



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. ZORYON – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour le dossier ZORYON, je demande à M^{me} Simonin de bien vouloir quitter la salle.

(L'expert, Sophie Laurent, entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons à ZORYON. L'expert externe est le Docteur Sophie Laurent. Le chef de projet est [REDACTED]. Elle va présenter le dossier avant de céder la parole à notre experte.

[REDACTED], pour la HAS.- Aujourd'hui, nous allons examiner les spécialités ZORYON, gélule et sirop. C'est une demande d'inscription Sécurité Sociale et collectivités de spécialisés à base de méthadone, indiquées chez les adultes et les adolescents dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3.

La méthadone est officiellement approuvée dans les douleurs sévères aux États-Unis, au Canada et dans différents pays d'Europe. Le dépôt d'une demande d'AMM reposait sur l'existence d'un usage bien établi dans l'indication demandée. En France, cet opioïde fort est depuis de nombreuses années cité dans les recommandations traitant des douleurs d'origine cancéreuse et est utilisé hors AMM dans ces situations.

Le laboratoire sollicite un SMR important dans l'indication du produit et une ASMR IV dans la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse non soulagée par d'autres opioïdes de palier 3.

J'ai sollicité deux expertises pour ce dossier, celle de M^{me} Sophie Laurent et celle de M. Patrick Dufour. M^{me} Laurent est responsable du centre d'évaluation et du traitement de la douleur, CETD, de l'IGR. Je lui laisse la parole.

M^{me} le D^r LAURENT. Merci de m'accueillir pour vous parler de la méthadone, médicament que je manie régulièrement depuis 12 ans à Gustave Roussy en antalgique.

C'est un médicament opioïde et complexe. Il est complexe de mise en œuvre, complexe en mode d'action. Cela en fait également son intérêt. Nous sommes tous finalement en antalgie un peu en train de chercher le Graal, une manière d'avoir une solution miracle pour soulager enfin nos patients de leurs douleurs, notamment en cancérologie. La méthadone en recours est investie. Nous avons aussi ce débat avec la kétamine. Tout ce qui peut nous permettre de faire des alternatives est peut-être un peu parfois surinvesti par les équipes. C'est toujours le problème des alternatives.

Cela reste un opioïde et nous voudrions avoir des arguments clairs sur des comparatifs.

Je voudrais juste vous dire qu'en douleur et en douleur du cancer, nous sommes dans le milieu de la cancérologie. J'y baigne et je vois ce que cela veut dire l'evidence based medicine en cancérologie. En médecine de la douleur, nous ne sommes pas des citadins mais des ruraux, voire même des sauvages. Nous avons très peu d'evidence based medicine aux douleurs.

Pour les alternatives pour des douleurs insuffisamment soulagées par les premiers paliers et chercher des alternatives comme la méthadone, vous ne trouvez aucune étude dans cette situation. J'ai essayé d'en monter, de monter des PHRC. Nous avons une énorme variabilité de patients, de situations et il est de plus en plus complexe de monter des essais contrôlés.

Ce que vous aurez dans la littérature, pour parler de la méthadone, c'est la seule chose que nous pouvons faire, c'est-à-dire des études de première ligne, méthadone versus morphine ou oxycodone. C'est ce qu'on a comme evidence based medicine pour ce médicament. Il ne montre peut-être pas de supériorité dans la première ligne mais pas d'infériorité. Nous sommes sur un opioïde efficace pour traiter la douleur du cancer, un peu plus complexe à manier parce qu'il y a plus de modes d'action de ce médicament avec à la fois des récepteurs opioïdes, un effet anti-NMDA et un effet épargneur de recapture des monoamines.

C'est intéressant et complexe. Nous sommes sur un médicament que nous mettons en place en hospitalisation. Une autre caractéristique de la méthadone est une demi-vie longue et courte : un pic d'effet court qui fait que l'on est sur un médicament qui peut être utilisé comme à libération immédiate à donner au moment de la douleur et en même temps très long, qui est en lui-même le LP. C'est le seul comme cela : à la fois un LP naturel et un LI (libération immédiate).

Intellectuellement, il faut arriver à pouvoir comprendre, le manier et savoir comment le gérer. Quand c'est mis en place, c'est une grande liberté pour les patients qui peuvent prendre leur dose uniquement quand ils en ont besoin (au moment où ils sont douloureux), plus ou moins le fractionner en fonction du rythme de leur douleur. C'est pratique, mais au début, voilà, je donne des interdoses, mais je dois les prendre en compte dans la dose totale, et cela peut jouer dans le surdosage. Nous avons une difficulté de démarrage plus complexe. Nous avons les risques cardiaques, qui sont contrôlables, mais il faut faire un ECG. Nous avons la problématique que nous avons moins avec les autres opioïdes, qui est les interactions médicamenteuses avec le métabolisme par le cytochrome.

Après avoir dressé ce tableau, nous avons des avantages, par exemple en cas d'insuffisance rénale. Nous avons la stabilité du médicament.

Nous sommes dans un moment par rapport aux opioïdes très tendu. Nous avons la problématique de la crise des opioïdes aux États-Unis que nous voyons arriver depuis des années parce qu'ils ont fait n'importe quoi. Nous ne sommes pas dans cette situation, mais nous avons une pression médiatique importante. Quand nous mettons un nouvel opioïde, il faut réfléchir à ce que l'on fait et pourquoi.

Je pense que c'est le bon moment de mettre de la méthadone. C'est justement un médicament opioïde qui ne va pas donner de syndrome de sevrage et un de ceux qui donnent le moins

d'addiction. C'est pourquoi il est utilisé en addictologie. La première carrière de la méthadone quand il a été synthétisé, c'était en antalgique. Au moment de la guerre du Vietnam, avec le développement de problèmes de toxicologie en Amérique, ils ont utilisé la méthadone en se rendant compte qu'elle stabilisait les patients sur la demi-vie. L'addictologie, c'est une deuxième carrière, car c'est un traitement qui permet de la stabilité.

À notre époque de crise des opioïdes, en particulier autour de l'oxycodone et du fentanyl, revenir à la méthadone comme antalgique à une logique. Mettre cet opioïde aujourd'hui dans l'AMM est une bonne chose (et dans la disponibilité pour les hôpitaux).

Le maniement étant complexe et la méthadone étant une alternative du fait de la complexité, au niveau de la population cible, nous serons sur une population réduite de patients. Je mets en place la méthadone pour 50 patients par an à peu près, donc environ un par semaine. J'ai un gros recrutement, un gros service en cancérologie. J'imagine peut-être 1000 ou 2000 patients par an. Il faut une hospitalisation, une expertise, un suivi, et naturellement, il est plus facile de faire autre chose.

Puis il y a le rapport où j'ai détaillé pas mal de points sur le rapport du laboratoire qui était décevant. C'est autre chose. Nous sommes là pour parler du produit.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Vous vous êtes exprimé de façon claire et précise. C'est un sujet délicat. Nous sommes très sensibilisés au risque d'addiction dès que l'on fait appel à des opioïdes. Nous en parlons régulièrement au sein de la Commission. Ce que vous dites est important en termes de facilité d'emploi. Libération immédiate et prolongée, c'est un avantage, mais il ne faut pas oublier qu'à ce moment-là, il y a sans doute un effet additif. Mais je pense que c'est prescrit par des spécialistes qui prennent en charge ce point, qui doit sans doute être rappelé dans la mesure où ils peuvent ensuite avoir ce traitement en dehors de l'hôpital.

M^{me} le D^r LAURENT.- Ce sont des patients que nous sommes obligés de suivre derrière. Même avec un relais ville, il faut qu'il y ait un suivi par des médecins douleur.

En fait, nous avons un pic, mais nous sommes très loin des pics des fentanyl transmusqueux, qui implique très rapide et addictogène. Le problème des fentanyl transmusqueux, c'est qu'on a un pic d'effet puis sache un creux très important qui fait le lit du manque de « je dois en reprendre ». Avec la méthadone, on a un pic et une décroissance lente qui fait qu'il n'y a pas ce risque de développer une addiction.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez insisté sur la diminution du risque d'addiction par rapport à d'autres opioïdes. Cela lui réserve une place.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je voudrais refaire préciser la population cible. Quand vous dites que vous faites 50 par mois...

M^{me} le D^r LAURENT.- Par an.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est pour votre centre et vous estimez qu'en France, c'est 2000 ? Le laboratoire, grosso modo, demande 10 fois plus, 19 000.

M^{me} le D^r LAURENT.- Cela fait 19 000 hospitalisations, suivis réguliers... donc 100 000 consultations. À un moment, cela ne rentrera pas dans les structures de douleur chronique. Nous ne sommes pas assez nombreux. C'est possiblement une population à terme, mais cela va rester compliqué à mettre en place. Je ne suis pas sûre. Il y a peut-être 19 000 patients qui pourraient en bénéficier, mais je ne pense pas qu'il y aura 19 000 traitements faits.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous pensez que ce sera limité par la mise en place. Mais une fois mis en place, vous avez l'air de dire que c'est assez simple à gérer. Il n'y en aura peut-être pas 19 000 tout de suite, mais au bout d'un ou deux ans, viendra-t-il vraiment 19 000 ?

M^{me} le D^r LAURENT.- Non. On arrive à maintenir les gens sous méthadone plus longtemps que d'oxycodone ou de fentanyl où on a souvent besoin d'augmenter les doses. Mais il y a tellement d'interactions médicamenteuses que nous sommes obligés d'arrêter sur de nouvelles lignes de traitement de chimiothérapie, immunothérapie ou hormoneothérapie. Nous avons des interactions et nous sommes obligés d'arrêter. Nous n'allons pas les laisser pendant des années. Je ne pense pas que nous arriverons rapidement aux 19 000. Cela me paraît difficile.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous devons préciser la cible. C'est notre rôle. Dans la suite des négociations entre le laboratoire et le CEPS, c'est un paramètre important pour la prise en charge. De 2000 à 19 000, cela fait un gros écart. On manque de renseignement précis. Nous sommes quand même obligés de donner une idée de l'estimation.

M^{me} le D^r LAURENT.- Nous sommes 50 médecins de douleur du cancer en France.

M. LE PRÉSIDENT.- Rapporté au nombre de centres.

M^{me} le D^r LAURENT.- Il y a 300 médecins temps plein douleur chronique en France. Nous n'arriverons pas à gérer ça nous en avons 50 à quatre. Si on a une file active... Il sera compliqué d'avoir autant. Je n'arrive pas à me rendre compte. Je trouve que 19 000, cela fait beaucoup. Mais je manque d'éléments.

Ma collègue disait que pour l'hydromorphone, il y avait 1500 prescriptions par an. C'est un opioïde sous-jeté et peu connu. La méthadone est peut-être un peu plus à la mode. Ce sont des prescriptions et non pas un nombre de patients. Plus la population cible est basse et plus ils demandent d'argent ? Je ne sais pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est notre rôle. Notre rôle, c'est d'évaluer à peu près. Il y a trois centres. Vous êtes un gros centre.

M^{me} le D^r LAURENT.- Nous sommes le plus gros.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est 50 par an.

M^{me} le D^r LAURENT.- Peut-être 100 patients avec l'AMM, mais pas au-delà.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous estimez que si on tourne autour de 10 000, on sera certainement sur la borne haute.

M^{me} le D^r LAURENT.- Oui, cela s'est bien !

M. le D^r BLONDON.- L'une des façons de répondre à cette question, c'est aussi de bien définir la population de l'indication. Pour moi, ce n'est pas encore très clair, notamment à la lecture de l'AMM. En gros, est-ce que vous positionnez la méthadone en tout dernier recours après l'échec de tous les autres opioïdes ou parmi les autres opioïdes, éventuellement en deuxième ligne ?

M^{me} le D^r LAURENT.- Merci. C'est un point effectivement essentiel. Pour moi, la méthadone est après les opioïdes de première ligne qui sont au moins trois : morphine, morphine oxycodone... L'hydromorphone ne devrait pas être aussi loin que la méthadone, car elle est plus facile à mettre en place en ambulatoire et il y a moins d'interactions médicamenteuses, donc on devrait plus l'utiliser. Il y a le fentanyl à mettre avant si on peut l'utiliser, mais ce n'est pas toujours évident. Elle vient au moment où l'on n'y arrive pas avec ces médicaments, que l'on a fait des rotations et où on peut se poser la question de passer en IV. Je la mets au moment de la question de passer en PCA. On peut aussi faire un passage PCA et réfléchir : « Je ne vais pas mon patient laisser trop longtemps en PSA. Je n'ai pas pu passer les autres opioïdes en per os et je vais mettre la méthadone pour rester sur du per os. Je vais mettre la discussion de la méthadone avant la discussion de techniques interventionnelles (intrathécale, péridurale et autres). »

Dans le schéma, je le mets plutôt en troisième. Il y a eu au moins une rotation avant a priori. Je n'ai pas aujourd'hui d'élément clair me disant : « Sur les douleurs neuropathiques, je suis mieux. » Même si nous avons des notions où sur les douleurs pleurales, on marche mieux, et sur des douleurs un peu complexes ou des envahissements. Nous avons le problème de rester en per os. Ils n'ont pas demandé l'AMM pour la méthadone en IV. À mon avis, c'est idiot. Il serait bien d'avoir la méthadone IV en cancérologie. Pas en addictologie ! Mais en cancérologie, ce serait intéressant. C'est la stratégie du laboratoire, mais c'est une alternative importante à un moment. On me l'a demandé en ATU dans certains centres.

Voilà pour le positionnement.

Une autre chose dont j'ai oublié de parler est pour moi très importante : c'est le problème de l'éducation des professionnels. Il est marqué dans l'AMM qu'ils doivent s'engager sur des outils d'information. Il faut absolument qu'on ait une cohorte et une vision de ce qui va se passer. Mettre sous méthadone, c'est une recette de cuisine (avec cette pharmacologie, les interactions, etc.). Cela va dépendre des ressources de chaque endroit. La recette de cuisine n'est pas du tout établie. Nous avons tous les ingrédients et il faut voir comment cela se met en place, quels sont les effets secondaires. Avec les structures françaises, différentes des organisations de soins américaines ou canadiennes, quelle est la manière de mettre en place la

méthadone la plus simple et la plus optimisée ? Il faut que l'on ait la cohorte et des outils d'information.

J'ai joint des outils que j'ai faits de mon côté, car j'en avais besoin. Avec ma pratique de méthadone hors AMM, j'ai fait des outils pour les pharmaciens, médecins traitants, un outil d'information pour les patients et un protocole dans les services pour les infirmiers (y compris de nuit, de jour) qui suivent les patients sous méthadone. Si j'ai réussi à le faire avec les pharmaciens de mon hôpital, le laboratoire peut y arriver. Il faut absolument avoir ces outils. Sinon nous risquons d'avoir des problèmes.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez été très claire et nous le dirons.

M. le P^r DUFOUR.- L'AMM est à partir de 15 ans. Il y a des données entre 15 et 18 ? Le dossier est assez pauvre. On a une étude randomisée sur deux façons d'administrer qui ne se comparent à rien. Le plus jeune est 21 ans. Avez-vous des données à partir de 15 ans ?

M^{me} le D^r LAURENT.- J'ai une série de cas de méthadone en pédiatrie que j'ai faite hors AMM et que j'ai sortie en poster. J'ai un peu regardé ce qui se passait à l'AMM de 15 ans vient de ce qui passait en addictologie où elle avait été demandée à 15 ans, peut-être pour pouvoir attraper les adolescents dépendants. À l'époque, il n'y avait que les composés alcooliques. Le sirop est très dosé en alcool. C'est compliqué pour certains enfants. Il y avait plusieurs concentrations. Quand on n'avait pas les gélules, on donnait les bonnes doses d'alcool. Il fallait trois flacons différents pour retrouver la bonne dose.

Pourquoi 15 ans plutôt que 18 ? Je pense que cela vient d'une donnée historique, mais je n'ai pas d'autres explications.

[REDACTED], pour la HAS.- Il est contre-indiqué chez les moins de 15 ans concernant l'indication traitement substitutif. C'est écrit dans le RCP. Cela vient de là. C'est une transposition.

M. le P^r DUFOUR.- Ma deuxième question, c'est être clair sur des restrictions de prescription. CETD, j'ai compris. Et dehors des CETD, qui aura le droit de prescrire cela ? Les consultations CETD, on ne les a pas tout de suite. Je suis à Strasbourg, c'est deux mois. On ne va pas attendre. Comment faire ?

M^{me} le D^r LAURENT.- Ce sont les professionnels qui s'occupent de douleurs rebelles. On est dans la cancérologie. Il y a bien sûr les équipes de soins palliatifs qui sont impliquées et qui utilisent la méthadone. Les deux sociétés savantes intéressées par la méthadone, c'est le SFETD et la SFAP. C'est où cela se discute. Il y a beaucoup de pratiques hors AMM déjà réalisée en USP et par les EMASP. Cela dépend des professionnels. Il faut libéraliser un peu cette formation, mais c'est cela.

M. le P^r DUFOUR.- L'instauration du traitement se fait en CETD et le relais par des médecins habitués à traiter la douleur.

M^{me} le D^r LAURENT.- Non, l'instauration n'est pas forcément dans un CETD, mais par une équipe de recours soins de support qui a l'expertise du traitement. On parle de l'oncologie. Pour les patients suivis en oncologie qui ont des douleurs complexes, l'oncologue doit avoir le recours d'un médecin de soins de support, ou s'il n'en a pas à proximité, un peu plus haut ou un peu plus loin. Cela doit être une équipe soins de support. Il y a les experts douleurs soins palliatifs. Des fois, ils font les deux ou c'est séparé. Cela doit s'organiser. Cela s'organise plutôt bien.

Une fois que c'est instauré, les renouvellements peuvent être faits en ville, par l'oncologue éventuellement, s'il a la disponibilité, mais avec une réévaluation régulière. Il faut voir un patient sous méthadone de façon régulière tous les trois ou six mois. On ne peut pas se lâcher.

M. le P^r DUFOUR.- Il faut préciser que cela doit être pris en charge dans un contexte pluridisciplinaire. Il faut réévaluer régulièrement la cause de la douleur qui peut être approchée par d'autres techniques. Il y a souvent une prise en charge de la douleur et une escalade de dose sans que les équipes se posent la question : n'y a-t-il pas un élément nouveau accessible à un autre traitement ?

M^{me} le D^r LAURENT.- Ça, c'est la base de la prise en charge de la douleur du cancer. Je vous remercie. La base en cancérologie, c'est d'évaluer la douleur, évaluer la tumeur, croiser les informations, être attentif aux nouvelles douleurs. C'est la base de la formation qu'il faut continuer à faire et refaire. Ce n'est pas que manier les opioïdes. La douleur du cancer ce n'est pas que le maniement des opioïdes. C'est vraiment d'arriver à se poser ces questions et d'avoir cette approche pluridisciplinaire. Nous essayons de le développer dans les services soins de support. Je parle CLCC. Les réalités peuvent être différentes dans d'autres établissements hospitaliers, mais nous sommes tous sur la thématique de proposer tout ce qui est interventionnel en RI, en radiothérapie, articuler les traitements du cancer, les traitements de la douleur, les techniques non médicamenteuses et la prise en charge globale. Cela reste la base.

La méthadone, là-dessus, ce n'est pas du mécanique. Cela reste dans cette prise en charge. Maintenant, je ne pense que nous pouvons la réduire aux structures douleurs chroniques. Nous allons bloquer les patients. Au niveau de la prise en charge de la douleur du cancer, on essaie de faire avancer l'idée de niveau de prise en charge : qu'au niveau de chaque région, il y ait au moins un centre de référence qui puisse proposer des RCP complexes, des techniques complexes et des rotations, qu'il y ait ensuite des niveaux de consultation avec du personnel dédié de manière un peu plus délocalisée. Est-ce que la méthadone doit être mise dans les centres dits régionaux tertiaires ? Cela va dépendre de l'expertise de chacun. C'est compliqué. Vous n'aimez pas cela. Ce n'est pas très clair, ce que je dis, mais je pense...

M. LE PRÉSIDENT.- Si, je pense.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est très clair et d'autant plus que c'est en accord avec l'AMM actuellement. En fait, nous resterions dans ce qui est préconisé dans l'AMM. Elle écrit : « Le traitement doit être instauré par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et expérimentée dans l'utilisation de la méthadone. »

On n'irait pas plus loin. Nous restons dans ce qui est marqué dans le RCP.

M^{me} le D^r LAURENT.- « Expérimentée dans l'utilisation de la méthadone ». Si un oncologue est intéressé et se met à faire des rotations méthadone, et a donc cette expertise, il le fait. Il y en a que cela intéresse.

M. le D^r KOUZAN.- C'est ma remarque. Je suis en cancérologie pulmonaire. Il y a des médecins dans le service qui sont spécialisés dans les soins palliatifs. Il me semble adéquat... Elle prescrit déjà de la kétamine. J'abonde dans le sens qu'il ne faut pas le restreindre aux centres officiellement de traitement de la douleur, mais le laisser prescrire par des spécialistes qui ont l'expérience, en particulier dans les soins palliatifs, de ces médicaments.

Je voudrais abonder dans le fait que c'est une situation assez classique : les gens sont mis à des morphiniques pour une douleur, le traitement anticancéreux commence à agir, on laisse dans la nature et ils reviennent pour surdosage morphinique. C'est une situation classique.

M^{me} le D^r LAURENT.- Il y a encore de l'information à faire.

M. le P^r THIERRY.- Je prends la suite. Nous ne sommes pas dans l'addictologie, mais il y a un risque de surdosage et d'overdose avec la méthadone. Quelle est votre position sur l'accès à la naloxone sous ses différentes formes ? En France, c'est devenu un problème aigu et dénoncé par les associations de patients.

M^{me} le D^r LAURENT.- Nous avons quand même beaucoup moins de surdosages. En France, nous ne sommes pas si mauvais que cela pour le maniement des opioïdes. J'ai cette impression.

M. le D^r ROSENHEIM.- 500 morts par an. Il faut arrêter ce discours qui dit qu'en France, ce n'est pas comme cela. C'est l'effet Tchernobyl.

M^{me} le D^r LAURENT.- Par opioïde de prescription ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui.

M^{me} le D^r LAURENT.- Je suis un gros prescripteur d'opioïdes. C'est pareil. Plus nous faisons les choses, plus nous les maîtrisons, et moins peut-être nous avons de risques. Nous n'avons pas tant de problèmes. En tout cas, nous arrivons à identifier les choses. Il y a une vraie question de prise de conscience : quand je prescris un opioïde, qu'est-ce que j'en fais derrière ? Il ne faut pas forcément le laisser définitivement. Il y a peut-être une épidémie qui vient parce qu'il n'y a pas assez d'information faite sur les opioïdes. Mais je vois le mouvement des Américains qui sont des mouvements excessifs de balancier. Nous travaillons avec les addictologues. Nous avons un mouvement de sous-traitement aussi avec les opioïdes.

C'est un débat passionné, important, que nous essayons de mener de manière claire. Maintenant, les patients en cancérologie sont de plus en plus complexes de plus en plus longtemps. Nous avons une épidémie de métastases osseuses. Nous avons des épidémies de

problématiques douloureuses. Oui, nous devons peut-être être plus impactant sur la formation et le suivi.

Sur la naloxone, si on la donne à chaque patient sous opioïdes, que risque-t-il ? Pour la méthadone, cela ne suffira pas, car il a une demi-vie longue. Si on manie bien la méthadone, on évite d'avoir cela.

Je veux bien qu'on se pose sur les 500 décès. D'où partent des prescriptions ? Dans quel cadre ? Et où est notre problématique ? Est-elle dans la prise en charge de la douleur du cancer ou ailleurs ?

M. LE PRÉSIDENT.- On parle du cancer. La précision est importante.

M. le D^r ROSENHEIM.- Ce qui me gêne (et cela va avec ce que j'ai dit précédemment), c'est que dans l'AMM, les douleurs modérées sont considérées comme une indication du produit alors que tous les comparateurs sont qualifiés comme étant indiqués dans les douleurs sévères ou intenses. Est-ce que vous pensez qu'un patient qui a des douleurs modérées pourrait bénéficier de la méthadone ?

M^{me} le D^r LAURENT.- Je reprends les dernières recommandations de l'OMS qui ne met plus de palier II dans ses recommandations. Elle ne recommande plus les paliers II. Nous avons du coup cette difficulté qui est une conjonction de problématiques. Les paliers II donnent aussi des problèmes d'accumulation, d'effets secondaires, etc., donc on ne peut pas les monter indéfiniment. On doit les réduire. Nous avons déjà réduit la codéine... C'est un premier mouvement de balancier. L'autre mouvement de balancier, c'est : les opioïdes forts (palier III) ont un risque addictif et leur maniement est complexe. Il n'empêche que pour l'OMS, c'est paliers I, paliers III pour douleurs modérées à sévères et ils mettent la méthadone dedans.

Je ne pense pas que nous le ferons, mais c'est une vraie question : faut-il mettre modéré ou sévère ? Un patient qui a une douleur à 6 persistant dans le temps liée à un cancer a une douleur dite modérée mais relève à un moment des paliers III. Nous n'y arriverons pas avec des paliers II. La « two step » est logique en cancérologie.

M. LE PRÉSIDENT.- Avec prudence, laisser à l'appréciation du médecin, cela vaut la peine de laisser modéré malgré le vrai risque que souligne Michel, et ne pas insister sur le fait qu'il faut le réserver à sévère. Ce serait gênant pour vous spécialiste.

M^{me} le D^r LAURENT.- Comme dans l'AMM, nous sommes sur un médicament qui intervient en rotation, c'est que nous avons déjà mis des paliers III. C'est une douleur qui persiste malgré un traitement palier III bien conduit. Je ne veux pas le mettre en première intention. Nous sommes clairs.

M. le D^r BIRGE.- Si j'ai bien compris, le facteur limitant, c'est l'hospitalisation qui est nécessaire pour l'instauration du traitement. Quelle est la durée moyenne de cette hospitalisation ? Est-ce qu'une hospitalisation en HAD pourrait être une option ?

M^{me} le D^r LAURENT.- J'ai l'expérience des deux. Il m'est arrivé de faire la mise en place en HAD. L'hospitalisation en général dure quand même sept jours. Nous savons très vite sur les premiers jours si finalement nous allons aller assez vite pour trouver la dose. Parfois en trois ou quatre jours, nous avons la dose et l'équilibre est rapide. La demi-vie pour chaque patient est variable. Nous avons des patients avec des demi-vies longues. Plus les patients sont enrobés, plus nous avons un stockage et plus nous allons avoir un relargage, donc plus cela va être long. La durée d'hospitalisation dépend un peu du poids du patient.

Pour la HAD, la problématique est justement d'arriver à faire, en même temps que la mise en place, une éducation thérapeutique du patient pour lui expliquer ce phénomène de LI et LP. Dans une HAD avec qui nous avons l'habitude de travailler, cela peut marcher. Mais ce sont des infirmiers n'ont pas cette notion et, du coup, sont perdus : « est-ce du LI ou du LP ? Qu'est-ce que je donne ? Est-ce qu'il ne faut pas que je donne autre chose donc une interdose ? » Cela peut être compliqué. Il faut avoir une évaluation un peu fine.

En HAD, cela demande au moins des suivis téléphoniques au milieu. C'est pour des patients allergiques à l'hospitalisation. Je fais cela pour des patients qui ne sont pas seuls à la maison. La HAD est dans un endroit solide. J'ai plusieurs critères. Cela me va que cette possibilité ne soit pas marquée. Nous allons le faire. Mais ce sera un médecin qui sera à l'aise pour l'organiser pour un patient. C'est d'autant plus faisable que cela dépend de quoi nous partons. Nous partons d'un per os à une dose 200 ou 300 équivalent morphine orale. Si nous partons une PCA IV qu'il faut décroître et passer en relais méthadone, c'est déjà trop compliqué. Je préfère que l'on ne mette pas d'HAD. Cela reste une option.

M. Le P^r SAINT JEAN.- Je voudrais interroger votre pratique puisque dans le dossier et dans la Cochrane, nous n'avons pas l'information. Vous avez parlé d'une épidémie de métastases. Il y a une épidémie de cancers chez les sujets de plus de 80 ans. Les réactions indésirables aux paliers III sont très fréquentes. Dans votre expérience, ma méthadone chez les très vieux, c'est plus ou moins facile ? Intéressant ou pas très intéressant ?

M^{me} le D^r LAURENT.- Plutôt intéressant. Avec la méthadone, nous arrivons en général à simplifier les co-antalgiques, l'ordonnance. Je pense que c'est toujours bien chez les personnes âgées. Je n'ai pas plus de problématique chez les personnes âgées.

Sur les effets secondaires de la méthadone, les opioïdes ont des profils d'effets secondaires un peu différents : la somnolence sort un peu plus, mais nous avons moins les effets cognitifs d'habituation. Cela est intéressant. Pour la personne âgée, avec la morphine, l'oxycodone, nous avons les effets cognitifs que nous avons moins avec la méthadone. Il faut gérer la somnolence. Nous avons un peu moins de constipation.

M. Le P^r SAINT JEAN.- C'est un profil intéressant.

M^{me} le D^r LAURENT.- Oui. Bien sûr en fonction du terrain cardiologique. Est-ce que le patient est sous CORDARONE ? Cela mis à part. Puis il y a les traitements spécifiques du cancer. Cela se

discute. C'est pareil. En douleur en oncologie, c'est un dialogue médecin douleur/oncologue et il faut qu'on croise.

M. Le D^r BINARD.- Concernant la crise des opioïdes et les 500 décès, ce problème se passe essentiellement en dehors de la cancérologie.

M^{me} le D^r LAURENT.- C'est tout notre problème. C'est des millions de gens qui ont eu un cancer qui ont eu besoin de cela. Nous avons toute cette éducation à faire sur les patients restés sous opioïde. Les perdus de vue sous opioïdes, c'est le problème. Il faut faire de l'éducation auprès des médecins traitants. Ce ne sont pas des patients que l'on voit mais que l'on récupère. J'ai récupéré une patiente en SOPHIDONE 28 fois deux depuis 10 ans, en rémission complète du cancer qui atterrit. Nous faisons du partenariat avec les addictologues dans nos centres. C'est un thème que nous n'arrêtons pas de traiter et nous allons essayer de sortir des recommandations. Mais par pitié, les patients en oncologie ont de plus en plus besoin d'opioïdes ! Il faut vraiment être précis. Il faut décortiquer. Il ne faut pas se cacher les yeux. Je travaille de manière rapprochée sur cette problématique. Nous faisons les informations. Nous rédigeons les outils. L'oncologie en a besoin !

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous pouvons arrêter là la discussion, sauf si vous avez une question d'importance majeure. Nous avons vu beaucoup de choses.

M. le D^r BIRGE.- Je voudrais revenir sur la thématique de la méthadone, dont j'ai l'expérience en addictologie en médecine générale. En addictologie, c'est un produit extraordinaire qui a plein d'avantages par rapport à la buprénorphine. Notamment avec des patients qui sont passés de l'un à l'autre et qui se sentent beaucoup mieux avec la méthadone. C'est anxiolytique et antidépresseur ce que n'est pas du tout la morphine. Il y a plutôt moins d'effets secondaires. Je m'étonne que les autorités françaises aient autant de réticence sur la méthadone qui est commercialisée depuis plus de 30 ans dans d'autres pays. Il y a un gros recul d'utilisation. En addictologie, il y a eu un essai qui a démontré que l'initiation pouvait se faire en ville. Ce n'est toujours pas passé. Je pense que l'ANSM bloque. Je ne sais pas pourquoi. C'est un frein fantastique à l'utilisation en ville en addictologie.

Une seule prise par jour, c'est un plus par rapport au SKENAN et autres.

M^{me} le D^r LAURENT.- On ne fait pas de la même manière la mise en place de méthadone. En addictologie, vous allez donner une prise par jour et l'augmenter petit à petit. Si je fais cela en douleur, j'ai un patient 2,5 mg matin et soir... Oui, je le fais en ambulatoire. Mais ce n'est pas ce que nous faisons. Dans notre situation de douleur cancéreuse, les patients ont déjà des opioïdes à dose importante. Nous avons le problème d'un éventuel sevrage à l'arrêt de l'autre. Comment passer de l'un à l'autre ? Nous pouvons démarrer à 20 mg fois trois. Vous ne le faites jamais en addictologie.

M. le D^r BIRGE.- Au long cours, c'est une prise par jour.

M^{me} le D^r LAURENT.- Pas en douleur. En fait, nous nous servons de l'effet pic au moment de la prise. En douleur, l'utilisation de la méthadone est plutôt fractionnée. Si le patient a des douleurs hyper stables, on pourrait lui donner une prise par jour. Mais comme en cancérologie, c'est surtout des douleurs instables, la plupart du temps, il fractionne. Ce n'est pas le même schéma.

Nous avons aussi la question : le patient sous méthadone en substitution, comment passer de la méthadone en antalgique ? Est-ce qu'on la garde ? Ce sont deux mondes qui doivent discuter ensemble. Ce n'est pas pareil. Je suis d'accord que vous continuiez à le faire en addictologie en ambulatoire. Pour nous, ce sera exceptionnel d'être dans une situation qui nous le permette.

M. le D^r BLONDON.- Dans l'étude sur 146 patients, qui est de courte durée, il y a deux décès liés au traitement. Est-ce que cela paraît beaucoup par rapport au comparateur ou est-ce que dans la norme ?

M^{me} le D^r LAURENT.- Cela m'a vraiment interrogée. Les deux décès dans le groupe stop and go ad libitum. J'ai un problème. Cette étude a été faite en disant le protocole stop and go ad libitum est le meilleur. Le montage de l'étude était fait pour démontrer que c'est mieux. Ils ne l'ont pas fait et il y a eu en plus les deux décès. Je suis plutôt inquiète. Dans les deux revues, c'est pareil. Dans le stop and go, on a plus de décès. Cela m'inquiète. C'est pourquoi je ne voudrais pas que l'on favorise cette méthode de titration. Il y a vraiment du travail à faire sur comment démarrer la méthadone. C'est important. Ce sont des données passionnelles. Elles sont uniquement dans le chapitre pharmacodynamique et non pas posologie.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est signalé.

Merci beaucoup pour tous ces renseignements extrêmement précis sur un problème délicat.

(L'expert quitte la séance.)

Nous avons eu les compléments d'information sur le mode d'utilisation de la méthadone, sur les avantages, sur les précautions à prendre. Elle a bien insisté. Nous avons vérifié si cela figurait toujours sur le RCP. La notion de suivi est très importante, comme le soulignait Patrick. Il faudra l'indiquer dans le projet d'avis. La nécessité d'avoir un suivi de ces patients, est-ce inscrit en clair ?

M. le P^r DUFOUR.- Et prise en charge pluridisciplinaire.

[REDACTED], pour la HAS.- Cela y est déjà.

M. le P^r DUFOUR.- Mais en pratique, ce n'est pas fait. Nous pouvons toujours l'écrire.

Par ailleurs, le dossier présenté par le laboratoire n'est pas extraordinaire.

M. LE PRÉSIDENT.- L'experte l'a bien souligné. Il est confus, il y a des erreurs.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu as lu le rapport ?

M. le P^r DUFOUR.- Un essai randomisé sur deux méthodes de titration par rapport à rien, c'est quand même...

M^{me} le D^r DEGOS.- Elle a été très explicite dans son rapport à ce sujet.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous voulez l'écrire explicitement dans l'avis.

M. le P^r DUFOUR.- Non. Sur les 15-18 ans, nous n'avons rien non plus.

M. Le P^r GUILLOT.- Ce dossier m'embête. Nous jugeons sur les dossiers. L'avis de l'expert est important et apporte énormément d'informations utiles. Je suis gêné. Le dossier est nul. Nous ne savons pas du tout si, par rapport à un opioïde classique, on a une action antalgique d'équivalence. C'est franchement embêtant.

Deuxièmement, nous avons besoin du produit. La manière dont elle l'a présenté, c'est clair. Je pense à l'action anxiolytique antidépressive, dont nous savons que dans la douleur cancéreuse, dans les opioïdes classiques, nous avons intérêt à faire des associations, car on a un effet sur la douleur supérieur à l'opioïde seul.

Une de mes craintes, c'est que le produit qui a une bonne réputation sur l'absence d'accoutumance, qui va avoir une bonne réputation, car on a une action sur trois récepteurs et pas seulement sur les récepteurs morphiniques, devienne la prescription de base. Si c'était démontré, pourquoi pas ? Mais cela ne l'est pas aujourd'hui.

Il faut vraiment que l'encadrement de la prescription soit très précis parce que sinon... et d'ailleurs, le laboratoire qui demande 19 000 en population cible, ce n'est peut-être pas anodin. Il faut être très précis sur la manière de la prescription de ce produit actuellement. Si le laboratoire arrive avec des données qui seront telles que nous sommes en droit de les attendre ici, nous pourrions élargir et j'espère que ce sera souhaitable. Mais aujourd'hui je, je pense qu'il faut vraiment l'encadrer.

Il faut vraiment que la prescription soit faite dans les RCP de douleur avec au moins un oncologue et un spécialiste douleur, soins de support ou soins palliatifs, pour avoir un encadrement de ce produit, dont aujourd'hui, nous n'avons pas de démonstration précise de son efficacité en alternative aux opioïdes.

M^{me} le P^r CLANET.- Je voulais revenir sur ce que tu disais. Si on compte que 300 médecins prescrivent vis-à-vis de la population cible entre 30 et 50 patients par an, le nombre de patients n'est pas faible. Ce n'est pas 2000, c'est plus.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas 19 000.

M. Le P^r GUILLOT.- Que ce ne soit pas 2000, je veux bien. Si c'est 19 000 qui doivent l'avoir et que c'est bien prescrit, je m'en fiche qu'il en ait 19 000. Mais aujourd'hui, j'ai peur que cela

devienne la prescription de facilité si la prescription n'est pas encadrée. Les gens risquent de dire : « C'est de la méthadone, donc il n'y a pas le problème de l'accoutumance. Nous sommes tranquilles, commençons par cela. »

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas l'AMM.

M. Le P^r GUILLOT.- On va donner deux jours OXYCODIN, et puis on va passer à cela... On aura moins le problème si cela est encadré.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut que cela soit encadré. Il y a des incertitudes. Mais nous ne allons pas nous priver d'un médicament qui est remarquablement efficace, qui doit être prescrit de façon très particulière, avec un suivi très particulier, initié dans des centres très particuliers, pour des patients très particuliers. À nous d'être vigilants et de nous assurer d'un suivi, etc.

M. Le D^r BINARD.- Outre la question de la prescription initiale encadrée, il y a la question de la réévaluation de la prescription initiale. Le problème des patients est que, dès qu'ils disent qu'ils sont équilibrés et qu'ils disent qu'ils n'ont plus mal, plus personne ne remet en cause la prescription et c'est renouvelé encore et encore. Et c'est comme cela que nous avons des gens sous morphine. Ce serait bien de dire dans l'avis que le centre initialement prescripteur doit réévaluer au bout de...

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sont des patients cancéreux, cancer avancé, douloureux.

M. Le D^r BINARD.- Elle donnait l'exemple de son perdu de vue qui revient au bout de six ans avec son cancer en rémission. Ce sont typiquement des patients qui auront eu de la méthadone.

M. le D^r KOUZAN.- Dans la cancéro-pulmonaire, il n'y a pas de risque d'addiction. C'est un classique : quand les patients ont une activité antitumorale, on baisse les doses. Je voudrais plaider pour qu'il n'y ait pas le mot RCP dans les restrictions de prescription, car c'est une structure qui existe dans très peu d'endroits. Dans mon hôpital, il n'y a pas de RCP douleur, mais il y a des médecins spécialisés dans la douleur qui ne font pas partie d'un centre comme celui de Villejuif mais qui font partie des soins de support palliatifs du département transversal.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord avec ce qui vient d'être dit. Pour moi, ce qui est important est que la réévaluation de ces patients soit faite par un binôme d'un médecin de soins palliatifs et d'un oncologue. Parfois, il faut faire des dégressions parce que les traitements de fond marchent. À l'inverse, j'ai vu des doses monter sans se poser la question qu'il y avait peut-être autre chose. Le classique, c'est la métastase à la colonne vertébrale que l'on monte alors qu'il suffit de faire un peu de rayons et cela soulage. Cette réévaluation doit avoir lieu.

Dans les autres pathologies, on ne fait pas des RCP sans arrêt. On n'y arrive pas. Il y a trop de dossiers. L'important, c'est la réévaluation périodique pluridisciplinaire pour remettre en cause et revoir si c'est la bonne stratégie, que ce soit sur le traitement de fond ou pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous l'inscrivons en clair tel que tu viens de le dire.

M. le D^r BLONDON.- Pour aller au bout de l'idée exposée par Bernard, qui est que nous pensons que ce médicament a une place dans ces pathologies difficiles à traiter mais que nous n'avons pas d'évaluation satisfaisante par rapport aux autres comparateurs, ne faut-il pas préciser dans la stratégie thérapeutique que c'est un médicament à utiliser en dernier recours, du moins en dernier recours des traitements oraux ou transdermiques, comme l'a dit l'expert ?

M. LE PRÉSIDENT.- Elle n'est pas dit dernier recours.

[REDACTED], pour la HAS.- Elle a dit après les traitements oraux ou transdermiques et avant la PCA. Elle le situe parmi les opioïdes forts donnés par voie injectable, dans le cadre de la rotation d'opioïdes forts donnés par voie injectable.

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour aller dans le sens du point soulevé par Jean-Pierre pour ce produit, comme pour tous les opioïdes, nous devrions mettre dans notre avis que la prescription de cet opioïde doit s'accompagner par la prescription de naloxone, non pas pour le patient, comme le croit l'expert, mais pour l'entourage.

M. le P^r DUFOUR.- Il y a quelques études randomisées qui comparent méthadone à morphine orale en première ligne, mais ce sont des petits effectifs et c'est compliqué de conclure.

M. le D^r BIRGE.- Je crois qu'il n'y a pas de raison de placer la méthadone de façon différente des autres opioïdes forts. Certes, l'évaluation est indigente, mais l'évaluation de la morphine est indigente. C'est l'évidence clinique. On ne peut pas demander à la méthadone d'être mieux évaluée que la morphine. Elle n'est pas plus dangereuse que la morphine et elle a des propriétés que n'a pas la morphine. Pourquoi fantasmer sur la méthadone vis-à-vis de la morphine ? Cela devrait être mis au même niveau. Ce n'est pas dans l'AMM, mais je pense qu'à terme, il faudra choisir entre morphine et méthadone. Pourquoi pas mettre méthadone d'emblée ? Le seul facteur limitant, c'est la titration et les interactions. Ce n'est pas terrible.

M. MARTIN, pour l'ANSM.- Sur la surveillance de la prescription, l'ANSM mène des enquêtes régulières sur la prescription des opioïdes en France. C'est très surveillé. Dans le cadre du traitement dans le cancer, nous sommes dans quelque chose très circonscrit.

Après, pour revenir sur l'évaluation qui a été faite, notamment le protocole mentionné, comme il a été dit, cela a été une discussion importante au moment de la commission initiale BR. Il a été vu deux fois dans cette commission en 2018 et 2019. La question de mettre le protocole utilisé dans le RCP s'est posée. Je crois qu'il y a trois protocoles qui pourraient être utilisés. Donc ce serait trop complexe de mentionner l'un des protocoles. Il est en section 5.2. En revanche, il a été demandé de mettre en place une cohorte. Le laboratoire doit fournir un protocole dans les six mois suivant la mise sur le marché, pour justement étudier le bénéfice/risque du protocole qui va être recommandé. Je crois qu'il y a un travail important à mener avec les centres de référence de la douleur pour qu'un ou plusieurs de ces protocoles soient recommandés. C'est une préoccupation qui a été largement discutée dans la Commission initiale VR. Elle ne trouve pas une réponse absolue compte tenu de la difficulté d'avoir un protocole vraiment bien écrit. Elle a souligné dans son intervention.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a une date de rendu.

M. MARTIN, pour l'ANSM.- Un an post-autorisation, le laboratoire doit fournir un protocole que l'on doit étudier.

[REDACTED], pour la HAS.- L'AMM date de décembre 2018.

M. MARTIN, pour l'ANSM.- Oui, cela doit être déposé d'ici la fin de l'année.

M. Le P^r THIERRY.- La crise des opioïdes aux États-Unis à prospérer sur des indications précisément en dehors du cancer et des algies très graves, notamment pour les patients ayant mal au dos et des douleurs articulaires. Nous ne sommes pas dans ce cadre-là en France. Il ne faut pas utiliser la crise des opioïdes avec ses dérives américaines pour empêcher d'améliorer la prise en charge des douleurs, parce que la France n'est pas parmi les bons élèves dans la prise en charge des douleurs pour de nombreuses raisons, y compris culturelles, et sur un fonds religieux sur lequel je ne reviendrai pas.

Quand je parle de la mise à disposition de la naloxone sous ses différentes formes, c'est au contraire pour permettre que ma méthadone soit prescrite au-delà de ce qui est fait aujourd'hui.

Je m'interroge, mais l'ANSM a répondu en partie : les centres de lutte contre la douleur en France ne prennent en charge que 10 % des cancers. Même si la part est plus grande pour les cancers métastatiques, il est probable que la majorité des patients présentant des douleurs de cancer soient traités en dehors des centres de lutte contre le cancer et des centres très spécialisés. Là aussi, sous réserve de toutes les garanties que la HAS demandera, puisqu'il y a le problème des interactions, il faut sans doute favoriser la prescription de méthadone au-delà de centres hyper spécialisés.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela va dans le sens de ce que tu dis, mais il faut insister sur la pluridisciplinarité. Il n'y a pas de sens de la douleur partout, mais il faut que le cancérologue travaille avec le spécialiste de la douleur.

Nous pouvons passer au vote.

Le laboratoire a demandé un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

Le laboratoire demande un ASMR de niveau IV, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 6 voix

ASMR V : 15 voix

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pour l'ISP, leur demande est formulée de la façon suivante : « ZORYON participe à la réponse au besoin de santé publique identifié. » Vous devez voter sur l'ASP.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui veut s'exprimer ?

M. le P^r CLANET.- On est en prévalence faible, impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé. La question est de savoir comment on interprète « amélioration importante ».

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce ne sont pas les données que nous avons qui permettent de le dire.

M. LE PRÉSIDENT.- Le niveau de preuve est relativement faible pour savoir si l'amélioration est importante ou pas. Je le regrette un peu.

M. le D^r BLONDON.- Cela nécessite une hospitalisation, donc cela augmente la charge de soins au lieu de la réduire.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est pour un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : unanimité.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pourrions ajouter que nous attendons les résultats de l'enquête demandée par l'ANSM un an après l'AMM. Non, c'est un protocole et non pas une enquête. Nous nous occupons du protocole puis des résultats pour montrer que nous sommes très ouverts à une amélioration plus importante.

M. LE PRÉSIDENT.- Et le suivi pluridisciplinaire est-il indiqué en clair dans l'AMM ou est-ce que nous l'ajoutons ?

[REDACTED], pour la HAS.- C'est déjà écrit dans le DP. Mais ce qui était proposé à la Commission, c'était de mentionner l'information de médecin, ce qu'a monté, en fait, M^{me} Laurent, sur les fiches de bon usage.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est différent.

[REDACTED], pour la HAS.- On peut le mettre dans « autres demandes de la Commission », si vous le désirez.

M. LE PRÉSIDENT.- Le suivi pluridisciplinaire du suivi, c'est écrit.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, c'est dans la stratégie thérapeutique. « Pluridisciplinaire », « pluriprofessionnel ». Les deux y sont.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Ce sera dans la stratégie.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire