



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 roku
w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego Coaxil®
(Tianeptyna) we wskazaniu: leczenie zespołów depresyjnych
z wykazu świadczeń gwarantowanych**

Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Coaxil (Tianeptyna) we wskazaniu: leczenie zespołów depresyjnych z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Uzasadnienie

Z uwagi na odmienny mechanizm działania w porównaniu z innymi refundowanymi lekami przeciwdepresyjnymi, udowodnioną skuteczność i względne bezpieczeństwo stosowania preparatu Coaxil, Rada rekomenduje pozostawienie leku w wykazie świadczeń gwarantowanych w leczeniu zespołów depresyjnych.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego tianeptinum (Coaxil®)” nr AOTM-OT-0284.¹

Problem zdrowotny

Depresją (F31, F32, F33, F34, F38, F39 wg ICD-10) określa się w psychiatrii szczególny rodzaj zaburzeń nastroju i emocji prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych, które można uznać za zjawisko chorobowe.² Depresję dzieli się na: depresję endogenną; depresję somatogenną lub organiczną; depresję związane z różnymi urazami psychicznymi, zawodowymi i emocjonalnymi. W ciągu ostatnich trzech dziesięcioleci zauważalny jest wyraźny wzrost zarówno częstości występowania, jak i zachorowalności na depresję, będący prawdopodobnie zjawiskiem globalnym. Dotyczy to zarówno mężczyzn, jak i kobiet, jednak wśród chorych przeważają kobiety (w stosunku 2:1). Według raportu WHO depresja jest obecnie czwartą, a w 2020 r. stanie się drugą najważniejszą chorobą upośledzającą funkcjonowanie społeczne.³ Głównym objawem depresji jest utrzymujący się, wszechobecny obniżony nastrój i (albo) brak odczuwania przyjemności (anhedonia). Na pełny obraz choroby składa się wiele innych charakterystycznych objawów, które mogą być podzielone ze względu na cechy behawioralne, emocjonalne, poznawcze i biologiczne.³

Zgodnie z danymi GUS w Polsce w 2009 r. na przewlekłą depresję cierpiało ogółem 796,2 tys. osób, w tym 276,1 tys. mężczyzn oraz 520,2 tys. kobiet w wieku >15 r.ż., w tym najwięcej osób z tymi zaburzeniami było w wieku 50-69 lat. 738,5 tys. pacjentów wieku >15 r.ż. zażywało wg danych GUS leki z powodu depresji.⁴

Obecna standardowa terapia

Obecnie w Polsce w terapii depresji dostępne są następujące leki przeciwdepresyjne¹:

- Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny, serotoniny, dopaminy (monoaminy):



- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA) imipramina, amitryptylina, dezypramina, klomipramina, dibenzepina, doksepina, opipramol;
- Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI): wenlafaksyna, milnacipran, duloksetyna;
- Inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NRI): reboksetyna;
- Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram, escitalopram;
- Inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (NDRI): bupropion;
- Leki o receptorowych mechanizmach działania:
 - Antagonista receptorów adrenergicznych alfa2, 5HT2, 5HT3 (NaSSa): mirtazapina;
 - Antagonista receptora alfa2: mianseryna;
 - Inhibitor wychwytu serotoniny, blokujący receptor serotoninowy 5HT2 (SARI): trazodon;
 - Agonista receptorów melatonergicznym (MT1 i MT2) i antagonistą receptorów 5-HT2C: agomelatyna;
- Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) – selektywne odwracalne (moklobemid) oraz nieselektywne nieodwracalne (fenelzyna);
- Leki o innym mechanizmie działania:
 - Leki zwiększające wychwyt zwrotny serotoniny (SSRE): tianeptyna;
 - Leki normotymiczne: karbamazepina, walproinian, węglan litu;
 - Neuroleptyki: lewomepromazyna, sulpiryd, chlorprotiksen, flupentyksol;
- Niefarmakologiczne metody leczenia depresji: psychoterapia, fototerapia, wymuszona bezsenność, elektrowstrząsy.

Odnaleziono zarówno polskie, jak i zagraniczne rekomendacje dotyczące leczenia depresji. Wg polskich wytycznych (2007 r.)⁵ postępowaniem I rzutu w epizodzie depresyjnym o umiarkowanym lub głębokim nasileniu jest stosowanie dowolnego leku przeciwdepresyjnego w monoterapii. Przy niedostatecznej odpowiedzi po 4-6 tyg. dołącza się drugi lek przeciwdepresyjny o odmiennym mechanizmie działania. Wybór konkretnego leku jest zależny od rodzaju depresji. Ok. 60% chorych na depresję lekooporną to osoby z lekoopornością rzekomą, a ponad połowa z nich nie stosuje się do zaleceń. Także kanadyjskie wytyczne (CANMAT, 2009)⁶ podkreślają, że wybór leku przeciwdepresyjnego powinien być zindywidualizowany, a stosowanie leków powinno być prowadzone pod kontrolą lekarza, z nastawieniem na edukację pacjenta, ze szczególnym naciskiem na kwestię dyscypliny dawkowania. Tianeptyna jest rekomendowana jako jeden z leków w I linii leczenia depresji. Pozostałe wytyczne NICE (2009 r.)⁷, ICSI (2009 r.)⁸, BAP (2008 r.)⁹, APP (2008 r.)¹⁰, NGC (2006 r.)¹¹, AMDA (2005 r.)¹² oraz RANZCP (2004 r.)¹³ przedstawiają kryteria rozpoznawania oraz algorytm leczenia różnych rodzajów depresji, podkreślając - oprócz skuteczności - bezpieczeństwo, jakość życia chorych oraz compliance.

Aktualnie Coaxil jest finansowany ze środków publicznych i wydawany z odpłatnością 30% we wskazaniu: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe (wykaz leków i wyrobów medycznych stosowanych w niektórych chorobach przewlekłych). Na rynku znajdują się dwa preparaty zawierające również substancję czynną tianeptynę: Aneptinex i Neptinex, które są wskazane w leczeniu depresji u osób dorosłych i stosowane w takiej samej dawce co preparat Coaxil. Preparaty te nie są jednak refundowane.¹

Opis świadczenia

Tianeptyna jest lekiem, który zajmuje pośrednie miejsce między lekami przeciwdepresyjnymi działającymi stymulująco a lekami przeciwdepresyjnymi działającymi uspokajająco. Wpływa na zaburzenia somatyczne, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, związane z lękiem i zaburzeniami nastroju. Tianeptyna nie wpływa na sen i czujność ani nie działa na układ cholinergiczny. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że pobudza ona aktywność elektryczną komórek piramidowych w hipokampie oraz przyspiesza odzyskanie przez nie aktywności po funkcjonalnym zahamowaniu, a także zwiększa wychwyt zwrotny serotoniny w neuronach kory mózgowej oraz hipokampa. Zalecaną dawką jest jedna tabletki (12,5 mg) trzy razy na dobę przed posiłkami.¹⁴

W Polsce Coaxil został dopuszczony do obrotu 01.08.1995 r. we wskazaniu: w leczeniu zespołów depresyjnych.¹⁴

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów powyżej 15 r. ż. tianeptyny w leczeniu zespołów depresyjnych w porównaniu z trzema lekami antydepresyjnymi o największym (wg danych IMS od lipca 2006 r. do czerwca 2009 r.) udziale w rynku w Polsce – sertralina, fluoksetyna i paroksetyna. W wyniku przeglądu systematycznego, do analizy podmiot odpowiedzialny zakwalifikował trzy przeglądy systematyczne¹, 10 randomizowanych badań klinicznych RCT¹ (wśród nich: w czterech RCT porównywano tianeptynę z fluoksetyną, w czterech tianeptynę z paroksetyną a w dwóch tianeptynę z sertralina) oraz dwie publikacje zawierające zalecenia i wytyczne praktyki klinicznej^{15,16}. Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo jeden przegląd systematyczny z metaanalizą oraz trzy RCT porównujące skuteczność tianeptyny z placebo.^{17,18,19,20} W badaniach posługiwano się następującymi skalami i kwestionariuszami oceny: skala oceny depresji Montgomery-Asberg – MADRS, skala oceny depresji Hamiltona – HAM-D, skala oceny depresji HARD, skala depresji Becka – BDI, geriatryczna skala oceny depresji – GDS, skala ogólnej oceny klinicznej – CGI (składająca się z trzech podskal: CGI-S – skali ogólnego wrażenia klinicznego mierzącej ciężkość obecnych objawów, CGI-I – mierzącej poprawę stanu zdrowia pacjenta oraz CGI-C, w której oceniane są efekty zdrowotne oraz bezpieczeństwo terapii), skala Lęku Hamiltona – HAM-A, skala lęku COVI, skala lęku FARD, skala lęku BAS, skala AMDP-5 (stosowana w celu standaryzacji danych psychiatrycznych oraz do pomiaru wielośrodkowych i wieloczynnikowych prób klinicznych leków). Jakość odnalezionych badań została oceniona na od 2 do 3 punktów w skali Jadad. Stosunkowo niskie oceny były spowodowane niepełnym opisem sposobu randomizacji/zaślepienia lub brakiem zaślepienia.¹

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tianeptyny przedstawione przez podmiot odpowiedzialny ograniczone do trzech leków z grupy SSRI należy uznać za niewystarczające. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi oraz zdaniem ekspertów w leczeniu depresji stosowane są leki z różnych grup farmakologicznych.

Porównanie skuteczności tianeptyny z fluoksetyną

We włączonych RCT zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w nasileniu objawów depresji wg skali MADRS na korzyść fluoksetyny (MD=3,10; 95%CI: 0,98; 5,22; p=0,011), a na korzyść tianeptyny w odsetku pacjentów z remisją choroby (RB=0,57; 95%CI: 0,40; 0,82; p=0,002). Nasilenie objawów choroby wg skali HARD było statystycznie istotnie większe u pacjentów leczonych tianeptyną (MD=0,50; 95%CI: 0,32; 0,88; p<0,0001), przy czym różnica występowała pomiędzy grupami już w momencie kwalifikacji do badania (MD=0,60; 95%CI: 0,40; 0,80; p<0,00001). Analogiczne wyniki otrzymano dla skali FARD. Statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść tianeptyny dla nasilenia objawów choroby zaobserwowano w badaniu wg skali CGI-S (MD=0,3; p=0,03), natomiast dla poprawy objawów choroby wg skali CGI-I zaobserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść fluoksetyny (p=0,01). Zaobserwowano również statystycznie istotne różnice w nasileniu objawów depresji wg skali GDS na korzyść fluoksetyny. We włączonych do analizy dwóch przeglądach systematycznych nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy dwoma lekami.

Porównanie skuteczności tianeptyny z paroksetyną

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a paroksetyną w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie wg skali MADRS, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D, remisja choroby wg skali HAM-D, nasilenie objawów depresji wg skali MADRS, HAM-D, CGI-S, CGI-I i BDI, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali MADRS oraz nasilenie objawów lękowych wg skali HAM-A i BAS. W większości badań nie było trzeciego ramienia placebo, co połączone z brakiem różnicy znamiennej między tianeptyną i paroksetyną nie pozwala ocenić czy badane leki w ogóle działały.

Porównanie skuteczności tianeptyny z sertralina

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a sertralina w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie wg skali MADRS, HAM-D, CGI-I oraz CGI-

C, znacząca poprawa wg skali CGI-C, doraźna terapia lekami przeciwłękowymi, nasilenie objawów depresji wg skali MADRS, HAM-D i CGI-S, nasilenie objawów lęku wg skali HAM-A i COVI. W większości badań nie było trzeciego ramienia placebo, co połączone z brakiem różnicy znamiennej między tianeptyną i sertralina nie pozwala ocenić czy badane leki w ogóle działały.

Porównanie skuteczności tianeptyny z placebo

W badaniach wykazano istotną statycznie przewagę tianeptyny dla następujących punktów końcowych: lepsza skuteczność w punktach skali MADRS, zaawansowanie choroby i ogólna poprawa, mniejsza częstość nawrotów depresji (analiza ITT pomiędzy 42 dniem a 18 miesiącem leczenia oraz analiza per protocol po 18 miesiącach), częstość odpowiedzi na leczenie. Ponadto, zgodnie z wytycznymi, skuteczność tianeptyny w zapobieganiu nawrotom depresji względem placebo jest udowodniona.

W publikacjach zawierających zalecenia i wytyczne praktyki klinicznej uznano skuteczność tianeptyny za porównywalną ze skutecznością leków z grupy SSRI, nie stwierdzono także statystycznie istotnych różnic w skuteczności tianeptyny w porównaniu do amitriptyliny i mianseryny. (Uwaga: w kilku badaniach nie było trzeciego ramienia placebo).

Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie RCT włączonych do analizy oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.¹⁴

Porównanie bezpieczeństwa tianeptyny z fluoksetyną

Metaanaliza wyników badań porównujących bezpieczeństwo tianeptyny i fluoksetyny wykazała statystycznie istotną różnicę w odsetku pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi na korzyść tianeptyny (RR=0,83; 95%CI: 0,70; 0,99; p=0,04). W jednym RCT wykazano, że odsetek pacjentów wycofanych z badania ze względu na zdarzenia niepożądane był statystycznie istotnie wyższy w grupie leczonych fluoksetyną w porównaniu z grupą tianeptyny (RR=0,32; 95%CI: 0,13; 0,78; p=0,01). W pozostałych punktach końcowych (m. in. próby samobójcze, zgony, nudności i wymioty, zaburzenia układu trawiennego, zastój moczu, senność, artralgia, zwiększenie masy ciała, bóle głowy) nie wykazano statystycznie istotnych różnic.

Porównanie bezpieczeństwa tianeptyny z paroksetyną

Metaanaliza wyników badań wykazała statystycznie istotną mniejszą częstość występowania działań niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących tianeptynę (RR=0,80; 95%CI: 0,65; 0,98; p=0,03). W trzech RCT odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności, był statystycznie istotnie niższy w grupie pacjentów leczonych tianeptyną niż w grupie leczonych paroksetyną. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność, był statystycznie istotnie niższy wśród leczonych tianeptyną w porównaniu z leczonymi paroksetyną (1,2% vs 6,1%; p=0,04). W pozostałych punktach końcowych (m. in. próby samobójcze, wymioty, biegunka, drgawki, senność, lęk, szum w uszach) nie wykazano statystycznie istotnych różnic.

Porównanie bezpieczeństwa tianeptyny z sertralina

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy tianeptyną a sertralina w odniesieniu do następujących punktów końcowych (również działań niepożądanych określonych jako związane z leczeniem): jedno zdarzenie niepożądane, jedno działanie niepożądane o ciężkim/umiarkowanym/łagodnym/nieokreślonym stopniu nasilenia, nudności, biegunka, ból głowy, suchość w jamie ustnej, drgawki, ból brzucha, duszność, zaburzenia układu trawiennego (wymioty, bóle brzucha i zaparcia), wysypka, bolesne miesiączkowanie, hipotonia mięśniowa.

Porównanie bezpieczeństwa tianeptyny z placebo

Bezpieczeństwo tianeptyny nie różniło się od placebo. W jednym z badań stwierdzono wyższą częstość występowania bólów głowy w przypadku stosowania tianeptyny w porównaniu do placebo.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego¹⁴, stosowanie tianeptyny powoduje często (<10% i >1%): jadłowstręt, koszmary senne, bezsenność, senność, zawroty głowy, ból głowy, omdlenie, drżenia, tachykardię, skurcze dodatkowe, ból w klatce piersiowej, uderzenia gorąca, duszność, ból żołądka, ból mięśniowy, ból łędźwiowy, osłabienie, uczucie ściśniętego gardła; niezbyt często (<1% i

>0,1%): wysypkę grudkowo-plamkową lub wysypkę rumieniową, świąd, pokrzywkę; rzadko (<0,1% i >0,01%): nadużywanie i uzależnienie od leku, w szczególności u osób w wieku poniżej 50 lat z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie; częstość nieznaną: trądzik, zgłaszanie przypadków myśli lub zachowań samobójczych podczas leczenia tianeptyną lub wkrótce po jej odstawieniu.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Celem analizy była ocena kosztów stosowania tianeptyny w porównaniu z sertralina, fluoksetyną i paroksetyną w leczeniu zespołów depresyjnych. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zakładając brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych w analizie efektywności klinicznej opcji terapeutycznych. W wyniku analizy na dzień 16.11.2011, koszt 6-tyg. terapii dla jednego chorego z perspektywy NFZ (w nawiasie koszt rocznej terapii) tianeptyną oszacowano na [] zł ([] zł), fluoksetyną [] zł ([]), paroksetyną [] zł ([] zł) i sertralina [] zł ([] zł).

Podmiot odpowiedzialny dostarczył także ocenę wpływu na budżet (NFZ), stosowania tianeptyny (Coaxil®) w leczeniu zespołów depresyjnych w perspektywie 3 kolejnych lat. W ramach analizy oszacowano jedynie przyszłe wydatki refundacyjne stosowania tianeptyny, nie porównywano scenariuszy, tj. obecnego stanu finansowania danej technologii z takim, w którym zakłada się brak finansowania tej technologii (lub jej finansowanie na innym poziomie) ani nie przeanalizowano scenariuszy alternatywnych. Szacuje się, że na dzień 16.11.2011 roczne obciążenia NFZ związane z refundacją tianeptyny wyniosą ok. [] zł. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29.12.2011 r. ustala jednak nowe limity cen leków.

Tianeptyna jest refundowana w [] krajach europejskich.¹ Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację z Francji (HAS, 2001), dotyczącą finansowania tianeptyny ze środków publicznych.²¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego tianeptinum (Coaxil®)” nr AOTM-OT-0284. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, styczeń 2012
2. Pużyński S. Depresje i zaburzenia afektywne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009
3. Cleare A. Choroba afektywna jednobiegunowa (depresja nawracająca) [w]: Wright P., Stern J., Phelan M. Psychiatria. Tom 1. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008
4. Stan zdrowia ludności Polski w przekroju terytorialnym w 2009 r. Informacje i opracowania statystyczne, GUS, Warszawa, 2011 http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_ZO_stan_zdrowia_2009.pdf
5. Rybakowski J, et al. Standardy leczenia chorób afektywnych. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2007,1, 7
6. Ravindran AV et. All. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. J Affect Disord. 2009 Oct;117 Suppl 1:S54-64. Epub 2009 Aug 8
7. NICE: Depression in Adults (update); Depression: the treatment and management of depression in adults; 2009.
8. Institute for Clinical Systems Improvement (USA): ICSI Health Care Guideline: Major Depression in Adults in Primary Care; 2009
9. Anderson IM, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. Journal of Psychopharmacology, Jun 2008; vol. 22: pp. 343 - 396
10. Qaseem A, et al. Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2008;149:725-733

11. Wytyczne NGC (USA): Kaiser Permanente Care Management Institute. Depression clinical practice guidelines. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute, 2006 Mar. 196
12. Wytyczne NGC: American Medical Directors Association (AMDA). Pharmacotherapy companion to the depression clinical practice guideline. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2005. 24 p
13. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Depression; Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2004; 38:389–407
14. Charakterystyka Produktu leczniczego Coaxil
15. Sartorius N, et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: A CINP Task Force report based on a review of evidence. International Journal of Neuropsychopharmacology 2007;10(Suppl. 1):S1-S207
16. Haute Autorité de Santé. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES « Prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte» Avril 2007
17. Costa e Silva JA, Ruschel SI, Caetano D, Rocha FL, da Silva Lippi JR, Arruda S, Ozun M. Placebo-controlled study of tianeptine in major depressive episodes. Neuropsychobiology. 1997;35(1):24-9
18. Kamoun A, Delalleau B, Ozun M . Un stimulant de la capture de sérotonine peut-il être un authentique antidépresseur ? Résultats d'un essai thérapeutique multicentrique multinational. Encephale 1994 , vol 20, n 5, p. 521-525
19. Dalery J, Dagens Lafont V, De Bodinat C. Intérêt de la tianeptine dans le traitement des dépressions majeures unipolaires récurrentes. Etude versus placebo sur 16 mois et demi de traitement. Encephale 1997, vol 23, n1, p. 56-64
20. Levkovitz Y, Tedeschini E, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. J Clin Psychiatry. 2011 Apr;72(4):509-14
21. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Commission de la Transparence, Avis de la Commission, 7 février 2001: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010371.pdf>