

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Département de la Surveillance des risques, du Bon usage
et de l'Information sur les médicaments
Unité Stupéfiants et Psychotropes

Saint-Denis, le

COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 78^{ème} réunion du 21 février 2008
Adopté à la réunion du 17 avril 2008*

1. LISTE DES PARTICIPANTS	2
2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 11 DÉCEMBRE 2007	4
3. PRÉSENTATION DES RÉSULTATS 2007 DE L'ENQUÊTE ANTALGIQUES STUPÉFIANTS ET ORDONNANCES SÉCURISÉES (ASOS)	5
4. ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE D'ACTIQ® (FENTANYL), COMPRIMÉ AVEC APPLICATEUR BUCCAL : MISE À JOUR DES DONNÉES	9
5. POINT SUR DIFFÉRENTS ESSAIS CLINIQUES TESTANT DE NOUVELLES FORMES PHARMACEUTIQUES DE FENTANYL DANS LE TRAITEMENT DES ACCÈS DOULOUREUX PAROXYSTIQUES CHEZ LES MALADES CANCÉREUX	14
6. POINT SUR LES PLANS D'INVESTIGATIONS PÉDIATRIQUES (PIP) (AFSSAPS)	15

1. LISTE DES PARTICIPANTS

ETAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Mme ARENS-RICHARD, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,

M. PRISSE, représentant le Directeur Général de la Santé,

Mme JEANFRANCOIS, représentant le Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins,

Mme PARENT, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,

Mme DORLÉAC, représentant le Directeur Général des Entreprises,

M. JULIEN, représentant la Directrice des Sports,

Mme MOUCHEL, représentant le Directeur des affaires criminelles et des grâces

Mme GATIGNOL, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,

Mme CANARELLI, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

Mme GUILLEMER, représentant Madame la Directrice Générale de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,

M. JUNOD, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,

Mme DURAND, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,

Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-président de la Commission nationale de pharmacovigilance.

M. MALLARET, Président,

M. LAGIER, Vice-président,

M. BELHADJ-TAHAR, M. BRONNER (représentant M. BINDER), Mme BUREL, Mme COLIN, M. DALLY, Mme DEBRUYNE, M. DELILE, Mme GERBAUD, M. GOULLE, Mme JOLLIET, M. KRAKOWSKI, M. LAQUEILLE, M. PEPIN, M. POLOMENI, M. QUESTEL, Mme SIBENALER, Mme THÉVENOT, M. THIRION, M. TURCANT.

M. BEAUGRAND, M. PORTAL.

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 4 : Mme HARAMBURU (CEIP de Bordeaux)

Dans le cadre du point 5 : Mme GIBAJA (CEIP de Nancy)

Dans le cadre du point 6 : M. LAMBERT (CEIP de Nancy)

Dans le cadre du point 8 : Mme FORNAIRON (Afssaps)

SECRÉTARIAT DE LA COMMISSION

Mme BOULOS, Mme COURNÉ, Mme FABREGUETTES, Mme MESSINA.

ÉTAIENT EXCUSÉS

Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action sociale,

M. WEILER, représentant le Chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,

Mme ARDITTI, représentant le réseau de Toxicovigilance.

M. BEAUVÉRIE, M. BOUDÈNE, M. DREUX

CONFLITS D'INTERETS

Monsieur Krakowski présente un conflit majeur pour le point 6 . En conséquence, il a quitté la salle au moment de l'examen du point concerné et a été suppléé par Madame Collin.

HOMMAGE A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER BOULU

Le Président de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) rend hommage au Professeur Roger Boulu.

Monsieur le professeur Roger Boulu, membre de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes, nous a quittés brutalement, ce qui a provoqué une émotion sincère, révélant, si besoin était, notre respect admiratif pour ses qualités scientifiques, mais aussi notre reconnaissance affectueuse pour ses qualités humaines.

Membre et représentant de l'Académie nationale de Pharmacie, ce pharmacien, Docteur d'Etat en Pharmacie et Professeur agrégé des facultés de Pharmacie, mention Pharmacodynamie, a également été chaleureusement accueilli par l'Académie Nationale de Médecine.

Ce savant, un « puits de science », enseignant-chercheur à l'Université Paris V, aimé de ses étudiants, et praticien hospitalier a une carrière brillante : nous ne pourrions pas détailler ses recherches universitaires réputées sur le plan international, ses travaux hospitaliers, ses multiples fonctions dans des sociétés savantes et dans de nombreuses Commissions, y compris celles de l'Afssaps. On doit souligner un fait marquant dans sa grande carrière : sa continuité fidèle en neuropharmacologie et en psychopharmacologie.

Ses travaux en neuropharmacologie ont concerné, entre autres, l'histamine, la sérotonine, le fonctionnement du tronc cérébral, la thermorégulation. En 1972, il précise les effets de l'amphétamine en cas de lésion nigro-striée. Ses nombreuses recherches ont été en pointe sur le NO, le glutamate, les antagonistes NMDA, l'adénosine pour mieux connaître les mécanismes de la mort neuronale, de la neuroprotection, au cours de l'ischémie cérébrale ou du traumatisme cérébral. En 2005, il co-signe un « article de foi » en la « Pharmacologie, facteur d'innovation en recherche thérapeutique » !

La psychopharmacologie, cette science des agents chimiques capables d'influer sur l'état mental et sur le comportement, a été un autre fil conducteur de ses travaux depuis les antidépresseurs jusqu'à « l'ecstasy ». Dans ce contexte, sa lutte contre le dopage est un prolongement logique. L'évaluation est aussi son souci constant, ce qui donne lieu à une communication, en 1997, à l'Académie Nationale de Médecine, sur « les méthodes comportementales et neurochimiques dans la recherche de nouveaux psychotropes ».

Mais le Pr Roger Boulu est bien plus qu'un trait d'union nécessaire entre une Académie et la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes : il apporte ses compétences scientifiques mais surtout sa bonté naturelle. Il a une approche humaniste de la pharmacologie : comme l'écrivait Jean Delay, psychiatre et psychopharmacologue, « sans technique, la médecine ne serait pas un métier, mais sans humanisme, elle ne serait qu'un métier ». Un psychopharmacologue, sans la qualité d'écoute, n'est pas un scientifique dans sa complétude. Roger Boulu a cette capacité d'accueil ; il est bon et généreux pour tous ses interlocuteurs jeunes ou vieux, expérimentés ou novices : il a la « pédagogie du cœur », en expliquant clairement, courtoisement et amicalement des concepts compliqués : toutes les personnes rencontrées, les étudiants et ses collègues soulignent ses qualités de cœur et déplorent sa disparition brutale.

Tous les membres de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes expriment leurs condoléances sincères et attristées à madame Roger Boulu, son épouse, et à ses enfants : ceux-ci perpétuent, chacun à sa manière et dans son domaine respectif, Médecine ou Chimie, les objectifs de Santé Publique de leur père.

Une minute de silence est observée par l'ensemble des membres de la Commission.

2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 11 DÉCEMBRE 2007

Le compte-rendu de la réunion du 11 décembre 2007 est adopté à l'unanimité des membres présents sous réserve des modifications suivantes :

- **page 9** : dans le paragraphe « Effets indésirables », remplacer la phrase « *Les premiers symptômes de cette néphropathie apparaissent après une prise quotidienne d'un gramme par jour pendant trois ans.* » par « *Les premiers symptômes de cette néphropathie peuvent apparaître après une prise quotidienne d'un gramme par jour pendant trois ans.* »
- **page 11** : dans le second paragraphe des commentaires de la CNSP, remplacer « OCTRIS » par « OCRTIS »

3. PRÉSENTATION DES RÉSULTATS 2007 DE L'ENQUÊTE ANTALGIQUES STUPÉFIANTS ET ORDONNANCES SÉCURISÉES (ASOS)

L'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants, Ordonnances Sécurisées) réalisée auprès des pharmaciens d'officine, a pour objectifs de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants (AS) et les modalités d'utilisation des AS, d'évaluer le respect des règles de prescription et de comparer les données recueillies au cours des années. Cette enquête transversale annuelle, initiée en 2001, est réalisée par le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), sous la coordination du CEIP de Bordeaux qui présente les résultats de l'année 2007.

- Présentation du rapporteur

Méthode

L'enquête réalisée en 2007 est marquée par trois principales nouveautés :

- L'augmentation de l'échantillon des pharmacies avec un tirage au sort de 1 500 officines au lieu de 500 comme dans les six enquêtes précédentes,
- La stratification du tirage au sort des pharmacies par département,
- La réalisation de l'enquête au cours du dernier trimestre au lieu du deuxième trimestre.

Comme les autres années, l'enquête a été réalisée pendant une semaine. Le pharmacien devait remplir un questionnaire spécifique pour chaque présentation d'ordonnance comportant un antalgique stupéfiant (AS), y compris la buprénorphine dans l'indication douleur (Temgésic®).

Résultats

L'ensemble des résultats 2007, ainsi que la comparaison avec les années antérieures, est résumé dans le tableau ci-dessous :

délivrance d'AS	2004	2005	2006	2007
pas de délivrance dans la semaine (%)	22,5	22,4	30,2	15,3
nb sujets inclus	229	242	215	713
nb moy /semaine/pharmacie	1,64	1,81	1,55	2,19
âge moyen (médiane, extrêmes)	64,7 (66 ; 20-96)	62,2 (60,5 ; 24-96)	63,7 (64,19 ; 19-98)	64,2 (65 ; 6-98)
sexe (%)	H 44,4 ; F 55,6	H 38,5 ; F 61,5	H 43,4 ; F 56,6	H 41,5 ; F 58,5
prescripteurs libéraux (%)	66,7	77,7	73,8	83,1
Médecins généralistes (%)	83,7	81,4	83,2	86
non-conformité (%)				
pas d'ordonnance sécurisée	3,6	3,3	6,5	5,1
posologie en chiffres	18,9	12,6	21,9	15,6
carré sécurité non rempli	25,9	17,6	26,05	17,3
espace dernière ligne/signature	38,1	40,6	43,9	15,4
spécialités les plus prescrites (%)				
	Skénan® 31,8	Skénan® 32,9	Durogésic® 34,9	Durogésic® 41,2
	Durogésic® 30,4	Durogésic® 30,7	Skénan® 30,6	Skénan® 29,6
	Actiskénan® 21,6	Actiskénan® 17,9	Actiskénan® 19,6	Actiskénan® 12,2
	Sévrédol® 4,2	morphine inj 5,0	Actiq®-Moscontin® 2,75	Oxycontin® 5,8
nouveaux traitements (%)	18,7	21,3	23,3	19,8
douleur calmée (%)	84,2	84,5	86,5	74,9
ancienneté ttt ≥6 mois (%)	48,2	57,0	53,5	44,8
morphine comme ttt substitution	4	4	3	5
(% du total sulfate morphine)	4,0	4,2	3,5	1,6
[intervalle confiance 95%]	[1,1 – 10%]	[1,1 – 10%]	[0,7 – 10%]	[0,3 – 3,6%]

En 2007, 326 pharmacies sur les 1 500 tirées au sort en France métropolitaine ont participé à l'étude ASOS, soit un taux moyen de participation de 21,7%.

Un total de 725 fiches ont été recueillies et 12 d'entre elles ont été exclues. Sur les 326 pharmacies qui ont participé à cette enquête, 50 d'entre elles (soit 15,3%) n'ont honoré aucune ordonnance d'antalgiques stupéfiants (AS).

Le nombre de malades inclus a été de 713 et le nombre moyen de malades suivis par pharmacie sur une période de 7 jours était de 2,19 (contre 1,55 en 2006).

- Caractéristiques des malades inclus

L'âge moyen des patients est de 64,1 ans et l'âge médian de 65 ans (extrêmes 6-98). Un tiers des patients est âgé de plus de 75 ans.

Les patients inclus sont des femmes dans 58,5% des cas, des hommes dans 41,5%.

- Caractéristiques des ordonnances d'antalgiques stupéfiants (AS)

Par rapport aux années précédentes, la conformité des ordonnances étudiées s'est améliorée avec :

- L'emploi quasi systématique d'ordonnances sécurisées (95% des ordonnances),
- Une diminution de la rédaction de la posologie en chiffres (15,6%).
- Une augmentation du remplissage du carré de sécurité (81,7%)
- Une diminution du nombre d'ordonnances sur lesquelles l'espace entre la dernière ligne et la signature du praticien est trop grand (15,4%)

D'autres médicaments sont prescrits sur la même ordonnance dans 35,9% des cas. Le nombre moyen de médicaments associés par prescription est de 3,5.

- Caractéristiques des prescripteurs

Les prescripteurs exercent le plus souvent en libéral (70%) et sont majoritairement des médecins généralistes (86%). Parmi les médecins spécialistes, les oncologues et les rhumatologues représentent à eux seuls 43,2% des prescripteurs d'AS.

- Caractéristiques des prescriptions

▪ Antalgiques stupéfiants (AS)

Les AS les plus prescrits sont toujours le Durogésic® (41,3%), le Skénan® (29,6%) et l'Actiskénan® (12,2%).

Les AS sont essentiellement prescrits pour une durée de 28 jours (67,6%). Des prescriptions pour une durée de 30 jours sont cependant retrouvées dans 7,7% des cas.

Dans 44,8% des cas, les AS sont prescrits depuis au moins 6 mois. Il s'agit de l'initiation d'un traitement pour 19,8% des ordonnances recueillies.

Lorsqu'elles sont précisées, les indications des antalgiques restent les mêmes par rapport aux années précédentes : elles sont majoritairement rhumatologiques (37,1%) et oncologiques (35,3%) devant les indications neurologiques (11,3%) et autres.

Par contre, l'analyse de l'évolution des indications depuis 2004 (année à partir de laquelle l'indication a été demandée dans l'enquête ASOS) montre une proportion décroissante des indications oncologiques et à l'inverse, une proportion croissante des indications rhumatologiques et des autres indications.

Le nombre moyen de prescriptions par pharmacie et par semaine dans une indication oncologique est de 0,58. Après avoir été de 0,47 en 2006, il était en 2007 au même niveau qu'en 2005.

Les AS sont le plus fréquemment prescrits pour soulager des douleurs chroniques (75%), moins souvent pour les épisodes douloureux aigus (24,5%), les 2 à la fois (1,5%) ou encore pour des soins locaux (12,4%). La douleur est déclarée calmée chez 75% des patients.

▪ Fentanyl transdermique

Le fentanyl sous forme de dispositif transdermique est l'antalgique stupéfiant le plus prescrit (321 ordonnances). L'âge moyen des patients est de 68,9 ans et 44,3% ont plus de 75 ans. Ces patients sont majoritairement des femmes (61,4%).

Dans plus de la moitié des cas, l'indication pour laquelle le fentanyl transdermique est prescrit n'est pas conforme à l'AMM, c'est-à-dire le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

Dans 8 cas (2,5% des prescriptions de fentanyl transdermique), la posologie n'était pas conforme à l'AMM

- Antalgiques stupéfiants ou apparentés utilisés comme traitement de substitution aux opiacés

Huit patients (6 hommes) ont bénéficié d'une prescription d'antalgiques stupéfiants ou apparentés comme traitement (hors AMM) de substitution aux opiacés. Ils représentent 0,7% des sujets inclus et 1,6% des patients traités par sulfate de morphine. L'âge moyen de ces patients est de 44,2 ans. Les médicaments prescrits sont le sulfate de morphine dans 5 cas et la buprénorphine (Temgesic®) dans 3 cas. Les posologies de sulfate de morphine varient de 180 à 800 mg par jour, celles de buprénorphine de 0,4 mg à 1,2 mg par jour.

Conclusion

L'analyse de ces résultats montre peu de changements par rapport aux enquêtes des années précédentes.

Cependant, le rapporteur souligne :

- L'augmentation du nombre de malades traités,
- La confirmation de la première place du Durogésic® dans le traitement de la douleur. La proportion des prescriptions hors AMM dépasse 50%,
- La diminution régulière et continue des indications cancérologiques (35,3% en 2007 *versus* 64% en 2004) et, à l'inverse, l'augmentation des indications rhumatologiques,
- La persistance de quelques prescriptions peu rationnelles ou peu pratiques pour le malade.

Commentaires de la Commission

Un membre regrette que les logiciels informatiques d'aide à la prescription utilisés par les médecins ne permettent pas d'écrire la posologie en toutes lettres. Les médecins utilisant habituellement l'informatique pour établir leurs prescriptions sont alors contraints d'écrire leur prescription à la main.

Cependant, complémentirement à l'utilisation des ordonnances sécurisées, une rédaction manuscrite diminue le risque de falsification des ordonnances, accru par la rédaction informatisée, et permet aux pharmaciens d'avoir plus de garantie sur l'authenticité des prescriptions.

Le rapporteur de l'enquête envisage de compléter la prochaine enquête par un questionnaire qui sera rempli par le patient afin d'identifier plus précisément les motifs de la prescription.

Concernant les indications, l'Administration précise que les dispositifs transdermiques de fentanyl sont maintenant indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. L'indication n'est plus restreinte au traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

Il est précisé que les ordonnances de sulfate de morphine dans le traitement substitutif des opiacés recueillies dans l'enquête ASOS mentionnent que la prescription est établie en accord avec l'Assurance Maladie. L'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin conseil de l'Assurance maladie et le patient pour la prescription hors AMM de sulfate de morphine à des fins substitutives s'appuie sur une note de service de l'Assurance Maladie diffusée en 1996. Il semble que tous les services de contrôle médical de l'Assurance Maladie n'aient pas la même attitude ; certains refusant maintenant de l'appliquer, d'autres acceptant. Un membre demande que ce dossier soit revu par les instances compétentes pour que les conditions d'accès soient les mêmes sur tout le territoire.

Avis de la Commission

L'enquête ASOS permet de suivre le respect des conditions de prescription et de délivrance des médicaments antalgiques stupéfiants et les indications dans lesquelles ils sont prescrits.

A ce titre, elle constitue un moyen important de surveillance de l'utilisation des médicaments opiacés. Elle a ainsi permis de montrer une augmentation du recours aux traitements de la douleur mettant en évidence les effets bénéfiques du plan national de lutte contre la douleur.

Cette enquête s'inscrit également dans le dispositif de détection et d'évaluation de l'abus et du détournement des médicaments.

Considérant l'intérêt des données recueillies par l'enquête ASOS, il est important qu'elle continue à être renouvelée chaque année.

Les résultats de cette enquête vont également être mis en ligne sur le site de l'Afssaps.

4. ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE D'ACTIQ® (fentanyl), COMPRIMÉ AVEC APPLICATEUR BUCCAL : MISE À JOUR DES DONNÉES

Aucun conflit d'intérêt important de nature à faire obstacle à la participation aux débats n'a été identifié ni déclaré sur ce dossier.

En février 2005, la Direction des Douanes françaises informe l'Afssaps d'un détournement d'usage et de trafic d'Actiq® aux Etats-Unis avec également la survenue de 3 décès. Trois dispositifs d'Actiq® ont été retrouvés à proximité des corps.

L'Afssaps ouvre alors une enquête officielle de pharmacodépendance et en informe le laboratoire Céphalon.

Le CEIP de Nancy, nommé responsable de l'enquête, présente un point sur les risques toxiques et addictifs d'Actiq®.

Présentation du rapporteur

1. Actiq® : mise sur le marché en France

Actiq® est commercialisé aux Etats-Unis depuis mars 1999. En France, une ATU de cohorte a été octroyée au laboratoire commercialisant Actiq® le 1^{er} juin 2001, « au motif d'une urgence de santé publique de mise à disposition ». Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée le 14 mars 2002 par l'Afssaps dans l'indication « traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».

Le 10 février 2004, une révision de l'AMM rend Actiq® disponible en officine.

La prescription doit être faite sur ordonnance sécurisée, pour une durée maximale de 28 jours avec une délivrance limitée à 7 jours, conformément à l'avis de la CNSP du 19 avril 2001.

2. Actiq® : présentation et composition

Actiq® est un système oral transmuqueux composé de citrate de fentanyl. Actiq® existe en six dosages : 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg et 1600 µg. La mention du dosage doit être inscrite sur un applicateur radio-opaque incassable.

Conditionnement :

La matrice est contenue dans des plaquettes thermoformées résistantes. Chaque boîte contient 3 dispositifs. En France, un container de récupération des dispositifs usagés est systématiquement délivré par le pharmacien.

3. Actiq® : paramètres pharmacocinétiques

La concentration est proportionnelle à la dose. La C_{max} varie entre 0,39 et 2,51 ng/ml et le T_{max} entre 20 et 40 minutes. Le citrate de fentanyl est métabolisé à 90% en norfentanyl par le CYP450 3A4. L'élimination est essentiellement urinaire et le temps de demi-vie est d'environ 7 heures.

4. Fentanyl : toxicité

Le fentanyl est un morphinique de synthèse, agoniste spécifique des récepteurs µ.

Les effets analgésiques et dépresseurs respiratoires du fentanyl sont 80 à 100 fois plus puissants que la morphine.

Chez l'Homme, le surdosage est caractérisé cliniquement par une dépression respiratoire sévère, une bradycardie, une hypotension, des nausées, des vomissements, et des convulsions.

La dose potentiellement létale par voie intraveineuse pour un sujet naïf de 70 kg se situe entre 1 et 2 mg selon les auteurs.^{1,2}

¹ Marquardt KA., Tharratt RS., Musallam NA. Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use. *Ann. Pharmacother.*, 1995, 29(10), 969-971

² AC Moffat, MD Osselton, B Widdop : *Carke's analysis of drugs and poisons (3ieme ed)*, 2004

5. Fentanyl : pharmacodépendance

Les études expérimentales et cliniques confirment le potentiel élevé d'abus et de dépendance du fentanyl.

Le fort potentiel d'abus du fentanyl se traduit par :

- le développement de la fabrication clandestine de dérivés de fentanyl (« china white », méthylfentanyl),
- le détournement important par des toxicomanes et des anesthésistes : de nombreux cas de décès par overdose au sein de ces deux populations ont été publiés :
 - Kintz et al., "Forensic Evidence of addiction by anesthesiologists as documented by hair analysis", *Science International*, 2005 ;153 : 81-4 ;
 - Mc Auliffe et al., "Second-hand exposure to aerosolized intravenous anesthetics propofol and fentanyl may cause sensitization and subsequent opiate addiction among anesthesiologists and surgeons", *Medical Hypotheses* (2006) 66, 874-88 ;
- le détournement de la voie d'administration des patchs de fentanyl : absorption orale transmuqueuse, injection de citrate de fentanyl contenu de patchs ou, inhalation du contenu de patchs

Des cas de décès suite à des détournements ont été publiés :

- Tharp et al., 2004 – Lilleng et al., 2004 ;
- Martin TL et al., "Fentanyl-related deaths in Ontario, Canada : toxicological findings and circumstances of death in 112 cases (2002-2004)", *J Anal Toxicol*. 2006 Oct ; 30(8) : 603-10.

6. Potentiel d'abus et de dépendance d'Actiq® : situation dans le monde

6.1 Détournement aux Etats-Unis

Plusieurs articles rapportent le détournement d'usage de l'Actiq® aux Etats-Unis :

- Harrisburg Pennsylvania, « Lollipop drug hitting the streets » : a narcotic painkiller that looks like a lollipop- designed to speed relief to cancer patients—is starting to show up in illegal sales with the nickname "perc-a-pop" (nom de rue aux Etats-Unis) ;
- Microgram Bulletin, "Lollipop-shaped fentanyl products diverted in Eastern Pennsylvania", June 2004 qui rapporte l'existence d'une forme « sucette » attrayante pour des usagers qui hésiteraient à sniffer ou injecter ;
- The Philadelphia Inquirer, "suit criticizes pain-killer compliance", June 2004, rapporte la vente illégale d'Actiq® Philadelphie sous le nom de "Perc-a-pop".

Selon la DEA (Drug Enforcement Administration), l'unité d'Actiq® est négociée entre 20 et 25\$ et le carton de 24 unités à 450\$

6.2 Rapports périodiques de pharmacovigilance (2003-2007)

La période d'étude s'étend du 1^{er} mai 2003 au 31 octobre 2004 et du 1^{er} mai 2005 au 31 octobre 2007. Elle correspond à un total de 27 654 322 jours de traitements, dont 25 500 027 aux Etats-Unis.

Actiq® est actuellement commercialisé dans 18 pays. La France est depuis deux ans, le deuxième pays dans le monde à prescrire le plus, la spécialité Actiq®.

La dose moyenne journalière administrée, estimée à 2145 µg en 2003, a été estimée à 3570 µg en 2007.

Sur la période d'étude ont été notifiés 610 cas confirmés médicalement dont 161 cas graves rapportant 372 effets indésirables graves.

6.2.1 Exposition accidentelle chez l'Enfant

Depuis la commercialisation d'Actiq® en 1998, 177 cas d'exposition accidentelle non mortelle chez l'Enfant ont été rapportés dont 37 cas graves, ainsi que trois décès chez des enfants âgés de 1 an, 18 mois et 10 ans, ayant consommé l'Actiq® prescrit à leur grand-mère.

6.2.2 Abus et mésusage

De 1998 au 30 avril 2007, 120 cas d'abus et de mésusage ont été rapportés (53 cas de mésusage, 54 cas d'abus/dépendance et 13 cas d'abus/mésusage avec overdose) et 21 cas du 1^{er} mai 2007 au 31 octobre 2007.

6.2.3 Overdoses accidentelles ou volontaires

Au total, 102 cas d'overdoses accidentelles ou volontaires dont 25 décès ont été notifiés sur la période étudiée.

6.2.4 Décès

Du 1^{er} janvier 1998 au 31 octobre 2007, le nombre total de décès rapportés est de 195 dont :

- 63 cas signalés spontanément
- 98 cas recensés dans les essais cliniques
- 34 observés dans des études post-marketing.

Le détail de ces décès est présenté dans le tableau ci-dessous :

Origine des cas Causes de la mort	Signalements spontanés	Essais cliniques et études post- AMM	Etudes post- marketing/Etude rétrospective (1997-2005)**
Progression de la maladie	9	85	16
Overdose intentionnelle	6	4	1
Overdose accidentelle	12	1	
Overdose d'origine inconnue	2	2	8
Toxicité fentanyl	-	-	6
Mésusage	17	1	
Abus	1	0	
Inconnue	14	1	3
CVA	1	0	
Accident véhicule motorisé	0	1	
Infarctus du myocarde	0	1	
Arrêt cardiaque/cardio- respiratoire	0	1	
Perforation gastrique	0	1	
Autre	1	0	
TOTAL	63	98	34

** Thompson et al., *Fentanyl concentrations in 23 postmortem cases from the Hennipin County Examiner's office. Journal of Forensic Science, 2007 Jul ; S2(4) : 979-981*

La survenue des décès est due à la progression de la maladie cancéreuse dans plus de la moitié des cas (56 cas), à une overdose de fentanyl dans 22% des cas (42 cas) et d'un problème d'abus ou de mésusage dans 10% des cas (19 cas). L'origine des décès reste inconnue dans 9% des cas (18 cas). Enfin, pour les 4 derniers cas de décès, les causes de la mort qui ont été identifiées, sont un accident de la route, un infarctus du myocarde, un arrêt cardio-respiratoire et une perforation gastrique.

7. Plan de Gestion du Risque (PGR) aux Etats-Unis

7.1. Prescription hors AMM

Pour la période d'avril 1999 à septembre 2007, on dénombre 8161 prescriptions d'Actiq® hors AMM. Dans 64% des cas, le prescripteur s'est vu rappeler les indications de prescription.

Pour la seule année 2007, ont été rapportés 1028 cas de prescriptions hors AMM, d'exposition chez l'Enfant ou encore de détournements. Les prescriptions hors AMM représentent 92% des cas.

Au total, 10 cas graves liés à une prescription en dehors des recommandations de l'AMM, dont 4 décès dans un contexte d'abus et de dépendance ont été rapportés.

7.2. Exposition accidentelle chez les enfants

Entre 2005 et 2007, l'association des Centres Anti Poison (CAP) américains a identifié 65 cas d'exposition accidentelle chez les enfants.

La majorité des cas s'est révélée être asymptomatique.

7.3. Abus et détournement

De 2005 à 2007, 17 cas de mésusage (dont 1 cas de suicide et 7 cas de tentatives de suicide) et 2 cas d'abus ont été rapportés.

Les patients étaient âgés de 18 à 59 ans, avec 50% d'hommes et 86% de patients âgés de plus de 25 ans.

De janvier à septembre 2007 les données DAWN (Drug Abuse Warning Network) ont enregistré 11 cas (4 hommes et 7 femmes) signalés par les départements d'urgences des hôpitaux. L'âge des patients variait de 25 à plus de 65 ans.

8. Signalements des cas d'abus et de dépendance en France de 2002 à 2007

8.1 Réseau des CEIP/CAP/CRPV

Le réseau des CEIP rapporte quatre notifications spontanées :

- 1 cas de dépendance nécessitant un sevrage hospitalier chez une femme de 58 ans traitée pour des douleurs neurogènes,
- 2 cas de dépendance nécessitant un sevrage hospitalier chez des patients ayant reçu un traitement à visée antalgique,
- 1 cas de surconsommation d'opiacés incluant l'Actiq® et ayant entraîné un malaise avec hospitalisation chez une femme de 70 ans traitée pour des douleurs cancéreuses.

Le réseau des CAP-TV rapporte un cas d'ingestion accidentelle chez une fillette de 3,5 ans ayant entraîné des vomissements et une somnolence mais d'évolution favorable.

Le réseau des CRPV rapporte un cas de mauvais usage chez un homme de 67 ans ayant allumé un bâtonnet d'Actiq®.

8.2. Prescription de fentanyl : Analyse des données des 8 Caisses Primaires de l'Assurance Maladie (CPAM) de Champagne-Ardenne et de Lorraine

Le CEIP de Nancy a réalisé deux études auprès de huit Caisses primaires d'Assurance maladie de Champagne-Ardenne et de Lorraine (hors Moselle) afin d'analyser les prescriptions d'Actiq® hors ALD (Affection Longue Durée) qui sont aisément assimilables à des prescriptions hors AMM.

La première étude a été conduite du 1^{er} janvier au 30 mai 2006 et la deuxième, du 1^{er} janvier au 30 juin 2007.

L'analyse de ces deux enquêtes montre un pourcentage élevé de prescriptions de fentanyl hors AMM ainsi qu'une augmentation de la part de ces prescriptions entre 2006 et 2007 (près de 20% du nombre total de boîtes remboursées pour la 1^{ère} étude et près de 35% pour la 2^{ème} étude). Les médecins généralistes sont à l'origine de la quasi-totalité des prescriptions, essentiellement pour des indications hors AMM en rhumatologie (lombalgies, douleurs liées à l'ostéoporose, etc).

Deux cas d'abus et de dépendance ont clairement été mis en évidence :

- 1 cas de toxicomanie médicamenteuse chez une femme de 35 ans,
- 1 cas de nomadisme médical chez un homme de 34 ans.

Conclusion

La commercialisation d'Actiq® a permis la mise sur le marché d'une préparation orale de fentanyl, qui était présentée comme la seule alternative à la voie parentérale intraveineuse capable de traiter efficacement les accès paroxystiques des douleurs cancéreuses.

Cependant, de par sa composition et sa présentation particulièrement attractive, il existe un risque d'usage détourné, avéré aux Etats-Unis mais *a priori* rarement rapporté en France par les différents réseaux de vigilances.

Le potentiel d'abus et de dépendance du fentanyl est évalué comme majeur avec beaucoup de cas rapportés dans la littérature posant ainsi un réel problème de santé publique. Cependant, peu de cas d'abus et de dépendance ont été identifiés en France

Il est aussi important d'insister sur le risque réel de toxicité de l'Actiq® avec un risque majeur chez l'enfant ; 3 décès ont été identifiés depuis 1998.

Toutes ces données soulignent l'importance d'une utilisation d'Actiq® conforme à l'indication rapportée dans l'AMM pour éviter au maximum le détournement et l'abus de ce médicament.

Dans son dernier rapport annuel de mars 2007, l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants souligne que « la plupart des pays n'ont pas conscience de l'ampleur du détournement et de l'abus » de médicaments légalement prescrits, malgré la multiplication des décès qui y sont liés.

Ce même rapport révèle :

- qu'au niveau mondial, les prescriptions légales de fentanyl ont plus que triplé depuis l'an 2000,
- qu'aux Etats-Unis, on enregistre une hausse notable de l'abus d'analgésiques (antidouleur), courant chez les adolescents et les étudiants et que le phénomène fait également son apparition en Inde et au Nigéria.

Commentaires de la CNSP :

La Commission s'inquiète du taux élevé de prescriptions en dehors de l'indication revendiquée dans l'AMM qui est passé de 20% en 2006 à 35% en 2007.

Elle souhaite ainsi avoir des compléments d'information sur les conditions d'utilisation et de prescription de l'Actiq® (types d'indications pour lesquelles Actiq® est prescrit, prescriptions associées et suivi des patients sur le long terme).

La Commission note la diminution du nombre de prescriptions aux Etats-Unis ces dernières années et s'interroge sur la présence ou non de nouvelles mesures réglementaires.

La Commission souligne qu'il est difficile de caractériser l'imputabilité d'Actiq® dans la survenue des cas d'abus, de dépendance et d'intoxication accidentelle puisque, dans la plupart des cas, il existe une poly-prescription et l'observance du patient par rapport à la prescription n'est pas connue.

Compte tenu des mauvaises pratiques de certains professionnels de santé, il serait souhaitable de rappeler aux médecins et aux pharmaciens le bon usage de ce médicament et les bonnes pratiques de prescription et de délivrance.

La Commission souligne cependant la complexité de la prise en charge de la douleur et souhaiterait que les structures de lutte contre la douleur délivrent des formations aux médecins généralistes.

De même, une action d'information au niveau des patients doit être menée par les professionnels de santé afin de les sensibiliser et de les responsabiliser sur les risques d'intoxication par Actiq® et le risque de détournement volontaire ou accidentel.

L'obligation de déclarer les cas graves d'abus et de dépendance aux CEIP sera également rappelée. Cette information rappellera aussi la nécessité des containers de récupération.

La Commission souligne cependant la limite de ces containers puisque le pharmacien ne peut pas vérifier le contenu du fait que le container est opaque. Le développement de containers transparents pourrait être envisagé.

Une étude d'impact visant à évaluer l'efficacité de la mesure de récupération des dispositifs transmuqueux usagés à l'aide du container d'élimination en termes de santé publique serait souhaitable.

Enfin la Commission souhaite que le réseau des CEIP continue d'exercer une surveillance très attentive et continue sur le potentiel d'abus et de dépendance d'Actiq®.

5. POINT SUR DIFFÉRENTS ESSAIS CLINIQUES TESTANT DE NOUVELLES FORMES PHARMACEUTIQUES DE FENTANYL DANS LE TRAITEMENT DES ACCÈS DOULOUREUX PAROXYSTIQUES CHEZ LES MALADES CANCÉREUX

Monsieur Krakowski présente un conflit d'intérêts majeur pour ce dossier et, en conséquence est demeuré hors de la salle le temps de l'examen de ce point. Il a été suppléé par Madame Colin.

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Caen présente un bilan des essais cliniques concernant des nouvelles formes pharmaceutiques de fentanyl. Rapporteur auprès du groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur les médicaments, il a été amené à formuler un avis sur les mesures préventives de l'intoxication aiguë, de l'abus et du mésusage des produits testés au regard de leur pharmacocinétique, de leur galénique et de la méthodologie de l'essai.

Les différents types d'essais évalués sont des études de pharmacocinétique, des études de recherche de doses, des études d'efficacité et des études de pharmacovigilance à long terme.

Lors de l'examen de ces essais, il a été identifié plusieurs points bloquants concernant le risque d'intoxication par surdosage et la trop grande accessibilité du produit par le patient et son entourage.

Avis de la commission

Le fentanyl possède une toxicité élevée et un potentiel d'abus important qui doivent être pris en compte dans le développement des nouvelles formes pharmaceutiques pour limiter au maximum les risques pour le patient et son entourage. Certaines formulations et présentations font craindre un risque accru de décès par surdosage accidentel ainsi qu'une utilisation à des fins criminelles.

Dans ce cadre, la Commission recommande à l'unanimité des membres présents les mesures suivantes :

- **limiter la quantité de fentanyl dans chaque conditionnement ;**
- **limiter la quantité résiduelle de fentanyl après utilisation du dispositif ;**
- **exiger des conditionnements très sécurisés empêchant l'extraction du fentanyl ainsi qu'une administration trop fréquente ;**
- **exiger que des systèmes de recueil des dispositifs usagés soient remis au patient à chaque délivrance d'un traitement**

Il est nécessaire d'être particulièrement vigilant au moment des essais cliniques, en particulier sur le conditionnement utilisé, afin que les risques identifiés et les mesures prises pour les limiter soient pris en considération dans le dossier de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). En effet, bien que le conditionnement utilisé dans les essais cliniques ne préjuge pas du conditionnement définitif, il est souvent le même que celui présenté dans le dossier d'AMM.

Dans le cas où des autorisations de mise sur le marché (AMM) seraient octroyées pour ces nouveaux médicaments, leurs conditions de prescription et de délivrance et l'information des professionnels de santé paraissent également essentielles pour garantir le respect de l'AMM et assurer le bon usage du médicament.

6. POINT SUR LES PLANS D'INVESTIGATIONS PÉDIATRIQUES (PIP) (Afssaps)

Aujourd'hui, de très nombreux médicaments administrés aux enfants n'ont pas été développés à leur intention. Dans 60% des cas, l'utilisation des médicaments chez l'enfant n'est pas conforme à l'AMM. Dans le but d'améliorer l'offre de soins en matière de médicaments pour les enfants, la Commission Européenne, à l'instigation et avec une large contribution de la France, a élaboré une réglementation spécifique concernant le développement de médicaments à visée pédiatrique. Ce nouveau règlement européen (règlement n°1901/2006 modifié du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique) est entré en vigueur le 26 janvier 2007. Ses principaux objectifs visent à stimuler la mise au point de médicaments à usage pédiatrique, en renforçant la recherche, le développement et l'autorisation pour ce type de médicaments.

Principales mesures prises dans le cadre du règlement pédiatrique

Système de récompense et d'incitation

Pour combler les lacunes en matière de recherche sur les médicaments pédiatriques, le règlement européen prévoit de nouvelles obligations pour l'industrie pharmaceutique, assorties de récompenses et d'incitations.

Ce système s'applique de facto à tous les nouveaux produits en cours de développement, afin que les indications pédiatriques soient incluses dans le plan de développement global du nouveau principe actif, mais s'applique aussi aux médicaments déjà autorisés, y compris ceux n'étant plus couverts par un brevet.

La nature des obligations/récompenses prend en compte le statut du produit évalué en pédiatrie.

Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) pour tout médicament

Afin de conduire un traitement chez l'enfant, le pédiatre est en général contraint d'extrapoler des données générées chez l'adulte car il n'existe que peu de médicaments spécifiquement adaptés aux besoins de l'enfant.

C'est dans ce contexte de pénurie d'information et d'adaptation aux besoins que le nouveau règlement impose désormais au laboratoire pharmaceutique de soumettre un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) lors de toute nouvelle demande d'AMM, ou lors de la modification de l'AMM (extension d'indication thérapeutique, nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie d'administration).

Le laboratoire doit détailler le programme de développement envisagé (notamment les essais cliniques) pour fournir des données visant à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les différentes catégories d'âges pédiatriques. Il devra aussi spécifier les mesures envisagées pour adapter la formulation du produit en vue d'améliorer sa sécurité, son efficacité, son acceptabilité, ou son usage dans les différents sous-groupes d'âge (par exemple mise au point d'une nouvelle forme galénique utilisable chez les nouveaux nés). Il devra aussi mentionner le plan de suivi de pharmacovigilance ainsi que le plan de gestion de risques à prévoir en fonction des caractéristiques du produit. Par rapport à l'obligation de dépôt d'un PIP, le laboratoire pourra présenter une demande de dérogation si le produit n'a pas d'intérêt chez l'enfant (par exemple pour les pathologies existant uniquement chez l'adulte), ou une demande de report du programme de développement pédiatrique du produit.

Dans les deux cas, les justifications devront être explicitées dans le Plan.

Le Plan d'Investigation Pédiatrique devra être approuvé, avec ou sans modifications, par le Comité Pédiatrique de l'Agence européenne du médicament (EMA) dans un délai de 2 mois après sa soumission.

Création d'un Comité Pédiatrique à l'EMA

Un Comité Pédiatrique est mis en place au niveau de l'EMA depuis juillet 2007. Il comprend des membres du Committee for Human Medicinal Products (CHMP), des experts en pédiatrie des Etats membres, ainsi que des spécialistes dans le domaine de la santé publique et des représentants d'associations de parents. Le Comité Pédiatrique a pour responsabilité l'expertise des différents aspects des médicaments en pédiatrie (recherche, pharmacologie, éthique, etc.). Sa mission principale concerne l'évaluation et l'approbation des PIPs. Les autres missions comprennent la délivrance d'avis consultatifs sur la concordance entre PIP et dossier d'AMM pour les médicaments évalués en procédure européenne, la conduite d'expertises pour le Comité des Médicaments Humains, le Réseau Européen de Recherche Pédiatrique, l'information spécifique en pédiatrie et élaboration de recommandations (guidelines) européennes.

Développement d'un Réseau européen de Recherche en Pédiatrie

La recherche clinique en pédiatrie apparaît peu développée en Europe. Afin d'améliorer les compétences en recherche pédiatrique au niveau national et européen, le règlement prévoit la mise en place d'un réseau européen d'investigation clinique en pédiatrie. Ce réseau s'appuiera sur les structures nationales déjà existantes, et sur les différents réseaux de centres d'essais cliniques. Cette organisation en réseau aura pour objectif de faciliter la conduite d'études cliniques de qualité et qui répondent aux besoins chez l'enfant, en évitant la redondance des investigations dans cette population. D'autres actions concernent notamment la mise en place par l'EMA d'avis scientifiques pour le développement spécifique de médicaments à usage pédiatrique. L'accès à ces avis sera gratuit à la différence des avis pour les médicaments à visée adulte qui sont soumis à une taxe.

Une autre mesure concerne l'accès public à diverses informations sur l'offre de soins en pédiatrie et notamment une base de données des essais cliniques en pédiatrie (EUDRACT) et une base de données de tous les médicaments autorisés en pédiatrie en Europe (Eudrapharm).

Bilan d'activité du Comité pédiatrique de l'EMA

Le Comité pédiatrique de l'EMA a reçu 75 demandes d'évaluation de plans d'investigation en 2007 et environ 90 depuis le début de l'année 2008. Les dossiers concernaient 182 indications différentes dans 35 domaines thérapeutiques différents qui touchent : l'endocrinologie (21%), le système nerveux central (19%), le système cardiovasculaire (16%), l'infectiologie (16%), l'oncologie (16%), la gastro-entérologie (11%) et le système pulmonaire (9%). Seuls 3 plans ont été déposés pour un médicament indiqué dans le traitement de la douleur.

Plan d'actions prévu par l'Afssaps

Depuis 2001, l'Afssaps s'est pleinement engagée dans le domaine des médicaments pédiatriques en se dotant d'une mission qui est devenue une cellule « médicaments pédiatriques » et d'un comité d'orientation pédiatrique (COP). L'Afssaps a également activement pris part à l'évaluation des médicaments pédiatriques (essais cliniques, Autorisations Temporaires d'Utilisation, avis scientifiques nationaux, dossiers d'AMM, pharmacovigilance, préparations hospitalières et recommandations de bon usage).

L'objectif de l'Agence est de maintenir une position de premier plan en Europe dans le domaine des produits de santé en pédiatrie en participant activement à l'ensemble des travaux incombant au nouveau Comité Pédiatrique européen, notamment pour l'évaluation des PIP, mais aussi en prenant en charge les nombreuses tâches additionnelles que le nouveau règlement pédiatrique assigne aux agences nationales.

Comme chaque Etat membre, l'Afssaps aura à dresser l'inventaire des médicaments développés pour l'adulte et utilisés hors AMM en pédiatrie. Elle devra prévoir l'apposition d'un pictogramme spécifique sur l'emballage des médicaments qui auront été développés et autorisés spécifiquement pour des indications pédiatriques.

D'autres actions concernent la représentation française au Comité Pédiatrique Européen et la participation aux différents groupes de travail afférents, la collaboration active à la mise en place du Réseau de Recherche en Pédiatrie sur le territoire national en coordination avec le RIPP (réseau d'investigations pédiatriques des produits de santé) co-fondé par l'Inserm et la Société Française de Pédiatrie.

Dans le contexte de la mise en œuvre au niveau national du règlement pédiatrique, l'Afssaps a amplifié son investissement dans le domaine pédiatrique par la création d'un groupe de travail spécifique pour l'évaluation spécifique des PIPs et le développement d'un réseau d'experts pédiatres de l'Afssaps. Ce groupe réunit plusieurs disciplines : pharmaceutique, préclinique, thérapeutique, essais cliniques. Il est composé de 35 experts externes, d'experts internes et de représentant des associations de patients. Il est présidé par le représentant français au Comité pédiatrique de l'EMA. Il se réunit 1 fois par mois pour évaluer les PIPs pour lesquels la France est Etat rapporteur et émet des avis sur les autres PIPs.

Elle accentuera aussi le rôle d'orientation stratégique du Comité d'Orientation Pédiatrique de l'Afssaps, avec notamment la poursuite du chantier d'évaluation des besoins thérapeutiques chez l'enfant.

Cette mise à jour régulière de l'inventaire des besoins thérapeutiques en pédiatrie, prévue par le nouveau règlement européen, a été initiée par la France en 2003.

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 13 heures et 30 minutes.