

Secrétariat des Commissions

Commission des stupéfiants et  
psychotropes

---

Compte-rendu de la séance n°4 du 19 septembre 2013

---

**Membres de la Commission présents :**

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

**Membres de la Commission absents ou excusés :**

Laurent MICHEL

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

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions (COCOM)  
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire pôle COCOM  
Patricia ESTRELLA, gestionnaire pôle COCOM  
Audrey SERRA, coordonnateur pôle COCOM

**Intervenants de l'ANSM :**

Sandrine DE FAGET, évaluateur qualité pharmaceutique chimique DP-NEURHO  
Augusto FERNANDEZ, évaluateur clinique DP-NEURHO  
Carole LE SAULNIER, directrice de la Direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)  
Stéphane LUCAS, pôle Stupéfiants et Psychotropes, évaluateur contrôle du marché DP-NEURHO  
rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants DP-NEURHO  
Emilie MONZON, pôle STUP, évaluateur clinique DP-NEURHO  
Florent PERIN-DUREAU, directeur de la Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie,  
rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants (DP-NEURHO)  
Nathalie RICHARD, directrice adjointe DP-NEURHO

### **Autres participants de l'ANSM**

Laura ANDREOLI, évaluateur vigilance DP-NEURHO  
Yseult BRUN, évaluateur en pharmacocinétique EVAL  
Marie-Anne COURNE, chef de pôle Stupéfiants et Psychotropes DP-NEURHO,  
Catherine DEGUINES, chef de produit Neurologie, psychiatrie, anesthésie DP-NEURHO  
Juliette DUBRUL, évaluateur réglementaire DM-DAJR  
Aldine FABREGUETTE, pôle Stupéfiants et Psychotropes (STUP), évaluateur contrôle du marché DP-NEURHO,  
Elsa GRANGIER, évaluateur pré-clinique GENER  
An LE, chef de produit Homéopathie, médicaments à base de plantes, préparations et ASMF, GENER  
Cyndie PICOT, évaluatrice Grossesse DM-SURV  
Charlotte PION, pôle STUP, évaluateur addictovigilance DP-NEURHO  
Elena SALAZAR, inspecteur, Direction de l'Inspection DI  
Isabelle SIMONET, évaluateur DOLORH publicité Professionnelle rhumatologie– antalgie pneumologie ORL  
allergologie stomatologie

### **Autres participants :**

Maud DRAPIER, rédactrice société Ubiquis  
Claude POUPARD, Films de l'Arche  
Lisa BLIN, Films de l'Arche  
Catherine ZOUMMEROFF, Films de l'Arche

## Ordre du jour réalisé

<b>1.</b>	<b>APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA SÉANCE DU 20 JUIN 2013 (AVIS)</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>ADOPTION DU RÈGLEMENT INTÉRIEUR DE LA COMMISSION (AVIS)</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>ANNONCE DES CONFLITS D'INTÉRÊTS (INFORMATION)</b>	<b>6</b>
<b>4.</b>	<b>DOSSIERS THÉMATIQUES</b>	<b>6</b>
<b>4.1</b>	<b>Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du code de la santé publique et leurs conséquences pour la santé publique</b>	<b>6</b>
	<b>Conditions de prescription et de délivrance et Plan de Gestion des Risques du Sativex, solution pour pulvérisation buccale (Avis)</b>	<b>6</b>
	<b>Bilan à 5 ans du suivi d'addictovigilance et de toxicovigilance de la méthadone et perspectives de modification des CPD (Information)</b>	<b>14</b>
<b>5.</b>	<b>QUESTIONS DIVERSES (INFORMATIONS)</b>	<b>17</b>

La séance est ouverte à 14 heures 05, sous la présidence de Michel MALLARET.

## 1. Approbation du compte-rendu de la séance du 20 juin 2013 (Avis)

Michel MALLARET rappelle à la Commission l'importance de la relecture de ce compte rendu et invite les membres de la Commission à faire part de leurs éventuelles demandes de modification.

Fabrice OLIVET souhaite remplacer en page 19 la phrase « *Fabrice OLIVET l'a rencontré mais s'est toutefois senti gêné par la démarche, en l'associant par la suite à l'affaire judiciaire qui oppose Merck et Arrow générique* » par « *Fabrice OLIVET l'a rencontré et a tenu à informer la commission de sa démarche, en l'associant par la suite à l'affaire judiciaire qui oppose Merck et Arrow générique* ».

Joëlle MICALLEF souhaite compléter en page 13 la phrase « *Elle invite à cet effet l'ANSM à s'appuyer sur le centre de pharmacovigilance de Bordeaux* » comme suit « *Elle invite à cet effet l'ANSM à s'appuyer sur les centres de pharmacovigilance et de pharmacodépendance de Bordeaux* ».

*La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité, le compte-rendu de la séance de la Commission du 20 juin 2013 sous réserve des modifications précitées.*

*Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.*

## 2. Adoption du règlement intérieur de la commission (Avis)

David MORELLE présente les dernières évolutions du règlement intérieur qui font notamment suite aux travaux du service des Affaires Juridiques réalisés pendant l'été visant à harmoniser les libellés existant entre les règlements intérieurs des différentes instances. Il propose de détailler les principales modifications de fond apportées :

- Article 11-1 : Les membres de la Commission sont invités à déclarer tout nouveau conflit d'intérêts avec les dossiers à examiner lors de la séance, ce qui était déjà le cas auparavant mais pas explicitement indiqué dans le règlement intérieur
- Article 11-2 :
  - ❖ Les experts entendus en plus des membres « n'assistent » ni à la délibération ni au vote (au lieu de « ne participent pas »),
  - ❖ En cas de téléconférence pour les experts supplémentaires, les termes « ...dans les conditions permettant d'assurer la collégialité des débats » et « ...dont les débats sont retransmis de façon continue » ont été supprimés,
- Article 11-4 :
  - ❖ La règle est désormais le vote à main levée consigné « nominativement »,
  - ❖ Si l'un des membres le demande, il est possible de voter à bulletin secret,
- Article 13-5 : La communication sur les dossiers traités par la commission est « mise en œuvre » par l'ANSM (et non pas « de la responsabilité de l'ANSM »),
- Article 13-6 : Dans la mention relative à la nature des liens de parenté, il est précisé que la nature des liens d'intérêts détenus par ces proches parents et le montant des sommes perçues ou des participations financières ne sont pas rendus publics »,
- Article 14 : Le principe est de concilier la transparence avec le respect de l'obligation de réserve et de confidentialité nécessaires pendant le temps de la décision afin d'en préserver l'indépendance :
  - ❖ Comme la loi l'exige l'ANSM rend publics les ordres du jour et les comptes rendus de séance. Elle a choisi d'y ajouter le cas échéant des extraits vidéo des diapositives présentées,
  - ❖ Les débats des commissions sont confidentiels (sans préjudice du point précédent),
  - ❖ Les données, dossiers et documents soumis à l'examen des membres, peuvent être rendus publics dès lors qu'ils ne revêtent plus de caractère préparatoire, c'est-à-dire dès lors que la décision de l'Agence sur le sujet examiné par la commission aura été prise, sous réserve de l'occultation des éventuels secrets protégés par la loi.

Michel MALLARET confirme qu'il était important de préciser cela afin d'éviter toute polémique sur l'ordre du jour avant les séances et éviter d'éventuels écarts médiatiques. Il demande si un expert peut prendre la parole après la commission ou après que le compte rendu soit validé. Dans le cas d'une campagne de l'ANSM sur une classe de médicaments, il paraît judicieux de coordonner les déclarations publiques d'un expert avec les communications de l'ANSM, dans un souci de cohérence des prises de parole.

David MORELLE considère qu'il est nécessaire d'éviter des expressions médiatiques ou publiques avant que l'ANSM n'ait pris sa décision finale et préparé la communication associée. En effet, des conséquences non maîtrisées pourraient intervenir sur la base de l'avis d'une commission qui est consultatif. Si les experts sont sollicités, il les invite à prendre contact avec l'Agence afin qu'elle convienne de la démarche à suivre afin de répondre à cette sollicitation. Il est important que l'Agence conserve la maîtrise de la communication relative aux décisions qu'elle prend. Entre le moment où l'avis consultatif est rendu par la Commission et la prise de décision par l'ANSM, il invite à une certaine réserve.

Michel MALLARET estime qu'un expert ne peut pas attendre pendant une trop longue période avant de s'exprimer et s'enquiert du délai moyen entre ces deux étapes.

David MORELLE rappelle que selon le règlement intérieur, il existe un délai de trois mois entre la réunion et la publication du compte rendu. L'objectif du Directeur Général est que le compte rendu soit publié un mois après la réunion de la Commission, l'ANSM doit être réactive dans ses décisions afin qu'elles soient prises simultanément. Cet objectif va également systématiser l'approbation des comptes rendus par courrier électronique. .

Joëlle MICALLEF souhaite, dans un souci de transparence, être informée lorsque l'ANSM donne son nom aux journalistes

David MORELLE rappelle que l'identité des membres de la Commission est publique. Certains journalistes peuvent donc directement les contacter. Il invite les membres de la Commission à ne pas hésiter à contacter l'ANSM dans ce cas.

Si un journaliste interroge un membre de la Commission sur sa position et que celle-ci n'est pas directement englobée dans la décision prise par l'ANSM, Marie BONNET demande si ce membre peut s'exprimer en toute transparence ou s'il doit veiller à bien distinguer sa profession de sa position d'expert au sein de l'ANSM.

David MORELLE estime que la vigilance est nécessaire dans le sens où l'expert ne doit pas se positionner comme un porte-parole de la Commission mais s'exprimer en son nom personnel.

Claude MAGNIN demande si les décisions finales de l'ANSM sont rendues publiques sur son site.

Carole LE SAULNIER répond que les décisions les plus importantes sont suivies d'un communiqué de presse ou sont publiées sur le site internet de l'Agence. D'autres décisions sont simplement publiées au JO. Elle invite les membres de la Commission à contacter l'ANSM, qui peut les informer de la prise de décision.

David MORELLE indique que de nombreux dossiers qui passent en Commission sont relayés par les médias et méritent une communication de l'Agence.

Fabrice OLIVET estime que dans la mesure où les comptes rendus sont publiés, certains experts peuvent être interrogés sur la position qu'ils ont pu adopter en séance et qui n'est pas forcément en accord avec la décision finale. La publication des comptes rendus rend leur liberté de parole absolue.

Carole LE SAULNIER confirme que les opinions minoritaires sont consignées dans le compte rendu et qu'il n'est pas question de ne pas permettre aux experts de s'exprimer.

Michel MALLARET invite la Commission à adopter les modifications proposées dans le règlement intérieur et ne note aucune opposition au vote à main levée.

*La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité son règlement intérieur.*

*Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.*

### 3. Annonce des conflits d'intérêts (Information)

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission des stupéfiants et psychotropes du 19 septembre 2013.

### 4. Dossiers thématiques

#### 4.1 Evaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du code de la santé publique et leurs conséquences pour la santé publique

#### Conditions de prescription et de délivrance et Plan de Gestion des Risques du Sativex, solution pour pulvérisation buccale (Avis)

Nathalie RICHARD rappelle qu'en France, le cannabis et sa résine sont inscrits sur la liste des substances classées comme stupéfiants. Le décret 2013-473 a modifié en juin 2013 l'article du code de la santé publique qui interdisait toutes les opérations portant sur le cannabis. Ce décret permet maintenant l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques mais à la seule condition qu'il soit contenu dans une spécialité disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). La modification de ce texte a permis en France le dépôt auprès de l'ANSM de la demande d'AMM de Sativex (juillet 2013). Auparavant, seule l'utilisation du tétrahydrocannabinol (THC) était autorisée en France à des fins thérapeutiques.

Actuellement, la seule indication revendiquée pour Sativex dans le cadre de la demande d'AMM est « *d'améliorer les symptômes des patients adultes atteints de spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) qui n'ont pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui un essai initial du traitement a démontré une amélioration cliniquement significative des symptômes liés à la spasticité* ». La posologie moyenne est de 8 pulvérisations/jour avec une posologie maximale de 12 pulvérisations/jour. Le traitement est réévalué après quatre semaines.

Sativex est commercialisé dans d'autres pays. Sa première AMM lui a été accordée en 2005 au Canada, avec des indications un peu plus larges. En Europe, dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle, les demandes d'AMM ont été effectuées en plusieurs vagues. L'AMM a été octroyée au Royaume-Uni et en Espagne (2010), en Autriche, République Tchèque, Allemagne, Danemark, Italie et Suède (2011) et en Belgique, Finlande, Irlande, Islande, Luxembourg, Pays Bas, Norvège, Pologne, Portugal et Slovaquie (2012) dans lesquels Sativex n'est pas encore commercialisé. En 2013, GW Pharma Limited a déposé une demande d'AMM en France via une procédure européenne en repeat-use qui correspond à une quatrième vague de reconnaissance mutuelle. Ce dossier a été examiné au sein de l'ANSM dans ses différents volets (qualité pharmaceutique, efficacité, sécurité...). L'Agence a posé des questions à la firme qui lui a apporté un certain nombre de réponses. La procédure s'achèvera le 15 octobre 2013.

La Commission est interrogée aujourd'hui pour rendre un avis sur les conditions de prescription et de délivrance et les conditions d'accès au Sativex en France.

L'évaluateur de l'ANSM présente les principales données pharmaceutiques du produit. Sativex se présente sous la forme d'une solution pour pulvérisation buccale contenant deux extraits mous de la plante *cannabis sativa*, le tétrahydrocannabinol (THC) (27 mg/ml) et le cannabidiol (CBD) (25 mg/ml). Le produit pourra être commercialisé sous deux présentations de flacon : un flacon de 48 pulvérisations (5,5 ml) et un flacon de 90 pulvérisations (10 ml), chaque pulvérisation contenant 100 µl de solution. Au titre des excipients utilisés on peut citer les solvants propylène glycol et éthanol anhydre. L'huile essentielle de menthe poivrée est utilisée comme arôme. Les flacons utilisés sont en verre brun de type I et sont équipés d'une pompe doseuse.

Nathalie RICHARD précise que la France a posé un certain nombre de questions au laboratoire sur le conditionnement, en le souhaitant notamment à l'épreuve des enfants. Actuellement, la pompe doseuse et le flacon ne sont pas « child proof », mais l'embout est serti sur le flacon de verre ce qui limite fortement la possibilité d'ouverture facile.

L'évaluateur de l'ANSM présente les données cliniques d'efficacité. La première étude, GWMS0001 est considérée comme exploratoire car seuls 39 patients sur les 160 inclus, étaient atteints d'une sclérose en plaque avec spasticité. Elle est négative pour le score « composite » et pour la spasticité (non statistiquement significatif). Les études GWMS0106 et GWCL0403 sont considérées comme pivots dans une première demande formulée en 2006 et qui n'a pas abouti : pour l'étude GWCL0403, les critères d'efficacité présentent une différence non significative par rapport au placebo. L'étude GWMS0106 est

considérée comme positive, avec une diminution de 1,11 point contre 0,59 point dans le groupe Placebo. L'efficacité du produit est basée sur la dernière étude GWSP0604 : dans une première phase A, tous les patients inclus ont reçu le médicament à dose progressive jusqu'à la dose efficace après 4 semaines. Les patients présentant une amélioration de 20 % étaient inclus dans la phase B avec une randomisation Sativex versus Placebo. Au bout de 8 semaines, les patients qualifiés de répondeurs ont présenté une amélioration de 30 %. Cette étude a montré une efficacité sur la spasticité, avec 74 % des patients répondeurs dans le groupe Sativex versus 51 % de patients dans le groupe Placebo.

Plusieurs études d'efficacité à long terme ont été réalisées. Les études GWMS001EXT et GWEXT0102 n'ont démontré un maintien d'efficacité que de manière indirecte. L'étude GWSP0702 montre un maintien d'efficacité comparé au placebo et une impression globale d'amélioration par les patients et les soignants.

Les données de sécurité d'emploi impliquent 1 500 patients atteints de SEP dans des essais cliniques contre placebo et des études ouvertes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des quatre premières semaines d'exposition sont des étourdissements et de la fatigue. Des modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ont été observées après l'administration de la dose initiale. On peut également citer des symptômes psychiatriques transitoires et d'intensité légère à modérée (anxiété, illusions, modifications de l'humeur et idées paranoïaques), une désorientation ou confusion, des picotements au niveau du site d'application, douleur et gêne buccales, dysgueusie, ulcération buccale et glossodynie.

Compte tenu des données d'efficacité et de sécurité, le rapport bénéfice/risque est positif pour la population définie dans l'indication. Le produit étant actuellement en procédure européenne, un plan de gestion des risques a été établi et implique un suivi de pharmacovigilance traditionnel, un PSUR (rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance) semestriel, la mise en place d'un registre de données pour les patients traités et une étude en double aveugle à long terme des effets de Sativex sur les fonctions cognitives.

Les derniers PSUR disponibles sont le n°15 qui a pris fin en octobre 2012 et le n°16 terminé en avril 2013 qui est en cours d'évaluation. Un registre a été mis en place avec les patients traités au Royaume-Uni et inclura prochainement les patients d'Allemagne, de Belgique et d'Australie. Mis à part les effets indésirables détaillés dans les RCP (Résumé des caractéristiques du produit), il ne montre pas de risque d'abus ou de détournement.

L'évaluateur de l'ANSM aborde les risques potentiels liés à l'utilisation de Sativex. Le principal risque est une utilisation hors AMM, dans la mesure où Sativex dispose d'une AMM plus large au Canada qu'en Europe qui inclut également une utilisation dans les douleurs liées à la SEP et les douleurs neuropathiques. Dans la littérature, il a été décrit dans la prise en charge des douleurs cancéreuses, les nausées et vomissements post-chimiothérapie et l'anorexie dans le Sida.

Nathalie RICHARD précise que l'ANSM délivre des ATU (autorisation temporaire d'utilisation) pour le Marinol (dronabinol) dans lesquelles les indications sont plus larges et se rapprochent des indications de Sativex au Canada.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le risque d'abus d'utilisation de Sativex par les patients a été évalué par le laboratoire chez des patients habitués à utiliser du cannabis à des fins récréatives. Le potentiel d'abus bien que faible est réel. D'autre part, les flacons ne sont pas équipés de bloqueur de dose et certaines boîtes proposées par le laboratoire peuvent contenir jusqu'à 12 flacons. Au maximum, un flacon de 10 ml correspond à 11 jours de traitement.

Le troisième risque potentiel est un risque d'intoxication accidentelle chez l'enfant. Le système de sertissage du flacon évite que les enfants puissent l'ouvrir et en boire le contenu mais ils peuvent néanmoins pulvériser des doses. Le laboratoire, interrogé par l'ANSM, affirme que le risque n'est pas mortel et que la dose de THC restait inférieure aux doses évaluées chez l'animal.

Enfin, le risque de détournement à des fins récréatives paraît faible. Le pic plasmatique et le temps d'apparition du pic plasmatique du cannabis fumé sont, respectivement, plus élevée et plus court que ceux de Sativex.

Sur les sept années notifiées, aucun cas d'intoxication pédiatrique, d'abus ou de détournement n'a été rapportés.

Ces risques potentiels nécessitent néanmoins plusieurs mesures de minimisation des risques :

- L'ouverture d'un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance dès la commercialisation de Sativex,
- La demande de l'agence visant à inclure des patients français dans le registre européen a été refusée par le laboratoire qui considère que la population des patients français est similaire à celle

des patients allemands et anglais déjà inclus dans le registre. L'ANSM réitérera sa demande, considérant que les modalités d'accès et la prise en charge différeront en France et qu'il est important que les patients français soient inclus dans cette surveillance.

- Des conditions d'accès restreintes en plus de l'ordonnance sécurisée et de la prescription limitée à 28 jours,
- Une information des professionnels de santé et éventuellement des patients (fiche patient remise lors de la prescription de Sativex).

Les questions posées aujourd'hui à la Commission sont les suivantes :

- Etes-vous favorables à une prescription initiale :
  - ❖ Hospitalière ?
  - ❖ Réservée aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation ?
  - ❖ Annuelle ?
  - ❖ Semestrielle ?
- Etes-vous favorables à un renouvellement non restreint en ville (tout médecin) ?
- Etes-vous favorables à ne pas restreindre davantage la durée de prescription et de délivrance de 28 jours ?

Michel MALLARET propose, avant de répondre à ces questions, de discuter des risques potentiels et des points de vue des uns et des autres sur la spécialité. Il relève dans le dossier une insuffisance d'information sur les interactions.

Nathalie RICHARD explique que l'ANSM a évalué en interne la problématique des interactions et a interrogé le laboratoire à ce sujet, en envisageant d'éventuelles modifications de l'AMM.

Joëlle MICALLEF s'interroge sur les effets de Sativex sur la vigilance dans le cadre de la conduite automobile.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que les effets sur la conduite automobile figurent bien parmi les items recueillis dans le registre des effets indésirables. Il est précisé dans la rubrique 4.7 du RCP que Sativex peut provoquer des vertiges et des étourdissements ou une somnolence pouvant affecter la conduite automobile. Il est précisé que si ces effets indésirables sont observés, le patient ne doit pas conduire ni utiliser des machines.

Florent PERIN-DUREAU estime que la conduite automobile en elle-même est complexe pour cette population concernée par l'utilisation de Sativex, du fait de leur pathologie et des autres traitements médicamenteux.

Michel MALLARET considère que la question même de l'aptitude à la conduite automobile devrait être posée aux médecins spécialistes de la Sécurité Routière du groupe de travail « médicament et conduite d'engins ». Ce groupe devra se prononcer sur le sujet et pourrait aboutir à un classement de niveau 3, compte tenu du taux de THC impliqué.

Nathalie RICHARD précise que le groupe de travail n'existe plus à l'agence mais confirme néanmoins que le niveau d'aptitude sera examiné attentivement.

Claude MAGNIN demande quels sont les liens de parenté de Sativex avec le baclofène et si une potentialisation des effets antispastiques liée à leur association a été rapportée chez des patients souffrant de troubles neurologiques.

Michel MALLARET précise que, le baclofène est un agoniste GABA-B qui n'a aucun effet sur les récepteurs cannabinoïdes. Il n'est pas exclu que certains patients associent les deux produits, ce qui éventuellement pourrait poser problème par accumulation des effets indésirables cognitifs. On peut envisager également des effets additifs voire synergiques sur la spasticité.

Jean-Michel DELILE demande si l'on sait pour quelle raison la firme a demandé une AMM avec cette seule indication.

L'évaluateur de l'ANSM ne sait pas sur quelles données le laboratoire a reçu son AMM au Canada dans les différentes indications. Toutefois, il n'existe à ce jour pas d'essai clinique dans d'autres pathologies que la SEP.

Mireille BECCHIO demande si les risques suicidaires ou de psychose, signalés dans les effets secondaires à long terme, peuvent apparaître dès les quatre premières semaines.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que des hallucinations ou une paranoïa, expliquées par l'agonisme du THC sur le récepteur CB1, peuvent apparaître transitoirement en début de traitement par Sativex, et disparaître spontanément. Dans le RCP, Sativex est contre indiqué chez des patients ayant des antécédents familiaux ou personnels de psychose ou de troubles psychiatriques.

Michel MALLARET ajoute que certains patients arrêtent leur traitement lorsqu'ils ressentent ces symptômes transitoires, ce qui peut expliquer certains résultats décevants des études. Faut de registre, il demande ce que prévoient les autorités pour contrôler le risque d'utilisation hors AMM et s'il existe des moyens de suivi.

Nathalie RICHARD précise qu'un plan renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance sera mis en place, ainsi qu'un suivi des chiffres de ventes et des conditions d'accès et de prescription. Ces suivis pourront être effectués via les données de l'Assurance Maladie et les centres de pharmacovigilance et d'addictovigilance. La population cible pour Sativex en France sera restreinte (environ 1 000 patients dans le cadre de cette indication) ce qui pourrait permettre aux Centres d'addictovigilance et de pharmacovigilance de réaliser un suivi plus rapproché de ces patients. Les utilisations hors AMM seront cadrées par les conditions de prescription et de délivrance restreintes. Il est notamment proposé une prescription restreinte aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation. L'ANSM œuvrera fortement pour intégrer la France dans le registre européen. Un registre spécifique des patients français peut également être envisagé.

Florent PERIN-DUREAU indique que la Direction de la Stratégie, qui est en relation avec l'Assurance Maladie et a accès au SNIIRAM, peut s'assurer que les patients bénéficiant de Sativex sont bien inscrits dans une ALD (Affection de Longue Durée) correspondant à la SEP.

Joëlle MICALLEF suggère de comparer les données de vente et les données de remboursement.

Nathalie RICHARD confirme que cet indicateur avait été utilisé pour un médicament coûteux, ce qui avait permis de montrer 60 % d'écarts entre le nombre de médicaments vendus et le nombre de médicaments remboursés.

Marie BONNET demande, dans l'hypothèse où le traitement serait initié en neurologie hospitalière et pourrait être renouvelé en médecine de ville, quelle serait la place du psychiatre ou du neuropsychologue dans le circuit du patient.

Michel MALLARET estime que ces spécialistes pourront intervenir en complément des prescripteurs, dans le suivi des effets indésirables, voire dans l'étude sur les troubles cognitifs à long terme ou la contre-indication en cas de psychose préexistante.

Luc DE HARO considère que même si le risque d'intoxication pédiatrique est faible Une publication du CEIP (Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) et du CAP (Centre Antipoison) de Marseille a montré que plus l'enfant est jeune, plus l'intoxication est grave. Ces intoxications ne sont pas négligeables.

Nathalie RICHARD confirme que l'ANSM s'est saisie de cette question, d'autant plus que Sativex avant ouverture doit être conservé au frais (maximum 2 ans) et peut être conservé à température ambiante pendant 28 jours après ouverture. Le risque est que l'enfant trouve dans l'enceinte réfrigérée un flacon non ouvert. Il sera nécessaire de mettre en place une communication vers les parents pour limiter ce risque.

Michel MALLARET note qu'une boîte peut contenir 12 flacons et demande quelle est la quantité maximale que peut obtenir une personne sur 28 jours, en fonction de sa pathologie et si ces quantités peuvent être limitées.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'un flacon de 5,5 ml représente un traitement de 4 à 6 jours et un flacon de 10 ml 7 à 11 jours. L'ANSM n'a pas le pouvoir d'empêcher le laboratoire de produire des boîtes de 12 flacons mais peut demander à la HAS (Haute Autorité de Santé) que les conditionnements excédant un mois de traitement ne soient pas remboursés.

Nathalie RICHARD ajoute que la non-commercialisation en France de la boîte de 12 flacons peut être envisagée avec le laboratoire.

Michel MALLARET demande si la durée de délivrance peut être raccourcie. Ce qui peut néanmoins gêner les patients. L'objectif est de limiter le nombre de flacons accessibles pour un mois. Une surveillance des pratiques pourrait également être effectuée.

Vivien VEYRAT note que si le pharmacien est tenu de délivrer 28 jours de traitement, il devra commander une boîte de 10 flacons, la déconditionner et n'en délivrer que quelques-uns à chaque fois. Par ailleurs, des difficultés sont à craindre compte tenu des conditions de conservation en enceinte réfrigérée. L'évaluateur de l'ANSM précise que certaines boîtes ne contiennent que 1 à 6 flacons.

Michel MALLARET demande quelle est la durée de conservation du produit s'il n'est pas réfrigéré.

Nathalie RICHARD indique que la seule solution est de disposer d'une enceinte réfrigérée sécurisée dédiée à ce seul médicament.

Luc DE HARO précise, concernant les risques d'intoxication chez l'enfant, qu'il n'existe pas de réseau de toxicovigilance au Canada en dehors du Québec et qu'il est de ce fait difficile de savoir s'il y en a eu depuis la commercialisation de Sativex dans ce pays.

Nathalie RICHARD répond que les données PSUR du Royaume-Uni et d'Allemagne sont également disponibles. Le PSUR allemand n'a pas fait ressortir d'éléments particuliers, même si le recul est faible. Les PSUR relatifs au Sativex sont semestriels. Elle confirme à Michel MALLARET qu'une information sur la prévention de l'intoxication accidentelle chez l'enfant doit être ajoutée au plan de minimisation des risques.

Mireille BECCHIO demande s'il est possible d'insister auprès du laboratoire afin qu'il mette en place un conditionnement sécurisé vis-à-vis des enfants.

Florent PERIN-DUREAU précise que les pouvoirs règlementaires de l'agence vis-à-vis des conditionnements des médicaments sont assez limités.

Michel MALLARET invite à présent la Commission à s'exprimer sur les risques d'abus par les patients.

Jean-Michel DELILE a noté quelques cas d'abus, uniquement repérés chez des personnes usagères de cannabis à titre récréatif. Doit-on en déduire qu'aucun cas d'abus n'a été relevé chez des personnes qui n'étaient pas usagères de cannabis à titre récréatif ?

L'évaluateur de l'ANSM explique que l'étude réalisée par le laboratoire répond aux critères de la FDA (Food and Drug Administration) selon lesquels le potentiel abus et dépendance d'une molécule est évalué chez des sujets présentant des antécédents d'usage de substances psychoactives, ce qui permet de s'assurer qu'ils reconnaissent bien les effets. Sur les sept années de commercialisation, seuls deux cas d'abus anecdotiques ont été rapportés.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que dans le registre des patients anglais allant de juin 2010 à avril 2012, un seul cas d'abus a été rapporté, sans effets indésirables.

Michel MALLARET aborde à présent le risque de détournement à des fins récréatives. On peut toutefois redouter des cas d'abus par des usagers. Les centres d'addictovigilance, les CEIP devront identifier les possibles cas de détournement.

Fabrice OLIVET souligne la complexité de ce dossier, liée notamment aux représentations véhiculées par le mot « cannabis ». Elles jouent à la fois sur un potentiel excès de précaution par rapport aux effets indésirables et du point de vu des patients elles vont attirer l'attention des personnes qui sont consommateurs de cannabis. L'étroitesse de l'indication protège d'un accès public large et vise des personnes en situation de souffrance. Pour réduire les risques de détournement, comment traduire dans les notices d'utilisation le peu d'intérêt de ce produit pour un usage récréatif ? Dans les cas d'usage récréatif dont il a connaissance avec Sativex, il s'agit fréquemment de personnes qui cherchent à essayer et sont déçus par le peu d'effet. Il est finalement plus simple pour eux d'accéder au marché du cannabis.

Michel MALLARET considère que dans la surveillance du risque d'utilisation hors AMM, il sera nécessaire de préciser aux médecins que Sativex ne sert à traiter ni une dépendance au cannabis dans le cadre d'un sevrage progressif ni d'une substitution. Les médecins, confrontés à de grosses consommations de cannabis avec des dépendances fortes et des conséquences neuropsychologiques non négligeables, ne doivent pas prescrire Sativex dans ce cas. Ce problème devra également être évoqué dans la communication.

Jean-Michel DELILE confirme que les prescriptions pour l'aide au sevrage sont un des usages hors AMM au Québec, alors que quelques études ont montré que Sativex n'était pas efficace dans ce cas.

Mireille BECCHIO demande s'il ne serait pas envisageable d'accorder une ATU au Sativex pour les douleurs cancéreuses, dans la mesure où le Marinol utilisé dans cette indication est moins dosé.

Nathalie RICHARD précise que réglementairement, un médicament qui bénéficie d'une AMM ne peut bénéficier d'une ATU.

Florent PERIN-DUREAU ajoute que cette discussion a également lieu au sein de la Commission initiale. On peut constater que l'usage hors AMM de certains médicaments, présents sur le marché depuis plusieurs dizaines d'années, peut être pertinent. Dans ce cas, l'Agence peut accorder des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) dans l'objectif d'inciter le fabricant à demander une extension d'indication. Par contre, on ne peut que se limiter à l'AMM pour un médicament dont la demande est faite en 2013. Ces indications hors AMM qui peuvent être intéressantes donnent l'occasion de développer des essais cliniques.

Michel MALLARET propose à présent de discuter des questions relatives aux conditions de prescription et de délivrance.

Michel MALLARET estime que la limitation de prescription initiale aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation paraît logique du fait de la pathologie et du suivi habituel des patients.

Claude MAGNIN approuve le fait que la primo-prescription soit spécialisée mais ne souhaite pas qu'il y ait de distinction entre les médecins hospitaliers et de ville.

Fabrice OLIVET rappelle que plus le nombre de prescripteurs est étroit, plus le syndrome « fantasmagorique » du cannabis risque de renforcer chez les prescripteurs la réticence à prescrire Sativex, au détriment des patients.

Michel MALLARET souhaite que cette réticence à prescrire ne survienne pas, d'autant plus que ces patients sont en échec avec d'autres médicaments. La possibilité de leur proposer cette thérapeutique devrait intéresser les médecins.

Claude MAGNIN souligne le fait que l'irruption des patients dans la demande de traitement caractérise ces dernières années. Le millier de patients en impasse thérapeutique fera probablement pression sur les prescripteurs réticents.

Jean-Michel DELILE doute que les patients souffrant de troubles spastiques et de douleurs associées soient confrontés à de telles réticences des médecins. Dans ce type de trouble, les prises de contact avec les médecins sont récurrentes. La restriction de la prescription proposée ne devrait pas poser de problème en termes de prise de contact avec les spécialistes.

Michel MALLARET propose de discuter de la question concernant une prescription initiale en ville ou à l'hôpital et rappelle que les médecins de médecine physique et réadaptation sont rares en milieu libéral.

Mireille BECCHIO précise qu'en province, les rares neurologues ont fréquemment un pied à l'hôpital.

Florent PERIN-DUREAU assure que cette question a fait débat au sein de l'Agence. Plus les détournements sont forts, plus l'Agence doit ensuite restreindre leur utilisation, ce qui dessert les patients à qui ils sont utiles. Il est donc préférable de cibler l'accès aux médicaments le plus en amont possible plutôt que de réagir à une problématique en créant des contraintes aux patients qui en ont besoin. Les patients concernés ont tous des SEP évoluées et sont déjà intégrés dans un circuit complexe entre le neurologue et le médecin de médecine physique et passent fréquemment par le circuit hospitalier. Il apparaît donc sensé de se baser sur une primo-prescription hospitalière, avec ensuite un renouvellement libre. Ces patients ont, une ou plusieurs fois par an, des séjours à l'hôpital, à l'occasion desquels un point est fait par le collectif médical. Le reste du temps, il apparaît moins contraignant pour le patient de se rendre mensuellement chez son médecin traitant, dans la mesure où la prescription est limitée à 28 jours. Compte tenu de la population concernée, ces restrictions n'ont pas paru être une contrainte supplémentaire pour ces patients et leurs prescripteurs. La durée de prescription pourra être élargie d'ici deux ou trois ans si aucun problème n'est signalé.

Ahmed SALMI demande si l'Agence a envisagé une délivrance uniquement en milieu hospitalier, ce qui éviterait le problème de stockage mentionné précédemment.

Michel MALLARET estime que cette solution restreindrait également de façon importante l'accessibilité des patients au produit.

Nathalie RICHARD confirme que la question s'est posée. On ne peut pas obliger les patients, dont certains ont des problèmes de mobilité, à venir régulièrement à l'hôpital simplement pour obtenir leurs traitements. L'objectif est également de ne pas avoir de stock de médicaments trop important chez les patients.

Vivien VEYRAT estime que la problématique de contrainte de conservation reste entière. Pour une délivrance de médicaments du matin pour l'après-midi, le pharmacien ne pourra pas respecter stricto sensu le code de la santé publique sur les conditions de conservation du médicament.

Michel MALLARET pense que si le grossiste livre Sativex deux heures avant la délivrance, le pharmacien peut le stocker dans son casier de stupéfiants.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que la même problématique a été soulevée avec un autre médicament stupéfiant et s'est résolue avec des enceintes réfrigérées fermant à clé. Dans le cadre des bonnes pratiques relatives à la chaîne du froid, le pharmacien a l'obligation d'enregistrer les températures. De nouvelles générations d'enceintes réfrigérées avec enregistrement de température et qui ferment à clé existent.

Ahmed SALMI assure que ce stockage représentera une énorme contrainte sur le terrain et amènera un blocage de la part des pharmaciens d'officine. Les autres spécialités de stupéfiants ne doivent pas être mélangées avec les produits du froid.

Florent PERIN-DUREAU s'engage à apporter une réponse pragmatique à cette problématique lors de la prochaine Commission.

Michel MALLARET confirme qu'il serait regrettable de devoir se limiter à une délivrance hospitalière pour ce seul argument de stockage.

Bruno MERGABANE suggère que le pharmacien stocke Sativex dans une petite boîte fermant à clef et la place dans son enceinte réfrigérée qui elle n'est pas fermée à clef.

Nathalie RICHARD salue cette excellente idée.

Marie BONNET défend la solution d'une délivrance hospitalière pour l'initiation de la prescription et soulève la question de la multidisciplinarité et du suivi des effets indésirables.

Michel MALLARET entend cet argument, tout en rappelant que les médecins libéraux se doivent de déclarer les effets indésirables et de participer aux études.

Michel MALLARET introduit la question suivante et considère que la prescription semestrielle est préférable car elle permet d'arrêter le médicament plus rapidement s'il est inefficace. L'inconvénient est de forcer le patient à revenir voir son médecin plus régulièrement, mais cette maladie difficile oblige le patient à rencontrer fréquemment le prescripteur.

Claude MAGNIN estime que d'un point de vue pratique, un patient atteint d'une SEP voit son neurologue au minimum une fois par an. La raison plaide en faveur d'une prescription renouvelable tous les six mois, car il s'agit du rythme normal d'un suivi neurologique dans une SEP avancée.

Michel MALLARET demande aux membres s'ils ont des commentaires sur la question portant sur un renouvellement non restreint en ville. Il est lui-même favorable au renouvellement par tout médecin.

Mireille BECCHIO le rejoint, dans la mesure où le médecin de ville est en première ligne, qu'il peut identifier les effets secondaires et suit également les familles. Cette proposition facilitera la vie des patients.

Michel MALLARET demande aux membres s'ils souhaitent une diminution de la durée de prescription et de délivrance de 28 jours

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'une prescription a généralement une durée maximale de 12 mois. La Commission s'oriente vers une prescription initiale réservée à un type de spécialiste, qui peut être faite dans la limite de 12 mois, 6 mois, 3 mois si la Commission juge que le patient doit revoir le spécialiste dans cet intervalle. Pendant cet intervalle, dans la mesure où il s'agit d'un stupéfiant avec une prescription de 28 jours obligatoires, le médecin de ville pourra effectuer les renouvellements.

La Commission des stupéfiants et psychotropes, après en avoir délibéré, rend les avis suivants sur les conditions de prescription et de délivrance de Sativex, solution pour pulvérisation buccale :

- avis favorable (12 voix pour, 1 abstention) à une prescription initiale réservée aux neurologues et aux médecins spécialistes en médecine physique et de réadaptation ;

*Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MEGARBANE Brunot, MICALLEF Joëlle, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.*

*Abstention : OLIVET Fabrice.*

- avis favorable (10 voix pour, 3 voix contre) à une prescription initiale à l'hôpital et en ville ;

*Pour : AUTHIER Nicolas, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MEGARBANE Brunot, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien.*

*Contre : BECCHIO Mireille, BONNET Marie, VICTORRI VIGNEAU Caroline.*

- avis favorable (11 voix pour, 2 voix contre) à une prescription initiale semestrielle ;

*Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.*

*Contre : DE HARO Luc, MEGARBANE Brunot.*

- avis favorable (13 voix pour) à un renouvellement non restreint en ville (tout médecin) ;

*Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MEGARBANE Brunot, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.*

- avis favorable (13 voix pour) à ne pas restreindre davantage la durée de prescription et de délivrance de 28 jours.

*Pour : AUTHIER Nicolas, BECCHIO Mireille, BONNET Marie, DE HARO Luc, DELILE Jean-Michel, MAGNIN Claude, MALLARET Michel, MEGARBANE Brunot, MICALLEF Joëlle, OLIVET Fabrice, SALMI Ahmed, VEYRAT Vivien, VICTORRI VIGNEAU Caroline.*

## **Bilan à 5 ans du suivi d'addictovigilance et de toxicovigilance de la méthadone et perspectives de modification des CPD (Information)**

Nathalie RICHARD explique que ce bilan est proposé aujourd'hui dans le cadre de la prochaine publication des résultats de l'étude Méthaville, mise en place par l'ANRS en 2008 et dont l'objectif était de mesurer l'impact de la primo-prescription de méthadone en médecine de ville sur les pratiques à risque de transmission de l'Hépatite C. L'ANSM envisage par ailleurs de réévaluer la durée maximale de prescription de méthadone, actuellement fixée à 14 jours. Lors d'une prochaine réunion, des éléments plus précis seront soumis pour avis à la Commission.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la méthadone sirop est commercialisée depuis 2005 en traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La méthadone gélule a été commercialisée en 2007 en relais de la forme sirop chez des patients traités depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives. En 2008, un suivi national de toxicovigilance et d'addictovigilance a été mis en place pour les deux formes, avec un bilan annuel. Ce suivi est réalisé par le centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) et le CEIP de Marseille.

Lors de ce suivi, plusieurs risques ont été identifiés, notamment des intoxications pédiatriques, des décès, des tentatives de « sniff » de la forme gélule, des injections à partir de la gélule et du sirop, des prises occasionnelles et des prises par des sujets naïfs. Ce bilan s'inscrit dans la volonté des prescripteurs et des patients d'avoir un accès à la méthadone plus facile.

Sur 5 ans, 71 cas d'intoxication pédiatrique ont été notifiés : 25 avec la méthadone gélule, 46 avec la méthadone sirop avec un âge médian pour les deux formes de 2 ans. La dose médiane ingérée est estimée à 30 mg pour la forme gélule et 15 mg pour la forme sirop. Parmi ces intoxications pédiatriques, 5 concernent une méthadone provenant de Belgique, dont les dosages sont différents des dosages français. La majorité des intoxications sont de gravité de niveau 1 ou 2 (nulle à minime), quelques-unes sont de niveau 3 à 5 (modérée à mortelle). C'est la grande réactivité des parents qui a permis de limiter la gravité des intoxications. Les services d'urgences sont le principal lieu de prise en charge. La description des circonstances des intoxications montre que 23 gélules ont été ingérées alors qu'elles étaient en dehors de leur blister, sachant que ces blisters sont sécurisés et n'ont pas été ouverts par les enfants. Pour la forme sirop, 23 flacons étaient déjà ouverts et 12 flacons ont été ouverts par les enfants.

Plusieurs mesures pour diminuer le risque d'intoxication pédiatrique ont été prises au cours des précédents bilans, en supplément du bouchon « child-proof » et du blister sécurisé : l'ajout d'informations et de recommandations sur le risque d'intoxications pédiatriques dans le RCP notice et étiquetage pour les deux formes (2011), une lettre d'information aux professionnels de santé (2011), une lettre remise au patient lors de la prescription (2011), une demande auprès du laboratoire de sécuriser davantage le flacon (2013) à laquelle il a proposé une augmentation du couple de serrage (en cours d'examen par l'ANSM) et une autorisation exceptionnelle d'utiliser des affiches d'information dans les lieux de primo-prescription (2013).

L'enquête DRAMES coordonnée par le CEIP de Grenoble a montré que le nombre de décès directement liés à la méthadone augmente au fil des années, passant de 64 sur 217 en 2008 à 68 sur 260 en 2009, 88 sur 247 en 2010 et 121 sur 280 en 2011. Pour plusieurs décès, soit la méthadone était la seule substance psychoactive associée soit il s'agissait de sujets naïfs. Les données préliminaires sur 2012 montrent que sur 51 fiches rapportées, 25 sont liées à la méthadone.

Le suivi d'addictovigilance rapporte via le réseau d'addictovigilance et le laboratoire 79 cas d'abus et de détournement pour la forme gélule, 122 cas pour la forme sirop et 97 cas non précisés sur les 5 années. Il s'agit en majorité d'hommes avec une obtention illégale de méthadone. Les voies d'administrations détournées sont la voie IV (notamment pour la forme sirop), le sniff, la voie orale (sous forme de parachute), la voie orale par dilution dans un verre et l'inhalation pour la forme gélule. La méthadone a été associée à d'autres substances psychoactives dans 27 cas pour la forme gélule, 67 cas pour le sirop et 56 cas pour une forme non précisée. Plusieurs décès non inclus dans DRAMES sont également rapportés. Lors de la dernière année de suivi, sur 121 notifications, au moins 39 rapportent une prise occasionnelle de méthadone ou par un sujet naïf.

Ce bilan à 5 ans conclut à :

- une persistance des intoxications pédiatriques avec toutefois une bonne réactivité des parents permettant de diminuer la gravité des intoxications,
- l'augmentation du nombre de décès impliquant la méthadone à mettre en parallèle avec la diminution du nombre de décès impliquant l'héroïne,
- l'augmentation du nombre de notifications de mésusages, en particulier liés à l'obtention illégale, au sniff de la gélule, à la prise occasionnelle et à la prise par des sujets naïfs.

Le suivi d'addictovigilance et de toxicovigilance est maintenu et de nouvelles mesures sont prises en 2013, notamment l'affichage dans les lieux de primo-prescription et un bouchon sécurisé child-proof plus performant.

Nathalie RICHARD rappelle qu'actuellement, le médicament est soumis à une primo-prescription en Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) avec un renouvellement possible par tout médecin. Cet accès limité empêche un certain nombre de patients d'avoir accès à la méthadone dans de bonnes conditions, avec le risque qu'ils se tournent vers le marché noir ou d'autres solutions pour acquérir le traitement. La première perspective de modification des conditions de prescription et de délivrance est une primo-prescription possible par certains médecins généralistes. Les médecins généralistes qui ont participé à l'étude Méthaville ont bénéficié d'une formation particulière. Et même il est difficile d'envisager de restreindre la prescription à certains types de médecins généralistes, il demeure indispensable que les médecins généralistes qui pourraient primo prescrire la méthadone ne puissent le faire que sous certaines conditions (formation par exemple). Le groupe TSO (traitement de substitution aux opiacés) de la DGS mène actuellement une réflexion sur cette problématique avec les syndicats de médecins, de pharmaciens. La deuxième perspective est un allongement de la durée de prescription de la méthadone qui est aujourd'hui limitée à 14 jours.

Michel MALLARET ouvre la discussion et note que cette spécialité n'a pour le moment pas induit un trop grand nombre de détournements par injection, mais pose le problème des intoxications pédiatriques, des intoxications parfois mortelles et de cas de dépendance primaire et de mésusage chez des sujets naïfs. La méthadone et la buprénorphine ont permis d'obtenir une importante diminution de la consommation d'héroïne et des décès associés et réduisent la contamination par le VIH.

Claude MAGNIN précise tout d'abord être totalement favorable au décompte des effets indésirables de la méthadone et pour la sécurité du patient, mais rappelle que l'on peut interpréter différemment les chiffres en faisant varier le nombre de notificateurs, de personnes recevant les notifications, la population concernée... Il suggère d'examiner s'il existe une corrélation claire entre le nombre de patients traités par méthadone et l'augmentation des décès liés à la méthadone. Par ailleurs, il ne ressort pas de différence significative entre la forme sirop et la forme gélule en termes de risques. Dans ce cas, pourquoi la forme gélule ne pourrait-elle pas être envisagée dans le cadre de la primo-prescription ?

Michel MALLARET confirme que plus le nombre de patients traités est important, plus le nombre de décès liés à l'héroïne diminue. L'augmentation du nombre de décès liés à la méthadone peut être en partie liée à l'augmentation du nombre d'usagers de méthadone. Toutefois, il apparaît que le nombre de décès par milliers de patients exposés à la méthadone est quatre à cinq fois plus important que celui de patients exposés à la buprénorphine. Cela n'occulte pas les problèmes d'injections et le risque de contamination VIH ou VHC associés à la buprénorphine, mais ce phénomène est à prendre en compte et justifie une plus grande prudence avec la méthadone.

Nathalie RICHARD estime que le nombre de cas DRAMES en valeur absolue est relativement constant depuis 2008. C'est la proportion de décès par méthadone qui augmente.

Michel MALLARET invite à faire preuve de prudence dans la communication lorsque les chiffres sur le nombre de décès par méthadone sont présentés en mentionnant en parallèle le nombre de décès par héroïne « évités ».

Claude MAGNIN précise que son interrogation ne visait pas à minimiser le phénomène.

Michel MALLARET explique que la forme gélule est prescrite après une année de stabilisation, au bout de laquelle les abus devraient être moins importants et autoriseraient un suivi moins serré des patients globalement plus stabilisés. Il considère que la prescription gélule ne doit être proposée qu'aux patients stabilisés, mais que la durée de prescription pourrait être élargie. Enfin, plus de 50 000 patients ont déjà une prescription de méthadone donc la primo-prescription est déjà faite et le potentiel de patient héroïnomanes n'est pas suffisamment important pour justifier l'élargissement de la primo-prescription de méthadone.

Fabrice OLIVET estime que la forte augmentation de l'utilisation de méthadone au cours des cinq dernières années pourrait être liée à l'introduction de la gélule et des relais en ville de plus en plus nombreux, néanmoins, les chiffres vont au-delà puisque la moitié des patients utilisent la forme sirop. Pour une partie des patients, il semble que la méthadone soit le produit de référence pour sortir de l'addiction aux opiacés et cette augmentation est à son avis davantage liée à une demande qu'à une offre. La progression de la demande relativise l'impact de ces décès ou intoxications, liés à la nature même de la substance et qui doivent être rapportés à la situation antérieure à l'introduction de méthadone où l'on observait davantage d'overdoses aux opiacés. Concernant les intoxications pédiatriques, il s'étonne de la tranche d'âge prise en

compte (2 à 15 ans), dans la mesure où le flacon sécurisé ou le blister ne sont pas des obstacles pour les adolescents.

L'évaluateur de l'ANSM cite 8 cas d'enfants de moins de trois ans qui ont pu ouvrir le flacon sécurisé.

Michel MALLARET considère que cette information justifie le besoin d'un bouchon très sécurisé. Concernant la remarque relative à la demande, une étude nord-américaine qui met les patients sous méthadone ou buprénorphine dans les mêmes conditions de suivi médico-psychologique et social présente globalement des résultats de maintien équivalents à six mois. Les effets psycho actifs peuvent être cependant sensiblement différents. La demande en France peut être différente dans la mesure où les statuts et les conditions d'accès de ces deux substances diffèrent.

Jean-Michel DELILE estime que les données d'intoxications pédiatriques valident ce qui avait été imaginé à l'époque de l'introduction de la forme gélule, notamment sur le plafonnement des dosages par gélule dans la mesure où les gélules belges semblent faire le plus de dégâts. Il ne note pas de différence importante en termes d'intoxication entre les deux conditionnements, mais rappelle que le contexte réglementaire est plus contraint pour la forme gélule qui vise des patients stabilisés. L'absence de différence ne démontre donc pas que la gélule est plus ou moins dangereuse que le sirop.

Le fait marquant est que le nombre de décès sous méthadone augmente par rapport à la baisse de décès par héroïne. Sous cet angle, la buprénorphine présente une sécurité d'emploi plus importante. Aussi, dans le cadre de la discussion sur les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone, il ne faut pas, en voulant faciliter l'accès des patients au traitement, perdre de vue les caractéristiques de ce produit, loin d'être anodines. Le niveau d'exigence doit rester supérieur à celui fixé pour la buprénorphine. Un certain nombre d'usagers d'héroïne a déjà été mis sous traitement, notamment grâce aux efforts réalisés par les antennes décentralisées et les CSAPA pour améliorer l'accès à ces traitements. Enfin, la plupart des études montrent qu'à plus long terme, la rétention sous traitement de méthadone est supérieure et celle de la buprénorphine, ce qui peut expliquer la croissance de la part relative à la méthadone. Il ne faut pas perdre de vue ces intoxications dans la réflexion menée sur les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone.

Claude MAGNIN ajoute que la diminution de la pureté de l'héroïne rapportée par les patients pourrait expliquer la baisse des intoxications graves à l'héroïne. Par ailleurs, il estime que la notion d'état stabilisé est floue et ne peut pas se limiter au délai d'un an de traitement et à l'absence d'opiacées dans les analyses d'urine.

Michel MALLARET reconnaît que ce terme est flou mais est parlant pour les malades.

Fabrice OLIVET va dans le sens de Claude MAGNIN. Pour un certain nombre de patients, la stabilisation à la méthadone consiste à pouvoir consommer des opiacées sans courir les risques liés à la situation d'héroïnomanie. Pour certains héroïnomanes, la solution de la substitution ne peut passer que par la méthadone, dont les effets sont plus proches de ceux de l'héroïne par rapport à la buprénorphine. Ces effets plus proches sont également à l'origine des plus grands risques liés à l'utilisation de la méthadone. La progression du nombre de personnes substituées augmente significativement et laisse espérer que l'ensemble des héroïnomanes pourront être touchés. A ce titre, la méthadone est encore désavantagée dans le contexte français par rapport à la buprénorphine.

Nicolas AUTHIER estime que la notion de stabilisation dépend de l'objectif du patient. Certains patients sont usagers et veulent encore consommer ponctuellement des opiacés. Les critères épidémiologiques issus de l'EGB (échantillon généraliste des bénéficiaires) rapportent qu'environ 25 % des patients sont réguliers dans leur délivrance et leur posologie, aussi bien pour la méthadone que pour la buprénorphine. La notion de stabilité est très difficile à mettre en œuvre. En pratique, les patients demandent eux-mêmes à passer à la gélule après 12 mois de traitement, sans pour autant être abstinentes. Il considère que la notion de durée de prescription est très importante. Si le patient va bien, une ordonnance tous les 28 jours lui paraît suffisante. La délivrance peut quant à elle être fixée à 14 jours, compte tenu des risques pour le patient et son entourage.

Enfin, il rappelle que Méthaville n'a pas été modélisé pour déterminer si la méthadone devait ou non être prescrite par tout médecin généraliste en médecine de ville, mais par des médecins généralistes formés voire addictologues.

Nathalie RICHARD confirme avoir précisé qu'il s'agissait de certains médecins généralistes formés. Le sujet est de déterminer ce qu'il est possible d'installer réglementairement et en terme de contrôles pour permettre à un certain type de médecins ciblés de primo-prescrire la méthadone.

Nicolas AUTHIER assure que la primo-prescription de méthadone existe déjà en ville. Faut-il s'adapter à cette réalité de terrain, potentiellement dangereuse, ou poser des contraintes très spécifiques ?

Michel MALLARET estime qu'il ne faut pas s'adapter à une situation délétère. L'ANSM a beaucoup insisté sur l'usage dans le cadre de l'AMM ces dernières années, les médecins prennent de gros risques à prescrire hors AMM. Par ailleurs, il considère que pour les patients stabilisés, la piste consistant à élargir la durée de prescription tout en restreignant la délivrance est intéressante.

Nathalie RICHARD assure que l'ANSM sait que certains médecins généralistes délivrent des primo-prescriptions ou délivrent deux ordonnances lors d'une même consultation. Il ne s'agit pas de s'adapter à une situation défavorable à la santé publique.

Claude MAGNIN est favorable à l'élargissement de la prescription à 28 jours. Cependant, une question devra se poser sur l'éligibilité des patients à cette prescription de 28 jours, au regard de la posologie, de la stabilité... Il rappelle que les premières causes d'interruption prématurée du traitement sont les contraintes du traitement. Il faut faire en sorte que les conditions de cette thérapeutique aillent dans le sens du bénéfice du patient.

L'objectif premier de Méthaville était de vérifier qu'en primo-prescrivant la méthadone en ville, l'incidence et la prévalence du VHC diminuaient. Ce premier objectif a été modifié au cours de l'étude afin de passer à un second objectif, à savoir déterminer s'il existe un risque supplémentaire à primo-prescrire la méthadone en ville plutôt qu'en CSAPA. La réponse serait négative. Les médecins qui ont prescrit dans le cadre de l'étude étaient tous formés. Le groupe TSO de la DGS s'est donc saisi de la question de la formation des médecins à la primo-prescription de méthadone en ville. Cette formation pourrait déboucher sur l'habilitation d'un certain nombre de médecins prescripteurs, qui répond au besoin de sécurisation.

Nathalie RICHARD précise qu'a priori la DGS a « missionné » le groupe TSO, il ne s'est pas saisi du sujet.

Fabrice OLIVET estime que l'hypocrisie est le cœur du sujet. Le doublement de la posologie pour obtenir une durée équivalente à 28 jours est aussi ancien que la prescription de méthadone. Cette pratique médicale est certes risquée mais fortement liée à une demande des patients. La mise en avant de la transmission du VHC et du VIH permettait aux politiques de faire passer plus facilement cette réflexion. Il considère que la Commission d'experts n'a pas à entrer dans ces considérations, qui sont avant tout politiques. La méthadone est un outil, la substitution est à bénéfice généraliste. Les résultats de Méthaville doivent être examinés avec précaution. La formation passe avant tout par l'expérience de la substitution. La notion même de généraliste est en cause.

Michel MALLARET confirme que tous souhaitent lutter contre l'hypocrisie et lutter contre les complications liées à des dérapages. Les discussions de ce jour serviront pour les futures réflexions concernant les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone.

## **5. Questions diverses (Informations)**

*En l'absence de questions diverses, la séance est close à 17 heures 10.*

*La prochaine séance de la Commission se tiendra le 21 novembre 2013.*