

ANNEXE 3

Recommandations générales sur les conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives, et en particulier, des stupéfiants au cours des essais cliniques de médicaments.

L'ANSM propose des recommandations générales définissant les conditions d'utilisation et de gestion au cours des essais cliniques des substances psychoactives, c'est-à-dire :

- les principes actifs classés stupéfiants,
- les médicaments soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants,
- les nouvelles formes galéniques de principes actifs classés stupéfiants,
- et des principes actifs ayant un risque d'abus potentiel mais non (encore) classés comme stupéfiants.

Ces recommandations ont pour but de limiter l'abus, l'usage détourné, la pharmacodépendance, les intoxications accidentelles et le mésusage de ces médicaments et sont à mettre en place dans les protocoles d'essais cliniques.

Pour rappel, lors de la réalisation d'une recherche biomédicale, il convient d'assurer l'adéquation entre les conditions d'utilisation des médicaments utilisés dans l'essai et leur éventuelle autorisation de mise sur le marché délivrée par la France, la Commission européenne, un autre Etat Membre de la Communauté européenne, ou les pays ICH (Etats-Unis ou Japon).

Les règles édictées par l'AMM prévalent sur les suivantes.

Toutefois, des conditions d'utilisation différentes de celles prévues par l'AMM, peuvent être appliquées dans le cadre d'essai clinique lorsque celles-ci sont, soit demandées par le promoteur et ce, de façon justifiée, soit demandées par l'ANSM.

1. Prescription

Au cours des essais cliniques, l'application des règles de prescription suivantes est recommandée :

- la durée maximale de prescription est de 28 jours sauf exception justifiée dans la demande d'autorisation d'essai clinique,
- la première prise devrait être administrée sous contrôle médical et suivie d'une période d'observation pour les nouvelles formulations galéniques ou pour des posologies non encore testées chez le sujet.
- une période de « titration » devrait être mise en place en commençant par la dose la plus faible et sous surveillance des fonctions vitales lors de l'augmentation des doses.
- la dose efficace devrait être régulièrement réévaluée.

2. Co-prescription

Lors du dépôt de demande d'autorisation d'essai clinique, le promoteur est invité à fournir dans le protocole ou la brochure investigateur la liste précise des classes pharmacologiques ou des médicaments ou substances (ex : alcool) pouvant majorer les effets indésirables du médicament évalué.

3. Conditionnement

Il est recommandé d'être vigilant vis-à-vis du conditionnement utilisé afin de limiter l'abus, l'usage détourné, la pharmacodépendance, le mésusage et le risque d'intoxications accidentelles avec les médicaments utilisés. Pour cela, il est conseillé :

- de limiter le nombre d'unités de prises par conditionnement
- de limiter les quantités résiduelles inhérentes aux dispositifs d'administration des médicaments (ex : spray)
- d'adapter le conditionnement du médicament à la quantité nécessaire (notamment pour les formes liquides)
- de mettre en place des compteurs de doses (ex : spray)
- de mettre en place des dispositifs d'administration sécurisés avec délivrance différée de deux doses successives afin d'empêcher l'extraction du produit ou une administration trop fréquente.

Dans le but de protéger les enfants contre les intoxications accidentelles, il est fortement recommandé de prévoir des conditionnements « child-proof » pour les études réalisées en ambulatoire

4. Etiquetage

L'étiquetage des médicaments doit être conforme aux conditions de l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux.

5. Traçabilité et sécurité

En ce qui concerne les exigences relatives à la distribution et à la comptabilité des médicaments psychoactifs, il est recommandé d'assurer la traçabilité des médicaments utilisés grâce à une dispensation sur demande écrite de l'investigateur (s'il n'est pas le dispensateur), l'émission d'un accusé de réception du médicament par l'investigateur ou le pharmacien et la tenue d'un registre de dispensation.

Les exigences spécifiques liées à la réglementation des stupéfiants doivent être respectées :

- détention du médicament classé comme stupéfiant, par les distributeurs, lieux de recherches, pharmaciens etc., dans des armoires ou des locaux fermant à clef et ne contenant rien d'autre que des médicaments classés stupéfiants (article R.5132-80 du CSP),
- déclaration de tout vol ou usage détourné de médicaments stupéfiants ou psychotropes aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'ANSM (Pôle Médicaments Psychotropes et Stupéfiants) (article R.5132-80 du code de la santé publique).

6. Délivrance et détention à domicile

Il est recommandé de limiter les quantités de médicaments psychoactifs détenues au domicile du sujet notamment en fractionnant la dispensation.

Lorsqu'il existe un arrêté de fractionnement celui-ci doit être appliqué. Toutefois les conditions de délivrance peuvent être modifiées lorsqu'il s'agit de l'objet même de la demande, ou au cas par cas après évaluation du dossier de demande d'AEC par l'ANSM.

7. Information scientifique des investigateurs

Le protocole ou la brochure pour l'investigateur devraient contenir des informations utiles pour la prévention de l'abus, de l'usage détourné, de la pharmacodépendance, des intoxications accidentelles, du mésusage, du surdosage, voire du sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement et les conduites à tenir.

8. Mise en place d'un environnement médical

Il est préférable d'initier le traitement, notamment en phase précoce de développement, en structure hospitalière ou non, disposant d'un équipement de réanimation.

Dans les autres cas, il est fortement recommandé de prendre les précautions particulières suivantes :

- Si l'essai est mené en hospitalisation de jour, il est recommandé de s'assurer de l'état de vigilance du sujet à son départ et si besoin de son accompagnement pour le retour au domicile.
- Pour les essais conduits en mode ambulatoire, le sujet devra bénéficier d'un encadrement médical complet. Il est important de prévoir un nombre suffisant de visites intermédiaires et la possibilité de contacts téléphoniques avec une équipe médicale en cas de problème. Il est recommandé d'informer le médecin référent du sujet de son inclusion dans l'essai.
- Afin d'éviter tout risque de sevrage, le promoteur est invité à veiller à ce qu'il n'y ait pas de rupture brutale de traitement et à prévoir des modalités de relai en fin d'essai.

9. Information du patient et de l'entourage

Dans le document écrit d'information, la personne se prêtant à une recherche biomédicale devrait recevoir les informations suivantes sur les risques liés à l'utilisation des médicaments psychoactifs administrés pendant l'essai :

- liste des effets indésirables du médicament, qui peuvent survenir en cas d'abus, d'usage détourné, de mésusage ou d'intoxication accidentelle
- une liste des signes cliniques évoquant un surdosage,
- La conduite à tenir en cas de surdosage,
- risque de pharmacodépendance,
- risque de baisse de la vigilance après la prise du médicament ainsi que la durée de cet effet,
- risque à l'arrêt brutal du traitement,

Le sujet pourra être sensibilisé à l'intérêt qu'il y a à informer son entourage de ces éléments.

10. Surveillance et limitation de l'abus

La gestion des médicaments expérimentaux est réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

Le promoteur (avec l'investigateur) tiendra une comptabilité des quantités de médicaments adressés pour l'essai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé où est réalisée la recherche, ou au lieu de recherche et s'assurera du devenir de ces médicaments [vérification du nombre d'unités de prises utilisées, récupération des conditionnements non utilisés, utilisés (en particulier ceux pour lesquels il reste une quantité résiduelle inhérente au dispositif d'administration du médicament) ou partiellement utilisés].

Dans le cadre d'une recherche portant sur des médicaments psychoactifs, le promoteur doit notifier à l'ANSM en tant que fait nouveau pouvant avoir un impact sur la sécurité des personnes, les cas d'abus, d'usage détourné, de pharmacodépendance, d'intoxications accidentelles et de mésusage et ce, dès qu'il en a connaissance.

Selon les champs d'investigation des essais, la pharmacodépendance des personnes incluses dans l'essai peut être considérée comme un critère d'inclusion ou d'exclusion.

11. Surveillance des effets toxiques et/ou indésirables

Il peut être utile de :

- prévoir un recueil par le sujet des effets indésirables pour les rapporter à l'investigateur,
- proposer la détention à domicile d'un antagoniste du produit utilisé, si le risque est avéré et
- sous réserve que le produit antagoniste présente l'efficacité escomptée.

Glossaire :

Abus : Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ou non, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique.

Mésusage : Utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.

Pharmacodépendance: Au sens du Code de la santé publique, la pharmacodépendance est un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

Usage détourné d'un médicament (détournement) : utilisation volontaire d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique).