HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 2019

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.

Seul l'avis

1. OZALIN – Inscription

M^me^ GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer à l'évaluation.

[redacted], **pour la HAS.**- Pour OZALIN, c'est une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'OZALIN 2 mg/ml, solution buvable de midazolam, médicament hybride de HYPNOVEL 1 mg/ml avec des indications plus restreintes.

OZALIN est indiqué spécifiquement en pédiatrie chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, en vue d'une sédation modérée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie. OZALIN diffère de HYPNOVEL par sa forme pharmaceutique en solution buvable en récipient unidose ; sa concentration à 2 mg/ml ; sa voie d'administration par voie orale là où la spécialité HYPNOVEL 1 mg/ml, solution injectable, peut être administrée par voie intraveineuse, intramusculaire ou rectale (voie préférentielle chez les jeunes enfants) ; sa tranche d'âge d'indication restreinte uniquement à l'enfant de 6 mois à 17 ans là où la spécialité HYPNOVEL est indiquée également chez l'adulte ; son indication restreinte à la sédation modérée avant intervention thérapeutique/diagnostique ou en prémédication avant une anesthésie.

La spécialité OZALIN a été développée par le laboratoire sur la base d'une formulation identique à celle d'une préparation hospitalière réalisée au CHU d'Amiens depuis 2009 et ayant été administrée à une population pédiatrique de plus de 20 000 patients.

Il y a également une spécialité BUCCOLAM à base midazolam en solution buccale, ayant une AMM à usage exclusivement pédiatrique disponible en ville et à l'hôpital et réservée à une indication de traitement des crises convulsives aiguës l'enfant de 3 mois à 18 ans pour lequel un diagnostic d'épilepsie a été fait. C'est différent de l'indication validée pour OZALIN.

Dans ce dossier, l'inscription de la spécialité OZALIN repose principalement sur les résultats d'une étude de pharmacocinétique non comparative, dont l'objectif a été d'évaluer le profil pharmacocinétique du midazolam en formulation orale après administration unique comme prémédication avant une anesthésie chez l'enfant.

Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR IV.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'avis du Pr Mercier à qui je cède la parole.

M. Le P^r^ MERCIER.- Je n'avais pas compris qu'il fallait faire un rapport jusqu'à hier soir. Je l'ai fait peut-être un peu rapidement. Je vais remettre en perspective les éléments.

J'insiste sur le fait qu'il y a deux approches. La première approche est pédiatrique, urgentiste. Nous savons que la crainte de tout enfant qui voit un médecin, c'est celle de la blouse blanche, c'est la crainte de la piqûre éventuellement entretenue par les parents qui disent « si tu n'es pas sage, tu auras une piqûre », etc. La deuxième chose, c'est qu'en général, les urgentistes ou les pédiatres évaluent la douleur sur des scores de douleur. Ces scores sont bien popularisés. C'est une hétéro-évaluation par des soignants ou des parents de comportement de l'enfant que l'on appelle le score EVENDOL, souvent applicable d'un à

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

sept ans, ou par auto-évaluation. Cette fois-ci, c'est l'enfant qui évalue la douleur. Il y a deux échelles. La première est l'échelle des visages et la deuxième est l'échelle visuelle analogique que connaissent bien les médecins adultes. Il y a des seuils de douleur. En dessous de 4 sur 10, c'est une douleur modérée. De 6 à 10, c'est une douleur intense. Ceci correspond à des antalgiques de palier 1 et des antalgiques de palier 3, sachant que les antalgiques de palier 2, codéine ou tramadol, ont disparu pour différentes raisons. Nous sommes soit dans le palier 1 soit d'emblée dans le palier 3.

Le deuxième point vraiment important à comprendre (et je l'emprunte à des publications faites par un copain, Barry Krauss du Boston children hospital qui a publié dans le *New England* et le *Lancet*) : il y a un continuum entre la « minimal sedation », la « moderate sedation », la « deep sedation » et la « general anesthesia ». Cela explique pourquoi nous avons une approche un peu différente des anesthésistes, parce que les anesthésistes, par métier, anesthésient, mais ils ont besoin d'une prémédication pour déstresser l'enfant.

Cela explique les deux approches.

Le troisième point, c'est que tout ce qui est donné par voie orale donne une sédation analgésie qui démarre au bout de 30 minutes, car il faut du temps pour l'absorption. Il faut des quantités beaucoup plus importantes que par voie veineuse. C'est un problème de biodisponibilité. La voie veineuse, c'est laborieux à utiliser chez l'enfant. Finalement, les urgentistes utilisent de plus en plus des voies transmuqueuses, qui sont des voies urgentes : la voie transjugale (c'est particulièrement adapté aux convulsions de l'enfant, d'où le BUCCOLAM) ou intranasale qui est encore beaucoup plus efficace. La biodisponibilité de 1,2 ou 1,1. Ce sont quasiment les posologies intraveineuses. Nous avons un pic un peu émoussé et moins de problèmes d'arrêt respiratoire et autre.

Finalement, les urgentistes sont beaucoup plus sur ces voies intranasales, qui sont tout à fait utiles par rapport à l'anesthésiste qui confie à l'infirmière des étages le fait de donner un peu de midazolam qui ne nécessite pas une surveillance trop importante. En effet, il n'y a pas de petite anesthésie ou de petite analgésie. Tous les enfants doivent être surveillés sur le plan clinique et éventuellement monitorés.

Ceci étant dit, OZALIN est une solution buvable, développée par la pharmacie hospitalière du CHU d'Amiens, probablement à la demande des anesthésistes qui avaient besoin d'une formule validée plutôt que de casser l'ampoule d'HYPNOVEL et de la donner par voie orale.

C'est rencontré dans d'autres pharmacies hospitalières. L'hôpital de Genève qui a une pharmacie particulièrement bien organisée explique que le midazolam peut être bu et que, dans les liquides oraux des solutions intraveineuses qui peuvent être utilisées, le midazolam est sous forme d'une solution 2 mg/ml, 122 mOsm/l en solution de 50. Ce soluté peut être conservé à température ambiante pendant deux mois. Tout ceci, nous ne l'avons pas dans le dossier qui nous est exposé.

Il y a juste un dossier où on a fait un profil pharmacocinétique de midazolam en formulation orale, publié dans un tout petit journal, *Pharmaceutical Review*, auquel je n'ai pas accès. Il y a 37 patients : 8 patients dans le groupe 6-23 mois, 17 patients dans le groupe 2-11 ans et 12 patients dans le groupe 12-17 ans. Pourquoi y a-t-il aussi peu de patients ? Parce que cela a

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

été fait par le CHU d'Amiens. Nous n'avons pas eu une vision multicentrique permettant d'avoir des éléments plus tangibles.

Par opposition, pour la forme BUCCOLAM, cela a été fait à la suite d'une étude phase III, publiée dans le *Lancet* 2005. Il y avait quatre services d'urgence et 167 enfants, d'âge médian de trois ans. On avait des effets tangibles. Là, nous sommes dans le bricolage.

La majorité des enfants étaient sédatés 30 minutes. Ils ont utilisé d'autres scores que les scores de douleur, puisque ce sont des anesthésistes qui ont développé leur propre score. Heureusement, cela sédate. Sinon, ce n'est pas la peine de donner du midazolam.

Nous sommes dans un dossier extrêmement court, un peu bricolé. J'avais envie de vous recommander un SMR insuffisant vu la pauvreté des éléments. D'un autre côté, le midazolam, c'est utile. Après tout, il y a une expérience longue chez l'adulte. Je sais que le midazolam a eu un SMR important. Probablement, si vous donnez un SMR important, il faut l'assortir d'une ASMR V. J'étais hésitant. Le dossier est très maigrichon. Nous aurions pu faire nettement mieux. Pour des raisons historiques, c'était développé à partir d'une pharmacie hospitalière, puis cela a été racheté par un laboratoire. C'est cette façon un peu bricolée qui aboutit à un dossier si pauvre par rapport au dossier BUCCOLAM utilisé dans les crises convulsives de l'enfant, utilisant des voies transmuqueuses qui sont extraordinairement utiles et qui permettent de suppléer la mise en place d'une voie veineuse qui n'est pas toujours aisée chez l'enfant.

Voilà ma conclusion du dossier. Je suis prêt à répondre à toutes vos questions.

[redacted], **pour la HAS**.- Cela ne faisait pas partie du dossier, mais c'était une application hybride. Nous avons aussi contacté l'ANSM pour obtenir le rapport d'évaluation de l'AMM. Ils avaient des données de bioéquivalence exploratoires disponibles et ils avaient fait une comparaison avec les données de la littérature. Cela reste exploratoire. Ils avaient démontré la bioéquivalence sur l'AUC avec les intervalles de confiance mais pas sur la C-max.

M. Le Pr MERCIER.- Dans des dossiers pédiatriques, on avait vu une étude de pharmacocinétique qui complétait des études de phase III faites chez l'adulte et cela passait. On pourrait dire que c'est la même situation, mais c'est un peu agaçant.

M. le Pr CLANET.- Y a-t-il des alternatives ?

M. Le Pr MERCIER.- Oui, il y a d'autres solutions buvables qui ont été développées à Genève. Pourquoi faut-il importer de Suisse une solution qui a été validée ? Dans le site de Genève, il y a certaines solutions importées de France. Nous sommes dans une réciprocité. Malheureusement, quand nous passons au niveau d'une commission de transparence, on demande un dossier qui permet de démontrer des éléments tangibles. Là, on a un dossier très maigrichon.

D'un autre côté, le midazolam est utilisé larga manu. Les anesthésistes savent probablement ce qu'ils font. Je reproche qu'on développe une solution orale pour mettre après une voie intraveineuse, puisque pour toute anesthésie finalement (en dehors des anesthésies par

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

voie inhalée), une voie veineuse est posée. En général, elle est posée par l'anesthésiste au bloc opératoire, en salle de réveil ou en salle de pré-anesthésie. Pourquoi faire une solution orale ? Par commodité, elle est donnée une heure avant, dans les étages, par une infirmière, sans surveillance.

M. le Dr KOUZAN.- Ma question portait sur les alternatives. Je suis anesthésiste d'enfants. Je fais la prescription et l'infirmière le donne et, 30 minutes plus tard, l'enfant arrive un peu dans les vapes. Si j'utilise BUCCOLAM, quelle est sa vitesse d'action ?

M. Le Pr MERCIER.- Très rapide, car cela fait cesser les convulsions en quelques minutes. C'est à peu près l'équivalent d'une voie veineuse.

M. le Dr KOUZAN.- L'alternative, ce serait le BUCCOLAM qui serait administré par l'anesthésiste au bloc ?

M. Le Pr MERCIER.- Non, d'expérience, le BUCCOLAM est utilisé par les pédiatres. Cela a remplacé le VALIUM intra-rectal. On prescrit cela aux parents en cas de récidive de convulsion. Dans la réalité de la vraie vie, les parents sont tellement paniqués de bonne convulsion qu'ils oublient où est le BUCCOLAM ou ils ont cassé l'ampoule de diazépam parce qu'ils sont tellement fébriles. Nous avons fait une petite étude montrant qu'il n'y a pas 20 % des enfants malgré les explications qui reçoivent le bon médicament en temps et en heure pour faire cesser les convulsions, qui sont des convulsions brèves plutôt.

M. le Dr KOUZAN.- Si le but de mettre à disposition, c'est de faciliter la mise en place d'un truc intraveineux, l'alternative serait que l'anesthésiste dispose au bloc du BUCCOLAM, l'applique et attende quelques secondes.

M. Le Pr MERCIER.- Oui. Il ferait BUCCOLAM et fentanyl intranasal, il se dispenserait de mettre une voie intraveineuse pour une intervention courte. Il y a des publications sur les enfants qui ont besoin d'une réparation d'une plaie, donc des sutures, et cela inquiète. La lidocaïne par voie intranasale et le midazolam remplacent complètement les sédations. Nous avons inventé aux urgences un autre mode d'anesthésie que l'anesthésie classique.

M. le Pr CLANET.- BUCCOLAM n'a pas l'AMM en France pour cette indication.

M. Le Pr MERCIER.- C'est une PUMA, c'est-à-dire une AMM pédiatrique spécifique (comme une ATU pédiatrique) pour une indication faite pour les convulsions parce qu'il y a eu cette publication dans le *Lancet* de 2005 qui est tout à fait remarquable. C'est diazépam intrarectal versus midazolam intrabuccal. La cessation des convulsions est deux fois plus rapide et deux fois supérieure par rapport à la voie alternative classique.

M. le Pr NIAUDET.- J'ai un peu l'impression que c'est surtout pour les anesthésistes. Pour les actes diagnostiques éventuellement un peu douloureux, on utilise beaucoup l'ENTONOX. Cela marche bien. Cela évite d'avoir à donner une prémédication. Pour les anesthésistes, l'EMLA marche bien et permet...

M. Le Pr MERCIER.- En fait, il y a une confusion considérable entre sédation/analgésie. Il y a des médicaments qui sont des sédatifs. Tout ce qui est midazolam, ce sont des sédatifs. Ce ne sont pas les analgésiques. Il faut compléter par un analgésique. Le MEOPA a peut-être

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

certaines vertus analgésiques. La distraction est peut-être aussi bonne. Des écrans ont été développés à Trousseau. Dans chaque box d'urgence, il y a des écrans. C'est fantastique. Tu peux suturer. Ils n'ont pas mal. Ils sont tellement captivés qu'ils ne disent pas « ouf », ils n'ont pas mal. C'est une distraction.

Il y a des alternatives, mais il ne faut pas dire que le midazolam est un analgésique. C'est un sédatif. Il y a quatre marches entre la sédation légère, la sédation profonde, la sédation plus analgésie et l'anesthésie (quatrième marche).

M. le Pr NIAUDET.- Mon expérience personnelle : j'ai fait beaucoup de biopsies rénales à l'aiguille chez l'enfant. Quand nous faisions une prémédication avec HYPNOVEL, cela marchait plus ou moins. L'ENTONOX nous a changé la vie. Nous n'avons plus besoin de prémédication. Cela marche bien. Je n'ai pas l'expérience des films, mais je pense que cela reste une alternative.

Tout cela pour dire qu'il faut faire une différence entre l'utilisation avant anesthésie générale et l'utilisation pour des actes diagnostiques.

M. le Dr BLONDON.- Pour bien comprendre, j'aimerais qu'on puisse répondre à deux questions. Premièrement, j'aimerais qu'on rappelle l'intitulé de l'AMM pour ce qui est demandé aujourd'hui, précisément. Deuxièmement, est-ce qu'actuellement, dans la pratique courante, l'HYPNOVEL en ampoule injectable est utilisé oralement chez l'enfant ?

M. Le Pr MERCIER.- La réponse est oui, parce que c'est dans le droit fil de l'utilisation depuis 25 ans du diazépam par voie intra-rectale. Nous avons distrait des ampoules de liquide réservé à l'intraveineuse, utilisé par d'autres voies, surtout par la voie rectale, parce qu'elle est plus rapide vu la richesse de la vascularisation au niveau intra-rectal. Nasal, c'est mieux que le rectum.

M. le Pr CLANET.- Je vous rappelle que les propos sont enregistrés. Nous terminons.

[redacted], **pour la HAS**.- « OZALIN est indiqué chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, en vue d'une sédation modérée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, ou comme prémédication avant une anesthésie. »

Il est précisé que c'est un médicament pouvant être administré par tout médecin spécialiste en anesthésie réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire.

M. Le Pr MERCIER.- Il faut dissocier les deux. Les anesthésistes font ce qu'ils veulent. Je comprends. D'ailleurs, cela a été développé par des anesthésistes. En réalité, les délais de sédation du midazolam par voie buccale, c'est une demi-heure à une heure. Lorsque tu as un enfant aux urgences, il faut en fait avoir une sédation, voire une sédation analgésique, qui soit immédiate soit par voie veineuse soit par voie alternative transmuqueuse.

M. le Pr CLANET.- Nous avons à prendre position sur un médicament, midazolam, utilisé sous la forme d'HYPNOVEL et pour lequel OZALIN propose une posologie particulière pour les enfants, avec un dossier (nous sommes d'accord) extrêmement modeste, comme nous le

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

disons souvent, avec, par ailleurs, une stratégie, utilisée en France en particulier, de l'utilisation de ce médicament qui a probablement conduit à l'AMM parce que c'est une pratique qui est faite au quotidien.

La question que nous avons à résoudre aujourd'hui, c'est de savoir si nous apportons un SMR important et un ASMR IV comme le demande le laboratoire. Nous allons commencer par le SMR.

Qui est pour un SMR important pour ce médicament ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 9 voix

SMR modéré : 4 voix

SMR insuffisant : 2 voix

La firme demande un ASMR IV, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité (15 voix).

Nous adoptons sur table. Je crois nous sommes arrivés au terme de la journée.

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