

Secrétariat des Commissions

Commission des stupéfiants et
psychotropes

Compte-rendu de la séance n°2 du 25 avril 2013

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER
Mireille BECCHIO
Marie BONNET
Luc de HARO
Jean-Michel DELILE
Claude MAGNIN
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Laurent MICHEL
Fabrice OLIVET
Ahmed SALMI
Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Membres de la Commission absents ou excusés :

Joëlle MICALLEF
Vivien VEYRAT

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction de la stratégie et des Affaires internationales-STRAT) :

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions (COCOM)
Emilie NENOFF, coordonnateur pôle COCOM
Béatrice PETRINI, coordonnateur pôle COCOM
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire pôle COCOM
Patricia ESTRELLA, gestionnaire pôle COCOM

Intervenants de l'ANSM :

Cédric COLLIN, DM-SURV, pôle épidémiologie des produits de santé, évaluateur épidémiologie
Carole LE SAULNIER, directrice des affaires juridiques et réglementaires (DM-DAJR)
Stéphane LUCAS, DP-NEURHO, pôle Stupéfiants et Psychotropes, évaluateur contrôle du marché
Florent PERIN-DUREAU, directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)
Nathalie RICHARD, directrice adjointe DP-NEURHO

Autres participants :

Florence CARDONA-GIORDANO, ANSM, DM-SURV, chef de pôle Pharmacovigilance, addictovigilance
Julie CAVALIER, ANSM, DM-DAJR, évaluateur réglementaire

Catherine DEGUINES, ANSM, DP-NEURHO, chef de produit du pôle médicaments de neurologie, psychiatrie et anesthésie (SYNAPS),
Aldine FABREGUETTES, ANSM, DP-NEURHO, pôle Stupéfiants et Psychotropes (STUP), évaluateur contrôle du marché
Angélique GANI, ANSM, DM-SURV, évaluateur vigilance
Sylvain GUEHO, ANSM, DP-NEURHO, chef produit du pôle Médicament d'Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, Allergologie, ORL, Stomatologie, Ophtalmologie (DOLORH)
Véronique LAVERGNE, ANSM, DP-NEURHO, pôle DOLORH, évaluateur clinique
Mélanie LEPLAY, ANSM, DP-NEURHO, pôle SYNAPS, évaluateur vigilance
Emilie MONZON, ANSM, DP-NEURHO, pôle STUP, évaluateur clinique
Charlotte PION, ANSM, DP-NEURHO, pôle STUP, évaluateur addictovigilance

Anne GRIFFON Rédacteur société Ubiquis
Alex SKARBEEK Caméraman société Empreinte multimédia
Robin ANTHONY Caméraman société Empreinte multimédia

Personnalités extérieures invitées :

Danièle DEBRUYNE, Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Caen (pour le point 4.1)

Valérie GIBAJA, CEIP de Nancy (pour le point 4.2)

Lucie JAVOT, Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Nancy (pour le point 4.2)

Ordre du jour réalisé

1.	PRÉSENTATION DE L'ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE DE L'AGENCE (INFORMATION)	4
1.1	Décisions de police sanitaire	4
1.2	Approches communautaires	4
1.3	Notion de médicament	5
1.4	L'encadrement des recherches biomédicales	5
1.5	Procédures d'AMM pour les médicaments à usage humain	6
1.6	Notion de dispositif médical (DM)	6
2.	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA SÉANCE DE LA COMMISSION DU 21 MARS 2013 (AVIS)	8
3.	ANNONCE DES CONFLITS D'INTÉRÊTS (INFORMATION)	8
4.	DOSSIERS THÉMATIQUES	9
4.1	Evaluation des substances ou médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de tels médicaments	9
	Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du 5-IT en vue du classement comme stupéfiant (Avis)	9
4.2	Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments psychoactifs	13
	Résultats du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux (Avis)	13
4.3	Proposition des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses	19
	Présentation du futur plan d'actions de l'ANSM concernant les benzodiazépines (Avis) : report du sujet	19
5.	QUESTIONS DIVERSES (INFORMATION)	19

La séance est ouverte à 14h36,

Le quorum est atteint avec 10 membres présents.

1. Présentation de l'environnement réglementaire de l'Agence (Information)

Carole LE SAULNIER rappelle que l'ANSM est un Etablissement public administratif (EPA) dépendant du Ministère de la Santé, au même titre que notamment l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Agence de la biomédecine (ABM), l'Etablissement français du sang (EFS) et l'Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Ses compétences sont parfois confondues avec celles de la Haute autorité de santé (HAS), organisme indépendant chargé d'évaluer l'utilité des actes, des prestations et des produits de santé remboursés après leur mise sur le marché, de mettre en œuvre la certification des établissements de santé et de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins. L'organisation sanitaire actuelle compte également l'Autorité de sûreté nucléaire, l'EPRUS, l'INPES et les ARS.

Les produits relevant de la compétence de l'ANSM sont les médicaments, les produits biologiques à effet thérapeutique, les dispositifs médicaux et de diagnostic in vitro, les produits biocides, cosmétiques et de tatouage ainsi que les micro-organismes et les toxines. L'Agence exerce une mission de police allant de l'évaluation des essais cliniques jusqu'à la surveillance de l'ensemble de ces produits. Elle dispose de ce fait d'un pouvoir d'évaluation des bénéfices et des risques liés à leur utilisation, d'un pouvoir de contrôle en laboratoires et d'un pouvoir d'inspection dans tous les lieux où ils se trouvent.

La démarche de l'ANSM est soutenue par la veille sanitaire, l'évaluation, la vigilance et le contrôle, et ce en toute transparence, notamment depuis la loi du 29 décembre 2011. Ses prises de position en matière de rapport bénéfice/risque sont en outre soumises à la contradiction des firmes.

Sur le plan de la gouvernance, l'ANSM a la spécificité d'être un EPA délégataire, son directeur général ayant le pouvoir de prendre des décisions au nom de l'Etat. Son Ministre de tutelle dispose toutefois d'un pouvoir d'opposition lui permettant d'exiger la réévaluation d'un dossier. L'Agence est par ailleurs administrée par un pouvoir exécutif lui assurant un mode de gestion autonome.

1.1 Décisions de police sanitaire

Concernant les produits non soumis à autorisation ou enregistrement, les principaux pouvoirs juridiques de l'ANSM sont la suspension et l'interdiction de mise sur le marché. Elle dispose également d'un pouvoir de retrait, de destruction et d'information, y compris par voie de presse.

Les produits soumis à autorisation ayant été mis sur le marché sans autorisation peuvent eux aussi faire l'objet d'une suspension, d'un retrait, d'une destruction ou de la diffusion de mises en garde. Lorsque ces mêmes produits ont reçu une autorisation, un enregistrement ou une certification préalable, les textes spécifiques de police sanitaire prévoient une possibilité de suspension ou de retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

1.2 Approches communautaires

99,9 % des produits relevant de la compétence de l'ANSM sont d'origine communautaire. L'Agence est donc tenue de respecter le droit européen, fondé sur la libre circulation. Pour les médicaments et les produits biologiques, cette dernière est assurée par un principe d'harmonisation revenant à soumettre les produits à une autorisation préalable puis à encadrer leur processus de mise sur le marché par des essais cliniques avant leur délivrance. Cette démarche, élaborée par la Communauté européenne dans les années 1960, fait peser la responsabilité des mises sur le marché sur les autorités compétentes tout en générant des processus lents et rigides.

Un deuxième mode d'encadrement a donc été adopté pour les dispositifs médicaux ne requérant pas d'AMM. Avec cette « nouvelle approche », la responsabilité de la mise sur le marché repose non plus sur les institutions mais sur les firmes, qui doivent désormais autocontrôler leurs produits afin d'obtenir le marquage CE en répondant à différentes exigences essentielles en termes de santé et de sécurité.

1.3 Notion de médicament

Le code de la santé publique donne la définition suivante : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [...].* »

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. »

Carole LE SAULNIER fait observer que les placebos faisant mention d'indications thérapeutiques ou les produits charlatanesques tombent sous le coup de cette définition. Elle explique par ailleurs que l'ANSM intervient à toutes les étapes du cycle de vie du médicament dans la mesure où elle favorise l'accès à l'innovation, délivre les autorisations de mise sur le marché et les visas de publicité puis assure une mission de surveillance. Les tâches de l'Agence relevant de la surveillance sont les suivantes :

- inspections sur site, contrôles en laboratoires, gestion des ruptures de stock ;
- vigilances, pharmaco-épidémiologie ;
- réévaluation du rapport bénéfice/risque notamment pour l'ensemble des produits dont l'AMM est antérieure à 2005.

L'Agence émet également des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) pour les produits déjà mis sur le marché. Elle s'efforce également d'anticiper les nouveaux enjeux scientifiques et réglementaires, notamment dans le cadre de l'examen des textes communautaires.

1.4 L'encadrement des recherches biomédicales

Les recherches interventionnelles sont désormais encadrées par la loi Jardé du 6 mars 2012 dont le décret d'application n'est toujours pas paru. Elles sont définies comme « les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ». Elles sont distinctes des recherches interventionnelles « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » et régies par le code de la santé publique.

Pour débiter un essai clinique, le promoteur doit avoir une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP). L'ANSM se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes (article R. 1123-29 du code de la santé publique).

Pour les essais portant sur des médicaments chimiques, l'autorisation doit être délivrée dans un délai maximum de 60 jours à compter de la réception du dossier complet et sachant que le silence de l'Agence vaut acceptation. Pour les essais portant sur les médicaments mentionnés au 1 de l'annexe du règlement CE n° 726/2004 du 31 mars 2004 et qui ne disposent pas d'une AMM délivrée par la Communauté européenne (procédure centralisée), les promoteurs doivent obtenir une autorisation expresse dans un délai maximum de 60 jours à compter de la réception du dossier, le silence de l'ANSM ayant dans ce cas valeur de refus. Les règles sont similaires pour les essais portant sur des médicaments dont le principe actif contient des composants d'origine humaine ou animale ou dans la fabrication desquels entrent de tels composants. Enfin, pour les essais portant sur des médicaments de thérapie cellulaire, de thérapie cellulaire xénogénique, de thérapie génique ou comportant tout ou en partie des OGM, les promoteurs doivent obtenir l'autorisation expresse de l'Agence dans un délai maximum de 90 jours à compter de la réception du dossier, son silence valant refus.

L'avis du CPP porte quant à lui sur les éléments suivants :

- la protection des personnes ;

- les informations écrites à fournir et la procédure pour obtenir le consentement ;
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification du ou des investigateurs ;
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- les modalités de recrutement des participants ;
- les montants et modalités de rétribution des investigateurs.

Une fois la recherche autorisée, le CPP et l'Agence continuent d'intervenir *via* l'autorisation et l'avis des modifications substantielles de la recherche et le suivi des effets indésirables graves inattendus et des faits nouveaux concernant la sécurité des personnes. Les deux instances peuvent exiger la suspension, la modification ou l'interdiction du protocole de la recherche.

1.5 Procédures d'AMM pour les médicaments à usage humain

Il existe quatre types de procédures d'AMM. Les trois premières, régies par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, sont de la responsabilité des Etats membres.

- la procédure nationale est retenue par les firmes souhaitant demander une AMM pour un seul produit et dans un seul Etat membre ;
- la procédure de reconnaissance mutuelle revient à solliciter une AMM dans un nouvel Etat membre après l'avoir déjà obtenue dans un Etat membre initial ;
- la procédure décentralisée consiste à demander simultanément une AMM dans plusieurs Etats membres.

La 4^{ème} procédure est celle dite centralisée, réalisée par la Commission européenne, est rendue obligatoire par le règlement n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 pour les médicaments issus de certains procédés biotechnologiques, les médicaments de thérapie innovante, certains médicaments à usage vétérinaire, les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et les médicaments désignés comme des médicaments orphelins.

Cette procédure peut également être retenue par les firmes pour les médicaments contenant une nouvelle substance active et les médicaments présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou dont la délivrance d'une autorisation présente, pour les patients ou du point de vue de la santé animale, un intérêt communautaire.

Pour chacune de ces procédures, les données versées doivent porter sur l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit soumis à AMM, avec un même niveau de détail. L'objectif commun aux quatre procédures est l'évaluation du rapport bénéfice/risque du produit, à savoir « *l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques liés à son utilisation pour la santé du patient ou la santé publique mais également de tout risque d'effets indésirables sur l'environnement* ».

Les AMM sont valables cinq ans et renouvelables deux fois. La deuxième fois, elles obtiennent un caractère illimité. Lorsque les firmes ont recours à la procédure nationale, l'Etat membre a tout pouvoir de suspendre ou de modifier l'AMM. En revanche, en cas de procédure centralisée, les Etats membres ne disposent d'aucun pouvoir d'interdire le produit sur leur territoire. Ils peuvent seulement influencer sur ses conditions de prescription et de délivrance ou initier un arbitrage européen afin d'obtenir le retrait ou la modification de l'AMM. Les firmes sont de ce fait davantage enclines à opter pour la procédure européenne. L'encadrement est similaire s'agissant des produits biologiques à effet thérapeutique.

1.6 Notion de dispositif médical (DM)

Le code de la santé publique donne la définition suivante : « *On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action*

principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs ».

Cette définition très large comprend aussi bien les pansements que les scanners, les lits médicalisés ou les seringues. Comme les médicaments, les dispositifs médicaux (DM) ont une finalité médicale. Toutefois, leur action est exclusivement mécanique.

L'ANSM intervient à différentes étapes de la vie des DM, à savoir :

- autorisation des essais cliniques ;
- délivrance du visa de publicité ;
- surveillance du marché ;
- matériovigilance et réactovigilance ;
- inspections sur site, contrôles en laboratoires ;
- réévaluation du rapport bénéfice/risque ;
- anticipation des nouveaux enjeux scientifiques et réglementaires.

Dans le cadre de la « nouvelle approche », les dispositifs médicaux doivent disposer d'un marquage CE, être en conformité avec certaines exigences essentielles et permettre une possibilité de référence à des normes européennes et de mise en œuvre d'une clause de sauvegarde. Un Etat membre ayant démontré la dangerosité avérée d'un produit peut donc interdire sa mise sur le marché sur son territoire. En outre, le marquage CE repose sur une présomption de conformité aux exigences essentielles de la directive dont dépend le produit. Il est apposé par le fabricant dans le cadre d'une autocertification pour les dispositifs médicaux de classe 1. Il peut également être soumis à l'obtention préalable d'une attestation de conformité délivrée par un organisme notifié, par exemple le G-MED pour la France.

Claude MAGNIN relève que la confiance du grand public dans le médicament a été entamée au cours des dernières années. Il demande si une communication spécifique est prévue pour la restaurer.

Carole SAULNIER répond être convaincue que la communication et la transparence constituent les meilleurs moyens de regagner la confiance des citoyens. Elle précise que des comités d'interface vont être créés avec les associations de patients et les professionnels de santé. Elle ajoute que des répertoires médicaments vont être mis en ligne sur le site de l'ANSM qui incluront les données cliniques ayant abouti à l'obtention de l'AMM.

Jean-Michel DELILE indique que les prescriptions hors AMM constituent un sujet extrêmement préoccupant en matière de prévention des dépendances. Les molécules telles que le baclofène ou l'ondansétron dans le traitement des addictions font l'objet de publications dans la littérature internationale. Certains médicaments pourraient bénéficier de RTU si les associations et les praticiens en formulaient la demande. Or, les associations d'alcoolodépendants ou de toxicomanes ont moins accès à la sphère publique

Carole SAULNIER tient à préciser que le nouveau système des RTU n'encadre que les prescriptions « en l'absence d'alternatives médicamenteuses appropriées ».

Florent PERIN-DUREAU ajoute qu'une RTU est en cours pour le baclofène. Il précise toutefois que les RTU n'ont pas vocation à encadrer l'intégralité des prescriptions hors AMM. Un changement de culture est nécessaire : le médicament sans risque n'existe pas. Le travail de l'ANSM consiste par conséquent à évaluer le rapport bénéfice/risque et à faire preuve de transparence concernant les risques encourus.

Claude MAGNIN partage ces considérations, mais souligne qu'un problème de réactivité s'est posé ces dernières années en matière de pharmacovigilance. Il demande donc si avec le nouveau dispositif la réactivité sera améliorée. .

Carole SAULNIER considère que la réévaluation du bénéfice/risque des AMM antérieures à 2005 constitue une preuve de l'effort de transparence dont entend faire preuve l'ANSM. Elle ajoute que deux rapports ont été commandés par la ministre de la Santé, l'un sur la réorganisation et la simplification des vigilances et

l'autre sur la pharmaco-épidémiologie. L'Agence dispose de nouveaux pouvoirs. Une convention a par exemple été signée avec la CNAM qui permettra de disposer des données du SNIIRAM (Système national d'information interrégimes d'assurance maladie).

Fabrice OLIVET tient à mettre en avant le rôle des associations de patients. Il prend pour exemple le cas du baclofène. En effet, le professeur à l'origine du livre « scandale » sur le baclofène ayant conduit au lancement d'un essai thérapeutique était avant tout consommateur de cette molécule. Nombreuses personnes alcool-dépendantes étaient en outre demandeuses de ce traitement car elles en avaient mesuré le bénéfice. Il est très important que les personnes concernées puissent avoir barre dans un système auparavant extrêmement vertical. Par ailleurs, il affirme que la perte de confiance dans le médicament n'a pas que des conséquences négatives. C'est en effet une occasion pour les usagers de réaliser que les molécules ne sont pas sans risque.

2. Approbation du compte-rendu de la séance de la commission du 21 mars 2013 (Avis)

Mireille BECCHIO souhaiterait que les membres de la commission puissent se référer aux diaporamas présentés en séance pour relire le projet de compte-rendu.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU indique qu'auparavant le compte-rendu de la commission « stupéfiants et psychotropes » servait de base de travail et pouvait facilement être diffusé aux professionnels de santé. Elle regrette que la transcription des échanges ne permette plus cet usage.

David MORELLE tient à préciser que le compte-rendu n'est pas une retranscription *in extenso* des échanges mais une synthèse des débats. Il souligne que la loi a prévu que les réunions des commissions fassent l'objet d'une transcription écrite dans laquelle les opinions minoritaires y figurent. La vocation première du compte-rendu n'est pas d'être utilisé comme base de travail.

Il ajoute que les diapositives de présentation sont bien sur la plateforme après la séance.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU fait remarquer que le communiqué de presse qui a été remis sur table indique dans la partie sur les injections de buprénorphine haut dosage que « 27 cas graves ont été notifié ». S'il est évident que les situations médicales sont graves, les lésions ne peuvent, en revanche, pas être toutes qualifiées de « graves » dans l'acception retenue par la pharmacovigilance. Il lui paraît préférable de supprimer le terme « graves » et d'écrire que « 27 cas ont été notifiés ».

Le président met au vote le projet de compte-rendu, aucune remarque n'ayant été formulée.

Le compte-rendu de la séance de la commission du 21 mars 2013 est approuvé à l'unanimité.

3. Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Michel MALLARET rappelle aux membres qu'ils doivent annoncer en début de séance leurs conflits d'intérêts nouveaux et ceux qui n'auraient pas été détectés par l'ANSM avant la séance.

Fabrice OLIVET indique que l'association ASUD dont il est président, entretient des relations avec certains laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, le laboratoire Bouchara fabricant la Méthadone, a récemment organisé une manifestation à laquelle il a participé en qualité d'auditeur. Il demande cependant si sa présence à cette manifestation correspond à un conflit d'intérêts.

David MORELLE répond que si sa présence n'a pas été prise en charge par le laboratoire (frais déplacement et de repas) il n'y a pas conflit d'intérêts.

Il invite les membres de la commission à solliciter l'ANSM en cas de doute, de sorte que le service de déontologie puisse statuer.

Aucun conflit d'intérêts n'est déclaré pour la séance.

4. Dossiers thématiques

4.1 Evaluation des substances ou médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de tels médicaments

Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du 5-IT en vue du classement comme stupéfiant (Avis)

Michel MALLARET précise que le 5-IT est une substance connue depuis plusieurs années. Il réapparaît dans le circuit européen avec un nombre de complications graves et de décès inquiétants qui justifient la mise en œuvre, dans des délais rapides, d'une évaluation du potentiel d'abus et de dépendance. Il précise qu'un document sur l'évaluation des effets sur l'enzyme monoamine oxydase (MAO) du 5-IT a été remis sur table.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que l'évaluation au niveau national des risques pour la santé publique du 5-IT est menée en parallèle d'une évaluation européenne, dans le cadre de la décision du Conseil européen sur l'évaluation des nouvelles substances psychoactives. Il précise que l'ANSM a reçu la veille au soir l'évaluation des risques menée par l'OEDT, laquelle constitue la seconde étape du processus avant une éventuelle mise sous contrôle au niveau européen.

Entrée de Danièle DEBRUYNE du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Caen, en qualité de personnalité extérieure invitée.

Danièle DEBRUYNE précise avoir travaillé à partir des rapports produits par l'EMCDDA (European monitoring centre for drugs and drug addiction) et Europol, des informations figurant sur le site de l'EMCDDA ou sur des sites d'usagers et de quelques articles récents trouvés dans la littérature scientifique. Sa présentation sera complétée par des données complémentaires issues de l'évaluation transmise par l'OEDT (Observatoire européen des drogues et toxicomanies) la veille.

Le 5-IT est le nom de rue de la molécule 5-(2-aminopropyl) indole. Sa formule moléculaire, sa masse moléculaire et son CAS number sont connus. Sa structure chimique est intermédiaire entre un indole et une structure d'amphétamine. Ce produit est vendu sous forme de poudre souvent décrite comme brun clair, beige ou marron, dans des sachets plastiques avec l'inscription « *research chemical. Not for human consumption* », de comprimés ressemblant à des comprimés d'ecstasy, de comprimés avec le logo « lexis », de gélules contenant 100 mg de poudre, de comprimés ou de poudre sous l'appellation Benzo Fury ». La formule chimique indiquée sur le sachet n'est pas la garantie que la poudre correspond bien au composé présenté, comme pour toutes les « *designer drugs* » rencontrées jusqu'à présent.

Le 5-IT est un composé synthétique, isomère de position de l'AMT qui appartient à la famille des tryptamines dont la plupart des représentants ont des propriétés hallucinogènes plus marquées que les stimulants de la classe des amphétamines. La structure du 5-IT est à rapprocher de la structure du 3-IT ou AMT et d'autres produits actuellement en circulation tels que le 5-APB, le 5-APDB ou 5-APDI. Le produit est bien caractérisé analytiquement, mais difficile à différencier de son homologue le 3-IT, les spectres de masse et les spectres UV étant extrêmement voisins.

En ce qui concerne la pharmacologie générale, on ne recense pas d'études disponibles sur la toxicité, la tolérance et le potentiel de dépendance du 5-IT. Il n'y a pas davantage d'études disponibles sur la pharmacologie du 5-IT. La seule information disponible est extraite de *Thikal* par Shulgin and Shulgin en 1997 dans le chapitre relatif au 3-IT. Il révèle que l'absorption de 20 mg de 5-IT a un effet stimulant qui dure une douzaine d'heures et produit un accroissement des battements cardiaques, une anorexie, une modification de la diurèse et une légère hyperthermie. Alors que les tryptamines sont considérées comme ayant plutôt des effets hallucinogènes, la structure du 5-IT, correspondant à une phenethylamine substituée, lui confère plutôt des propriétés stimulantes. La molécule est d'ailleurs vendue comme stimulant psychédélique.

Les effets ressentis par les usagers sont les suivants :

- euphorie ;
- amélioration de l'humeur ;
- plus grande sociabilité ;
- plus grande énergie ;

- facilité à parler ;
- intensification des expériences sensorielles.

Les usagers rapportent les effets indésirables suivants :

- anxiété ;
- agitation psychomotrice ;
- confusion ;
- insomnie ;
- perte de mémoire ;
- palpitations ;
- tremblements ;
- serrement de mâchoire ;
- pupilles dilatées ;
- fréquence cardiaque augmentée ;
- tension artérielle augmentée ;
- température corporelle augmentée ;
- augmentation de la transpiration ;
- « horrible pression dans la tête » ;
- vomissements.

Danièle DEBRUYNE poursuit en précisant qu'en ce qui concerne la toxicologie, 15 cas d'intoxications non fatales en lien avec une consommation de 5-IT sont rapportés en Europe : Suède (13) et Royaume-Uni (2). Les cas concernent majoritairement des hommes jeunes. Concernant le contexte d'usage, il convient de noter que dans 5 cas la prise de 5-IT était connue. Dans 6 cas, les usagers déclarent avoir pris du BenzoFury, dans 1 du LDPV, dans 1 du coca et dans 1 autre une substance inconnue. Dans tous les cas, le 5-IT a été identifié analytiquement.

Les autres substances identifiées sont les suivantes :

- 4-, 5- ou 6-APB ;
- 4-méthyl-cathinone ;
- éthylphénidate ;
- méthylphénidate ;
- buprénorphine ;
- 4-fluoro-amphétamine ;
- oxazépam
- kétamine ;

Danièle DEBRUYNE explique que la voie d'administration, documentée dans deux cas, est la voie nasale. Trois usagers précisent qu'ils ont acheté le 5-IT sur Internet. Les symptômes rapportés sont une dilatation des pupilles, une augmentation de la transpiration, une agitation, une désorientation, une anxiété, une augmentation du rythme cardiaque, une élévation de la tension artérielle et de la température corporelle.

Vingt-quatre décès en lien avec la consommation de 5-IT ont été rapportés dans 4 Etats membres :

- en Hongrie, 4 cas où la poudre retrouvée auprès des corps a été identifiée comme du 5-IT ;
- en Suède, 15 cas dont 2 pour lesquels seul le 5-IT est impliqué ;
- au Royaume-Uni, 2 cas de poly-intoxication ;
- en Allemagne, 1 cas où l'expert a conclu à un décès plausible par le 5-IT.

S'agissant de la pharmacocinétique, la voie commune d'administration est la voie orale ou nasale, éventuellement la voie intraveineuse. Des cas d'administration rectale ont également été rapportés. Les doses usuelles se situent entre 50 et 120 mg. L'effet stimulant se met en place en 30 minutes à 1 heure et dure plus de 10 heures. Pour certains usagers l'apparition des effets est beaucoup plus retardée (3 à 4 heures) et incite à reprendre une dose.

Pour ce qui concerne l'épidémiologie de l'usage et de l'abus, il convient de noter que la première saisie est intervenue en Norvège en avril 2012. Il semble qu'à l'heure actuelle, au Royaume-Uni, ce produit ait été retiré de la vente de sites Internet bien connus. La question est posée de savoir si c'est la conséquence d'un problème d'approvisionnement ou dû aux cas de décès en Suède largement médiatisés. En France, le réseau des CEIP-A ne rapporte aucun signalement mentionnant le 5-IT. L'OFDT ne le mentionne pas dans la liste des nouvelles drogues identifiées en 2012 et n'a pas encore eu à l'identifier dans son fichier SINTES.

S'agissant de la nature et de l'ampleur des problèmes de santé publique, le produit est assez peu connu des usagers. Il est décrit comme un stimulant puissant à effets prolongés. Il existe des alertes sur les forums consacrés aux drogues. Son utilisation est discutée sur les sites d'usagers et plusieurs disent avoir jeté le produit avant même de l'essayer.

Le produit n'est pas contrôlé au niveau national.

Il n'y a pas d'usage connu en médecine humaine ou vétérinaire, ni comme précurseur de médicament et pas d'autorisation de commercialisation dans l'Union européenne ou les Etats membres dépendant de l'EMA.

Elle indique qu'il n'y a pas d'information sur les sites de fabrication. Une voie possible de fabrication est une réaction d'amination réductive utilisée pour produire des amphétamines. La synthèse est réalisable dans un laboratoire amateur sans matériel sophistiqué.

Plusieurs pays ont fait état de saisies sur leur territoire. En règle générale, elles concernent de petites quantités, excepté en Hollande avec 20,5 kg. Le produit semblait provenir d'Inde par bateau.

Le 5-IT est commercialisé majoritairement sur des sites du Royaume-Uni où il est présenté comme une nouveauté «légale», un «*legal high*».

Le Portugal rapporte que le 5-IT est un précurseur de drogues synthétiques.

L'Allemagne et le Danemark n'ont pas identifié de crime organisé, de violence et de trafic autour de ce produit.

En ce qui concerne les mesures de contrôles au niveau international, il convient de noter qu'en octobre 2012, le 5-IT n'avait pas été évalué. Il ne devrait pas l'être dans l'immédiat.

Quatre Etats membres recensent le 5-IT sur la liste des stupéfiants : Danemark, Norvège, Italie et Chypre.

Deux Etats membres le surveillent en tant que substance psychoactive : Autriche et Hongrie.

Un Etat le contrôle sous la législation des produits dangereux pour la santé : Suède.

Un Etat le contrôle sous la législation des médicaments : l'Allemagne.

S'agissant des autres pays (hors Europe), le 5-IT est couvert par un classement générique en Australie. Aux Etats-Unis, il n'est pas réellement contrôlé, mais devrait suivre la législation de l'AMP en tant que substance similaire.

Danièle DEBRUYNE rappelle en conclusion, le 5-IT est une drogue de synthèse associant une chaîne propylamine à un noyau indole. Il circule dans la communauté européenne puisqu'il a fait l'objet de saisies par les services de douane et de police dans 7 pays. Aucun élément ne permet de conclure qu'il est sur le territoire national français. C'est un produit facile d'accès sur Internet, sur des sites hébergés par le Royaume-Uni. Il est considéré comme «*legal*» et d'un prix comparable à celui de l' α MT ou de l'APB, c'est-à-dire de l'ordre de 45 euros le gramme. Il n'y a pas d'études expérimentales publiées spécifiques au 5-IT mais des effets sont décrits par les usagers. C'est une substance qui présente des propriétés stimulantes, entactogènes et psychodysléptique globalement comparables à celles des autres stimulants de la classe des amphétamines ou des cathinones. Le produit administré par voie orale, nasale ou par IV est considéré comme puissant, agissant lentement et longtemps. Des effets indésirables nombreux, eux aussi caractéristiques de la classe des stimulants ont été rapportés, parmi lesquels les effets cardio-vasculaires sont les plus dangereux. Plusieurs cas médico-légaux, confirmés par des analyses toxicologiques, ont imputé le décès au 5-IT et ont fait l'objet d'une vaste communication à l'égard des usagers de drogue. Suite aux alertes diffusées sur Internet le produit semble apparaître comme peu attrayant du point de vue des usagers. Il n'est pas connu en France comme substance active ou intervenant dans la synthèse d'une spécialité pharmaceutique. Il ne figure en France sur aucune des listes suivantes : substances vénéneuses, stupéfiants et psychotropes ou précurseurs. Aucun signalement n'a été transmis par le réseau des CEIP-A et l'OFDT et il ne semble pas qu'il y ait un usage notoire de ce produit sur le territoire national. Pour autant, par analogie avec d'autres substances du même type son classement, en tant que mesure préventive, pourrait être proposé.

Michel MALLARET précise que malgré le non-signalement en France, son classement comme stupéfiant pourrait avoir un rôle d'information et de prévention des risques.

Jean-Michel DELILE considère que la description des effets de cette substance rappelle celle de l'ecstasy dans les années 90, la molécule possédant le même caractère hybride. Il demande si un dispositif de classement par analogie, tel que celui utilisé aux Etats-Unis, a été envisagé

Nathalie RICHARD répond qu'un classement par analogie chimique a été effectué, s'agissant de l'ensemble des cathinones, et qu'il faudrait peut-être l'étendre à d'autres types de molécules.

Luc de HARO demande si les décès enregistrés en Suède sont uniquement imputables à des problèmes cardiaques.

Danièle DEBRUYNE répond que les cas décrits font état d'arrêts cardiaques et de problèmes respiratoires.

Nicolas AUTHIER indique que le 5-IT semble proche de la méthoxétamine dans la cinétique de ses effets (retardés). Les données d'addictovigilance européennes paraissent suffisamment documentées pour ne pas attendre qu'un décès survienne en France pour le classer comme stupéfiant.

Laurent MICHEL demande s'il existe un circuit d'autorisation des molécules nouvelles dans l'industrie chimique.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il n'existe pas de circuit d'autorisation de ce type de produits. Certains pays comme la Nouvelle-Zélande mènent des expériences qui consistent à renverser la charge de la preuve sur les producteurs. Ces derniers doivent démontrer, par des études toxicologiques, que leur produit ne présente pas de risque pour la santé publique. Pour autant, cette démarche reste relativement marginale. Un certain nombre de pays s'orientent par ailleurs vers une évaluation par famille.

Ahmed SALMI se demande si le fait de classer le 5-IT comme stupéfiant ne risque pas de déplacer la consommation vers le 3-IT.

Michel MALLARET confirme qu'il s'agit d'une possibilité, mais il note qu'il n'y a aucun signal concernant le 3-IT.

Nathalie RICHARD ajoute qu'une approche par famille permettrait de contrer ce risque.

Ahmed SALMI est favorable à cette solution.

Danièle DEBRUYNE précise qu'il existe plusieurs positions de la molécule, mais que Shulgin n'a décrit des effets psychotropes que pour le 5-IT le 3-IT. Classer toutes les positions reviendrait par conséquent à classer des molécules inactives.

Jean-Michel DELILE note que Shulgin considère la position 5 de la molécule IT comme la plus puissante d'un point de vue psychoactif.

Michel MALLARET demande s'il est envisageable à ce stade de proposer un classement des molécules 5-IT et 3-IT.

Danièle DEBRUYNE répond qu'il lui paraît nécessaire de documenter la molécule 3-IT avant de proposer son classement.

Fabrice OLIVET fait valoir le fait qu'un classement comme stupéfiant a pour effet d'attirer l'attention des consommateurs, lesquels n'ont absolument pas une lecture répulsive des effets décrits. Ce classement a une incidence du point de vue de l'offre, mais pas de la demande.

Michel MALLARET est conscient qu'il s'agit d'un risque, les usagers n'ayant pas besoin du communiqué de l'Agence pour s'informer sur les drogues. Il est toutefois important de ne pas négliger le rôle d'information et d'interdiction de l'Agence qui peut avoir des effets pervers,

Jean-Michel DELILE estime peu opportun de communiquer précisément sur ce produit qui n'a pas fait l'objet d'un signalement en France. Il est partisan d'une communication plus générale qui ne se focaliserait pas précisément sur cette molécule.

Nathalie RICHARD fait remarquer que le classement d'une substance sur la liste des stupéfiants a des conséquences en cas de saisie par les douanes.

Danièle DEBRUYNE sort de la salle.

Michel MALLARET propose que la communication qui sera faite par l'ANSM sur le classement, ait, parmi ses objectifs, une description limitée des effets subjectifs de la molécule, pour éviter une incitation malencontreuse à son usage.

Nathalie RICHARD partage l'avis selon lequel le communiqué de presse doit être le plus évasif possible également sur la dénomination de la molécule qui ne circule pas encore sur le territoire français.

Le président met au vote le projet d'avis.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend par 10 voix pour, 1 voix contre et 1 abstention, un avis favorable à l'inscription du 5-IT sur la liste des stupéfiants.

4.2 Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments psychoactifs

Résultats du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux (Avis)

Nathalie RICHARD précise que la Commission des stupéfiants et des psychotropes a dans ses missions la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments psychoactifs. C'est dans ce cadre qu'intervient la réévaluation du fentanyl transmuqueux, sachant que tous les aspects de pharmacovigilance et d'addictovigilance sont pris en compte. L'objectif est que la commission puisse rendre un avis général au directeur général sur l'ensemble de la problématique des fentanyl.

Entrée de Valérie GIBAJA du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Nancy et de Lucie JAVOT du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Nancy en qualité de personnalités extérieures invitées.

Michel MALLARET propose que le docteur Lucie Javot présente les résultats du suivi national de pharmacovigilance puis que Valérie Gibaja présente les résultats du suivi national d'addictovigilance.

Lucie JAVOT précise que l'actualisation des données couvre la période du 1^{er} août 2011 au 31 décembre 2012. Lors de la première évaluation quatre formes galéniques de fentanyl étaient disponibles sur le marché :

- ABSTRAL® à administration buccale ;
- ACTIQ® à administration buccale ;
- EFFENTORA® à administration buccale ;
- INSTANYL® à administration nasale.

Depuis, PECFENT® (forme à administration nasale) a été commercialisé par le laboratoire ARCHIMEDES.

Toutes ces formes ont une biodisponibilité importante comprise entre 50 et 90 % et leur délai d'action est rapide, compris entre 7 et 21 minutes. Cependant, les profils de biodisponibilité de chaque spécialité sont différents et par conséquent, il n'est pas possible de « switcher » d'une forme à l'autre sans période de titration.

L'indication est identique pour toutes les spécialités, à savoir le « traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».

Le laboratoire TEVA a demandé, pour son produit EFFENTORA®, une extension d'AMM actuellement à l'étude pour le « traitement de douleurs paroxystiques des patients adultes recevant un traitement de fond opioïde en raison de douleurs chroniques persistantes ». Un premier avis défavorable a été émis par l'EMA d'une part en raison d'interrogations quant à l'efficacité d'EFFENTORA® dans le traitement de la douleur paroxystique hors cancer et, d'autre part, en raison de l'augmentation du nombre d'effets indésirables, notamment dans des contextes de surdosage, d'abus ou de dépendance.

Les effets indésirables listés dans le Plan de gestion des risques (PGR) des nouvelles formes galéniques de fentanyl sont :

les effets fréquemment rencontrés avec les opioïdes :

- dépression respiratoire / hypotension / état de choc ;
- nausées, vomissements ;
- constipation ;
- étourdissements ;

- céphalées ;
- somnolence/fatigue.

Les réactions au site d'administration :

- douleur, ulcère, irritation (administration par voie buccale) ;
- épistaxis, gêne au niveau du nez (administration par voie nasale).

Par ailleurs, les risques potentiels identifiés concernent l'utilisation hors AMM de ces formes (patients non cancéreux, utilisation chez l'enfant, traitement de fond opioïde absent ou non stabilisé), ainsi que le non-respect des règles de titration, les usages abusifs détournés et les usages criminels tels que la soumission chimique. La pharmacodépendance, le surdosage et le « switch » direct entre deux formes de fentanyl sont également particulièrement suivis.

Les données utilisées pour le suivi national sont issues des laboratoires (fiches CIOMS, PSURs -rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité, données d'exposition) et des réseaux de vigilance (notifications CRPV et CEIP-A et données des outils spécifiques).

Les chiffres de vente mettent en évidence une diminution des ventes d'ACTIQ® au cours de cette 2ème période de suivi (durée 17 mois) en comparaison à la 1ère période de suivi (s'arrêtant au 1er août 2011). Cette diminution s'observe au profit des autres spécialités (ABSTRAL® et INSTANYL® notamment).

Une estimation de l'exposition a été calculée au moyen des chiffres de vente des laboratoires communiqués à l'ANSM durant la seconde période de suivi. L'exposition se révèle la plus faible pour INSTANYL® que pour ACTIQ. Seules 11 notifications d'effet indésirable ont été rapportées pour ABSTRAL® pendant cette deuxième période de suivi, ce qui correspond à un taux de notification plus faible (3,5/1000 PA) en le comparant aux autres spécialités (22,9/1000 PA pour ACTIQ® – 33,3/1000 PA pour EFFENTORA® – 50,8/1000 PA pour INSTANYL®). La sous-notification avec ABSTRAL®, déjà observée au cours de la première période de suivi, se confirme lors de la seconde période.

Lucie JAVOT poursuit sa présentation en indiquant que le laboratoire ARCHIMEDES, responsable de la fabrication de PECFENT®, n'a pas fourni de chiffres de ventes exploitables. Dix cas d'effet indésirable ont été notifiés sur la période, soit un taux de notification de 29 cas/1000 PA.

En ce qui concerne la gravité des cas observés, il convient de noter que, sur 11 cas notifiés pour ABSTRAL®, 10 avaient un critère de gravité et comprenaient un mésusage. Pour ACTIQ®, 165 cas sont rapportés, dont 159 cas de mésusage (dont 48% avec un critère de gravité). Pour EFFENTORA®, 72 cas sont rapportés sur la période, dont 67 cas de mésusage (30% avec un critère de gravité). Pour INSTANYL®, 66 cas sont rapportés pour la période dont 58 cas de mésusage (43% avec un critère de gravité). Enfin, pour PECFENT®, 10 cas sont rapportés sur la période dont 5 cas de mésusage (20% avec un critère de gravité).

S'agissant des caractéristiques des patients ayant présenté un effet indésirable, le sex-ratio est légèrement en faveur des femmes (56 % des cas observés). Environ 50 % des cas rapportés concernent des patients âgés de 40 à 80 ans.

Concernant le profil d'effets indésirables d'ACTIQ®, les systèmes organe-classe (SOC) les plus représentés sont : « lésions, intoxications et complications liées aux procédures » et « actes chirurgicaux et médicaux » dans lesquels figurent en majorité des utilisations hors AMM (prescription hors cancer, absence de traitement de fond opioïde et utilisation de doses supérieures aux recommandations). Des cas de dépendance et d'abus sont également notifiés.

Cinq cas de décès ont été rapportés pour ACTIQ® lors de la deuxième période de suivi. Les causes étaient non précisées et mal documentées. Un cas de décès intervient dans un contexte de contre-indication, puisque le patient (cancéreux) présentait une BPCO et des infections pulmonaires récidivantes. Aucune autopsie n'a été pratiquée. Deux cas de décès sont notifiés chez des hommes de 85 et 92 ans non cancéreux, en fin de vie, qui recevaient un traitement opioïde de fond dont il n'est pas précisé s'il était stabilisé. Deux cas de décès sont intervenus dans un contexte d'abus/dépendance : le premier chez une femme de 50 ans non cancéreuse, sans traitement de fond et poly-intoxiquée ; le second dans des circonstances non identifiées chez un homme qui pratiquait le nomadisme et présentait une détérioration de son état dentaire (absence de précisions).

Treize cas d'effets indésirables locaux d'ACTIQ® sont recensés au cours de cette 2^{ème} période de suivi, dont 4 cas de perte totale ou quasi-totale des dents. Trois des patients étaient sans antécédent dentaire et le délai de survenue des premières atteintes (caries et zones de déminéralisation importantes, suivies de fractures dentaires) est plutôt court. Quatre cas de caries dentaires importantes et 2 cas de détérioration de

l'état dentaire sans précision sont également signalés ainsi que 3 cas d'irritation de la muqueuse buccale. Les données du dernier PSUR (couvrant la période du 01/05/09 au 30/04/12) rapportent 307 cas d'atteintes dentaires ou gingivales et 91 cas de réaction au site d'administration. Le nombre de cas d'atteintes dentaires est plus important que le nombre de nausées et vomissements qui sont les effets indésirables classiques des opioïdes. Ces données sont donc particulièrement préoccupantes. Les effets indésirables dentaires sont signalés dans le RCP. Il est par conséquent proposé d'informer les dentistes, les ORL et les prescripteurs afin que le traitement puisse notamment être arrêté dès la survenue des premières atteintes.

Le profil d'effets indésirables d'EFFENTORA® est très proche de celui d'ACTIQ®, largement dominé par les cas de mésusage. Des cas d'atteinte locale ont été notifiés (2 cas de lésion gingivale sans plus de précisions et 1 cas de sensation « cuisante »). Trois cas de décès sont rapportés dont 2 cas de cause inconnue. Le premier cas concerne un homme de 80 ans non cancéreux traité pour des douleurs d'escarres, avec un traitement de fond par morphine injectable apparemment non stabilisé. Il décède à J3 dans un contexte de détresse respiratoire. Le deuxième cas concerne une femme de 58 ans, cancéreuse, sans traitement de fond avec suspicion de dépendance, puisqu'elle prenait 8 comprimés par jour et refusait l'arrêt du traitement proposé par son médecin.

Lucie JAVOT présente les six cas de décès rapportés pour INSTANYL® :

- 1 cas de décès de cause inconnue chez une femme de 84 ans, cancéreuse avec un traitement de fond non stabilisé, le décès survenant 30 minutes après la première prise (absence d'autopsie) ;
- 3 cas par progression du cancer chez des personnes dépendantes (cas mal documentés) ;
- 2 cas par évolution d'une maladie non précisée chez deux patientes non cancéreuses.
- Outre ces cas de décès, on note un mésusage important d'INSTANYL®, dominant le profil d'EI (abus/dépendance, utilisation hors-AMM). Concernant les autres effets indésirables, des cas d'inefficacité, de syndrome de sevrage ont été notifiés ainsi que des effets indésirables locaux (épistaxis, rhinorrhée et perforation de la cloison nasale).

Des cas d'abus et de dépendance sont également signalés pour ABSTRAL® ainsi que des utilisations hors AMM. Un cas de décès de cause inexplicée est recensé chez un homme de 85 ans cancéreux. Il survient 6 jours après l'instauration d'un traitement associant DUROGESIC/ABSTRAL®. A noter qu'un traitement par paroxétine avait été instauré 3 jours avant le décès.

Enfin, pour PECFENT®, avec un recul limité de 6 mois, des effets indésirables locaux (ulcération des muqueuses et brûlures nasales) et des cas de surdosage sont déjà observés. Un cas de décès par détresse respiratoire est signalé chez une femme de 59 ans, cancéreuse et bénéficiant d'un traitement de fond opioïde depuis plusieurs mois.

Valérie GIBAJA propose de détailler les principales problématiques mises en évidence au cours de l'actualisation des données du suivi national des spécialités à base de fentanyl.

Un tableau répertoriant la proportion des différents mésusages listés dans les PGR est présenté à la Commission.

La proportion des cas présentant une indication non cancéreuse est très importante. Les chiffres sont en nette augmentation par rapport à la première période de suivi. L'absence de traitement de fond est également très élevée. Pour trois spécialités, le pourcentage de cas pour lesquels la dose prescrite est supérieure aux recommandations de l'AMM est en augmentation par rapport aux données de la première période de suivi. Ces mésusages identifiés, et associés dans certains cas, majorent les risques connus avec les opioïdes, en particulier le risque de détresse respiratoire aux conséquences graves voire létales. La proportion des usages abusifs et les cas de pharmacodépendance est également importante. De façon plus marginale, des erreurs de switch ou de voie d'administration ainsi que des cas de détournement sont également recensés.

Les indications non cancéreuses concernent 205 cas sur les 324 cas rapportés au cours de la seconde période de suivi, toutes spécialités confondues. En proportion, cela représente 63 % des cas contre 43 % lors de la première période. Très souvent, les spécialités sont prescrites pour des douleurs rhumatologiques, des douleurs liées aux soins (escarres, changement de pansements) ou des douleurs neuropathiques. Les cas de fibromyalgie traités par ces spécialités sont en augmentation et représentent 5 % des indications hors AMM. Ces données sont confortées par les données des PSURs, en particulier pour les spécialités ACTIQ® et EFFENTORA®. Lorsque le prescripteur est renseigné, il s'avère que dans près de 70 % des cas, ce sont les médecins généralistes qui sont les auteurs des prescriptions hors AMM. 41 % des patients

pour lesquels la prescription est faite hors cancer sont naïfs de tout autre traitement opioïde. 20 % de ces patients sont dépendants du traitement.

Les problématiques d'abus et de dépendance concernent, selon les spécialités, environ 20 à 30 % des cas signalés.

Les patients abusant ou dépendant sont majoritairement des femmes.

Concernant la dose, c'est en général, la fréquence des prises qui est le plus souvent supérieure à 4 administrations journalières comme définies dans le RCP. Pour exemple, une patiente sous ACTIQ consommait jusqu'à 82 sucettes par jour alors que la dose maximale recommandée est de 4 prises par jour.

Valérie GIBAJA présente ensuite les données concernant la durée de traitement. Celle-ci peut largement dépasser 2 années pour la spécialité la plus anciennement mise sur le marché, mais peut également être de quelques mois au moment du signalement d'un cas d'abus et/ou dépendance, notamment pour des spécialités mises plus récemment sur le marché.

Il est important de noter que les patients abuseurs et/ou dépendants sont majoritairement des patients pour lesquels le traitement a été prescrit hors AMM, pour une forte proportion naïfs de tout autre traitement opiacé ou recevant des doses supérieures à celles recommandées'.

La présentation est complétée des données des enquêtes ASOS et des données locales fournies par la DRSM (Direction régionale du service médical) Nord-Est.

En conclusion, l'actualisation des données de ce suivi pointe un mésusage important et préoccupant compte tenu des risques connus du fentanyl. Les cas d'abus et de dépendance mis en évidence concernent des patients qui n'ont majoritairement pas d'indication cancéreuse. Si les données n'ont pas mis en évidence de cas d'intoxication pédiatrique, quelques cas ont néanmoins été rapportés par le réseau de toxico-vigilance. Bien que mal documentés, les cas de décès font apparaître des circonstances suspectes notamment dans des contextes de mésusage ou de contre-indication. Les effets dentaires sont particulièrement graves pour la spécialité ACTIQ®, des effets locaux sont également observés avec les autres spécialités. Une sous-notification demeure pour la spécialité ABSTRAL®.

Au vu de ce constat, un encadrement plus strict de la prescription est proposé qui permettrait par exemple de réserver la prescription initiale à certains spécialistes. Il est également envisageable d'accompagner l'ordonnance d'un carnet patient qui attesterait de l'existence d'un traitement de fond opioïde, de la présence d'une néoplasie, de la réalisation effective de la période de titration et qui mentionnerait la dose efficace retenue.

Il pourrait également être proposé d'impliquer les caisses d'assurance maladie dans la surveillance de la prescription dans la seule indication officielle. Le régime social des indépendants a mené une étude sur les prescriptions de fentanyl d'action rapide qui a mis en évidence que plus de 30% des boîtes remboursées étaient prescrites hors indication cancéreuse. La caisse s'inquiétait des risques encourus par les patients, mais aussi du surcoût engendré.

En parallèle il est indispensable d'informer les professionnels de santé sur le respect du RCP et l'indication très ciblée de ces spécialités. Une communication spécifique des risques d'atteintes locales doit être également réalisée auprès des spécialistes que sont les dentistes et ORL, mais aussi des autres prescripteurs.

L'évaluateur de l'ANSM présente les résultats de la requête effectuée sur les données nationales dont dispose l'Agence sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux de 2008 à 2012. Les échantillons utilisés sont les suivants :

- *EGB* : échantillon au 1/97^{ème} des données de remboursement des sujets affiliés au régime général de l'assurance maladie (données sociodémographiques et médicales) ;
- *EPPM* : données de prescription IMS Health d'un panel représentatif de médecins.

La sélection des sujets s'est opérée sur la base des critères suivants :

- sujets affiliés au régime général de l'assurance maladie appartenant à la population protégée ;
- aucune délivrance d'un antalgique opiacé de niveau 3 au cours de l'année 2007, sélection du 1^{er} janvier 2008 jusqu'au 31 décembre 2012 ;
- au moins un remboursement d'opiacés de palier 3 : sels de morphine (N02AA01), hydromorphone (N02AA03), oxycodone (N02AA05), fentanyl (N02AB03) et buprénorphine (N02AE01).

La population initiant un traitement opiacé de palier 3 a augmenté de 56 % entre 2008 et 2012. L'incidence la plus élevée concerne les sels de morphine quelle que soit la voie d'administration, suivie du fentanyl et de l'oxycodone qui a augmenté en proportion très importante.

Le fentanyl le plus utilisée est la forme transdermique. Les sujets concernés sont majoritairement des femmes âgées de 50 à 70 ans qui présentent des antécédents psychiatriques. Dans 40 à 60 % des cas la présence d'une pathologie tumorale associée est mentionnée. Le nombre de délivrance médian par traitement est de 3. Le temps médian d'exposition estimé pour chaque traitement est d'environ 30 jours.

L'évaluateur de l'ANSM poursuit sa présentation : L'adhérence au traitement est supérieure à 80 %. L'origine des prescriptions est très hétérogène selon les spécialités. La primo prescription intervient majoritairement au sein du secteur hospitalier. L'ACTIQ® est toutefois fortement prescrit par des médecins généralistes.

En conclusion, une forte augmentation du nombre d'utilisateurs de palier 3 est observée avec un ralentissement de la consommation des sels de morphine et du fentanyl patch mais une très forte augmentation de l'utilisation d'oxycodone. L'augmentation de la consommation des formes transmuqueuses de fentanyl est hétérogène avec une baisse de la consommation d'ACTIQ®. L'utilisation hors AMM des formes transmuqueuses est proche de 50 %, en augmentation pour toutes les spécialités de fentanyl hors ACTIQ®. Il convient toutefois de tenir compte des limites de l'étude, les données de remboursement ne prédisant en rien la prise réelle du médicament. L'effectif concerné est faible et les sujets exposés présentent des profils différents malgré un biais de mortalité évident.

Michel MALLARET liste les trois problèmes mis en évidence par les présentations :

- l'indication hors AMM ;
- l'absence ou la non stabilisation d'un traitement de fond opioïde ;
- les doses inappropriées qui exposent aux risques d'effets indésirables et d'abus.

Il rappelle également les propositions des rapporteurs :

- restreindre le cadre de prescription et proposer une prescription initiale réservée à certains spécialistes afin de limiter le mésusage (la liste de spécialistes devrait inclure toutes les spécialités susceptibles de prendre en charge un processus néoplasique, ainsi que les centres de traitement de la douleur) ;
- communiquer vers les médecins prescripteurs, les ORL, les spécialistes en chirurgie maxillo-faciale, les stomatologistes et les dentistes sur le risque d'atteinte locale,
- modifier la rubrique 4.8 du RCP en faisant figurer les termes "perforation de la cloison nasale" et "gêne nasale",
- poursuivre le suivi national.

Enfin, il sollicite les commentaires des membres de la commission.

Claude MAGNIN s'interroge sur la nature des primo-prescripteurs. Il a le sentiment que beaucoup de progrès restent à faire concernant les modalités de prescription du fentanyl à action rapide.

L'évaluateur de l'ANSM répond que les primo-prescriptions hospitalières représentent environ 20 % des cas. La proportion peut aller jusqu'à 62 % des cas pour le PECFENT® mais les données manquent de fiabilité.

Luc de HARO note que le laboratoire chargé de la production d'ACTIQ® a engagé une campagne de communication très importante auprès des médecins généralistes.

Claude MAGNIN s'interroge quant à l'opportunité de proposer une extension de l'indication à l'ensemble des douleurs aiguës.

Ahmed SALMI signale de nombreux cas de mésusage d'utilisation de la part des patients. S'agissant de la prescription hors AMM de la part des prescripteurs, il se demande si cette dernière est en lien avec la disparition de certaines molécules antalgiques de palier 2 telles que le Diantalvic®.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'un travail est en cours sur les antalgiques de palier 2. La diminution des consommations de dextropropoxyphène associées au paracétamol entre 2009 et 2011 n'est pas compensée par l'augmentation des consommations des autres molécules de palier 2.

Mireille BECCHIO se demande si le problème de prescription du fentanyl en l'absence d'un traitement de fond opioïde ne pourrait être solutionnée en demandant aux pharmaciens d'opérer une vérification des ordonnances. Par ailleurs, elle souhaite savoir si les problèmes dentaires observés avec ACTIQ® ne sont pas liés à un mésusage de cocaïne associé.

Lucie JAVOT répond que les cas d'atteinte locale ne sont généralement pas documentés concernant une prise concomitante de cocaïne. Elle cite un cas de perforation de la cloison nasale survenu lors du traitement par INSTANYL® où il a pu être vérifié que le patient n'avait pas d'antécédent de consommation de cocaïne.

Luc de HARO confirme que des cas d'intoxication pédiatrique peuvent être observés, notamment s'agissant de la spécialité se présentant sous forme de sucettes aromatisées.

Jean-Michel DELILE indique avoir réalisé des recherches qui confirment que la majeure partie des cas de perte de contrôle, d'abus et de dépendance à ce type de traitements concerne les prescriptions pour des traitements de douleurs non cancéreuses. En effet, pour les cas de rhumatologie, les traitements opiacés sont relativement peu efficaces comme antalgiques et il existe en outre une très forte corrélation entre douleurs chroniques et états dépressifs. La faible prévalence des troubles psychiatriques, telle qu'elle apparaît dans l'évaluation, doit par conséquent être fortement pondérée. Pour ces raisons, il considère que la mise en œuvre de dispositifs permettant de renforcer le contrôle des indications est essentielle.

Michel MALLARET demande si les membres de la commission sont favorables à ce que la prescription initiale soit restreinte aux praticiens hospitaliers ou à des spécialistes.

Laurent MICHEL demande s'il a pu être démontré que les patients présentaient des antécédents addictifs.

Valérie GIBAJA répond que la notion d'antécédents d'addiction est rarement présente dans les données fournies par les laboratoires. Il est surtout difficile de savoir si l'absence de notification d'antécédents d'abus/dépendance correspond réellement à aucun antécédent. Impossible de savoir si la question a été systématiquement posée.

Michel MALLARET note que l'indication est manifestement mal posée dans plus de 50 % des cas. Il convient par conséquent de trouver des solutions pour que les médecins prescrivent mieux ces traitements. Une des possibilités consiste à restreindre la prescription aux praticiens hospitaliers.

Luc de HARO demande s'il est envisageable de limiter la délivrance aux patients reconnus sous Affection longue durée (ALD).

Florent PERIN-DUREAU répond que le principe d'accès équitable aux médicaments doit être respecté.

Claude MAGNIN n'est pas certain que la mesure consistant à réserver la prescription aux médecins spécialistes et aux praticiens hospitaliers soit la bonne solution. Il met en avant le fait que l'essentiel du travail de la médecine générale consiste à prendre en charge la souffrance. Il ne faut pas laisser aux laboratoires pharmaceutiques la responsabilité de l'information et de la formation initiale et continue, sous peine de voir se multiplier les « mauvais prescripteurs ».

Florent PERIN-DUREAU précise que cette mesure ne concernerait que les prescriptions initiales. Il ajoute que les conditions de prescription et de délivrance ne constituent pas une restriction ou une contrainte supplémentaire.

Fabrice OLIVET se souvient qu'à une époque l'accès aux morphiniques posait problème notamment pour les anciens toxicomanes. Il s'inquiète par conséquent que la recherche d'antécédents addictifs puisse conduire à interdire ce type de molécules à certains patients. Il note par ailleurs que peu d'usagers de drogue se sont engagés dans une démarche de substitution *via* le fentanyl.

Michel MALLARET indique que lors d'un récent congrès de pharmacologie il a été rappelé que les personnes dépendantes aux opiacés ressentaient plus fortement la douleur. Les médecins doivent être sensibilisés à la prise en charge de la douleur.

Nicolas AUTHIER précise que la mesure ne consisterait pas à priver certains patients de l'accès aux traitements mais de repérer des facteurs de risques comme un antécédents addictifs de façon à pouvoir surveiller et dépister l'apparition d'une nouvelle addiction. Par ailleurs, il s'interroge sur l'utilité de délivrer du fentanyl à libération immédiate pour un usage quotidien. Il propose que les modifications concernent davantage les quantités délivrées plutôt que les conditions de prescription.

Mireille BECCHIO est favorable à réserver la primo-prescription aux praticiens hospitaliers et aux médecins généralistes travaillant en réseaux de soins cancéreux et de soins palliatifs.

Sortie de Valérie GIBAJA et de Lucie JAVOT de la salle.

Michel MALLARET partage l'avis selon lequel la prescription initiale doit être repensée. Il propose que la Commission se prononce dans un premier temps sur l'opportunité de limiter la prescription.

Caroline VICTORRI-VIGNEAU fait remarquer que pour certains médicaments des carnets de suivi sont mis en place.

Nathalie RICHARD indique que le comité de pharmacovigilance a proposé une communication en deux temps. Il s'agirait tout d'abord de communiquer sur les effets indésirables des spécialités, puis, si cette dernière est actée, sur la modification des conditions de prescription et de délivrance.

Michel MALLARET est favorable à communiquer sans tarder sur les effets indésirables des spécialités à base de fentanyl à action rapide.

Le président soumet au vote le projet d'avis.

Considérant l'augmentation des cas de mésusage des spécialités à base de fentanyl à action rapide (transmuqueux), notamment dans les indications hors douleurs cancéreuses et leur prescription en l'absence de traitement de fond de la douleur,

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, propose par 7 voix pour et 1 abstention, la modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) des spécialités pharmaceutiques à base de fentanyl à action rapide (transmuqueux) pour limiter leur mésusage.

Dans ce contexte, la Commission :

- se verra de nouveau saisie sur la nature et les modalités de modification des CPD, à la suite de la consultation des sociétés savantes notamment d'algologie et d'oncologie et des laboratoires titulaires des AMM des spécialités concernées ;*
- confirme la nécessité d'une communication rapide de l'ANSM auprès des professionnels de santé, en particulier dentistes et stomatologues, pour leur rappeler l'importance du respect du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et également les effets indésirables locaux des spécialités à base de fentanyl transmuqueux.*

4.3 Proposition des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou à prévenir, réduire les risques ou traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses

Présentation du futur plan d'actions de l'ANSM concernant les benzodiazépines (Avis) : report du sujet

Avec l'accord des membres de la Commission, le président reporte ce point à la prochaine séance de la Commission.

5. Questions diverses (Information)

En l'absence de questions diverses, le président clôt la séance à 17h57.

Le président de la Commission des stupéfiants et psychotropes

Michel MALLARET