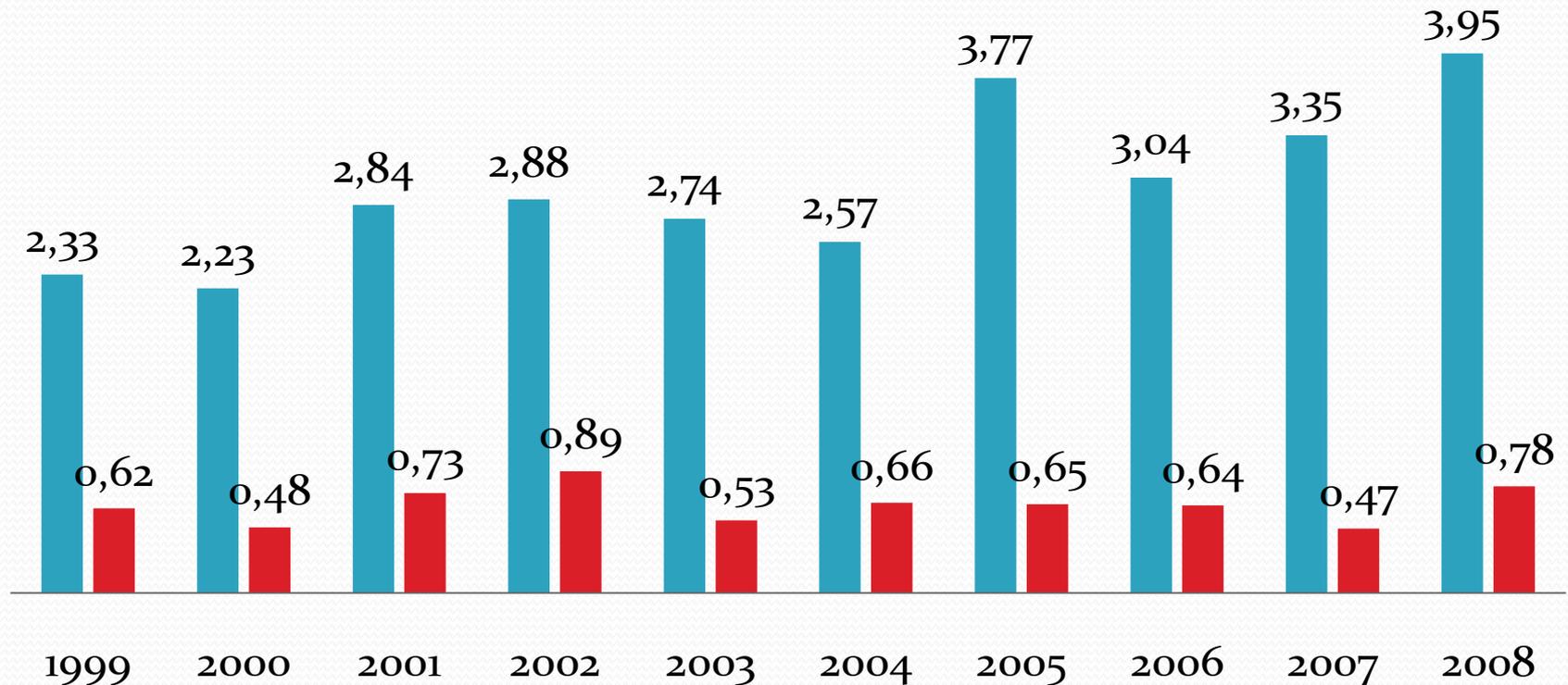
- **Vasodilatateurs périphériques**
 - Alcaloïde de l'ergot: Dihydroergocryptine, dihydroergocristine et Raubasine
 - Naftidrofuryl
 - Pentoxyphilline
- **Psychostimulants**
 - Cinnarizine
 - Piracétam
- **psychoanaleptiques**
 - Ginkgo biloba
- **Agoniste dopaminérgique**
 - Piribédil

Evolution de l'enveloppe et de la part des médicaments du déficit cognitif

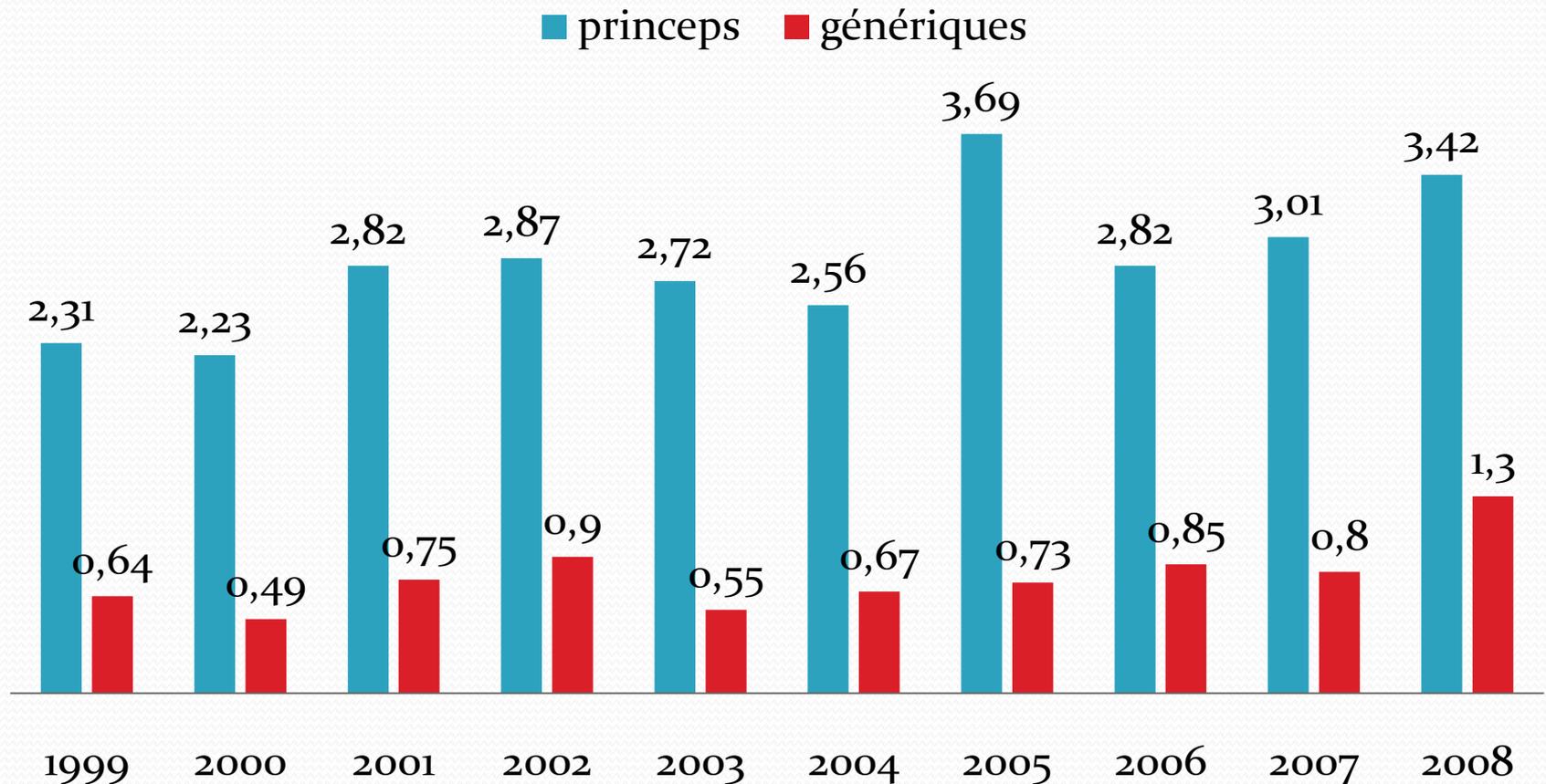


Répartition entre secteurs privé et public des médicaments du déficit cognitif

■ privé ■ public



Médicaments du déficit cognitif: princeps/ génériques



Médicaments du déficit cognitif

- De 1999 → 2008

Dépenses: ↑ 1.6 fois

% : 1.17 → 0.63 ↓ ↓

Privé : 79 % → 84%

Public : 21% → 16 %

Princeps : 78% → 72 %

Génériques: 22 % → 28 %

Quelques médicaments coûteux non encore disponibles en Tunisie

- Nouveaux antiépileptiques:
 - INOVELON[®] (Rifinamide)
 - VIMPAT[®] (Lacosamide)
 - DIACOMIT[®] (Stiripentol)
- Nouvel antiparkinsonien :
 - STALEVO[®] = levodopa+ carbidopa +entacapone
- Nouveaux médicaments de la maladie d' Alzheimer:
 - REMINYL[®] (galantamine): Anticholinestérasique
 - EBIXA[®] (Mémantine): Agoniste des récepteurs NMDA

Conclusion

- 1999 → 2008 :

Antiépileptiques, antiparkinsoniens, médicaments de la maladie d'Alzheimer et les médicaments de la SEP:

Enveloppe des dépenses

% par rapport à l'enveloppe globale
(surtout pour la SEP)

augmentés

Conclusion

- 1999 → 2008 :

% des génériques de la classe ↘

Les achats HN des hôpitaux ↗



Insuffisance de la maîtrise des dépenses

Conclusion

- Dans le futur?

➡ Transfert de prescriptions vers les nouvelles générations
Exemple : antiépileptiques de 9.8MD → 42MD

➡ Nouveaux médicaments coûteux sur le marché tunisien
(avec rapport bénéfices/risques ↑)

➡ Meilleur dépistage des pathologies

Volonté politique d'une meilleure couverture sociale



Fort dérapage des dépenses de santé

Conclusion

Recommandations pour la maîtrise des dépenses:

- Etablir des protocoles et des consensus de prescriptions qui permettront:
 - D'éviter le transfert non justifié des prescriptions vers les nouvelles générations
 - D'éviter l'effet d'entraînement (pression des laboratoires)
 - De garantir l'usage rationnel
- Encourager encore plus la fabrication locale
- Encourager encore plus l'utilisation des génériques, pour cela:
 - Convaincre les prescripteurs de la qualité (tests de bioéquivalence)
 - Résoudre le problème de la marge bénéficiaire et du manque à gagner des pharmaciens officinaux lors de la substitution

Conclusion

Recommandations pour la maîtrise des dépenses:

- Consolider le pouvoir de négociation des prix de la PCT
- Réviser la nomenclature hospitalière pour:
 - Diminuer les achats hors nomenclature par les hôpitaux
 - Obtenir des prix intéressants (PCT achète par AO pour les besoins des hôpitaux)

Conclusion

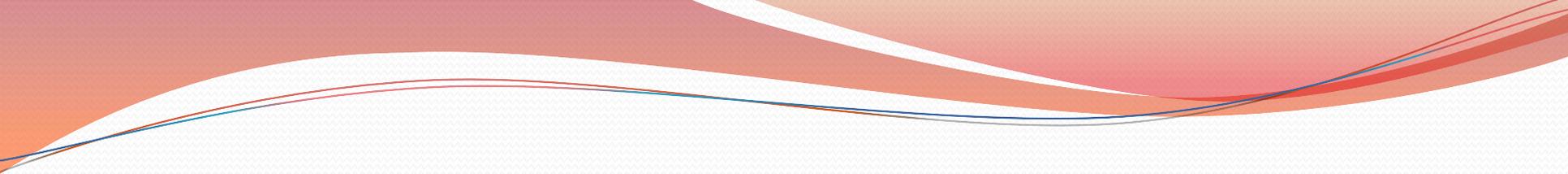
Si ces mesures s'avèrent insuffisantes:

A-t-on le droit de ne pas faire bénéficier le tunisien de l'apport de certaines molécules coûteuses?

Comment faire face aux dépenses?

Qui va payer la facture?

Le Débat est ouvert !!!



Merci pour votre attention
Merci à la DPM d'avoir permis la
réalisation de ce travail