



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 décembre 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. PALEXIA – Inscription

(L'expert entre en séance.)

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous allons commencer la séance. Nous avons le quorum.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister aux débats et au vote.

[REDACTED], pour la HAS.- PALEXIA, on le voit pour une demande d'inscription des spécialités en solution buvable. C'est une spécialité à base de tapentadol. C'est pour une inscription aux collectivités uniquement.

Les produits ont une AMM depuis 2017 chez l'adulte et chez l'enfant depuis août 2018.

Tapentadol est un opioïde classé parmi les opioïdes forts qui possède une activité agoniste μ -opioïde et des propriétés additionnelles d'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

Pour information, PALEXIA 50 mg, 75 mg et 100 mg, comprimés pelliculés, ont une AMM dans l'indication chez l'adulte depuis 2011, mais ils n'ont pas demandé l'inscription auprès de la Commission de transparence pour cette forme en comprimés à libération immédiate.

La Commission de la Transparence avait vu PALEXIA LP (libération prolongée). C'est une AMM d'octobre 2011. Ces produits ont été vus dans le traitement des douleurs chroniques. Ce n'est pas le cas aujourd'hui, puisque nous voyons ces produits dans la douleur aiguë modérée à sévère.

Sachant que l'indication, ce sont les douleurs modérées à sévères, parmi les comparateurs, nous avons mis les paliers II et paliers III pour ce produit. Pour les paliers II, vous avez le tramadol, association fixe avec le tramadol ou la codéine. Vous avez tous les paliers III dans les tableaux suivants.

Le comprimé pelliculé a l'AMM dans différents pays de l'Union européenne et aux États-Unis et est pris en charge pour le 50 mg et le 75 mg.

En ce qui concerne le dossier déposé, nous avons des études chez l'adulte et une étude chez l'enfant. Toutes ces études sont des études de supériorité versus placebo avec, dans les études adultes, un bras comparateur actif, oxycodone ou morphine.

Chez l'adulte, elles ont été réalisées pour quatre d'entre elles en postopératoire suite à des chirurgies osseuses ou viscérales, puisqu'il y a une étude après hystérectomie. Voilà pour les études déposées.

L'étude chez l'enfant est une étude postopératoire versus placebo. M. Mercier nous en parlera un peu plus tard.

Je pense que je vais passer la parole au Docteur Brigitte George, qui est médecin anesthésiste et qui s'occupe de l'algologie dans le service d'anesthésie-réanimation de l'hôpital Saint-Louis.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Merci d'être venue et d'être venue plus tôt pour permettre aux membres de la commission de reprendre des trains en temps et en heure.

M^{me} le D^r GEORGE.- Je suis anesthésiste de formation, mais je n'en fais plus. Mon métier est de m'occuper de la douleur (« hémato », « cancéro ») déclinée à tous les étages dans notre hôpital et tous les patients qui relèvent des spécialités de l'hôpital Saint-Louis, y compris la douleur postopératoire. Je n'ai pas d'expérience chez l'enfant, mais j'ai une bonne expérience du traitement de la douleur chez l'adulte.

Vous avez probablement lu mon rapport. Nous serions intéressés pour avoir cette formule buvable, en particulier chez l'enfant, bien que les études ne soient pas toutes à la hauteur. Ils ont des limites méthodologiques. Le comparateur actif est utilisé à de fortes doses pour la douleur postopératoire comparé à la pratique quotidienne. Les conclusions des études de non-infériorité, ce ne sont pas de vraies études de non-infériorité. Mais il y a des éléments importants.

Ce qui m'intéresse, c'est la spécificité de ce produit, qui est intéressante de par sa pharmacologie, car elle permet de donner un médicament moins puissant sur le récepteur μ ... Encore qu'il faudrait des études supérieures pour comparer la vraie efficacité. Cette activité analgésique est rattrapée par l'action sur les récepteurs noradrénergiques qui renforcent les contrôles inhibiteurs naturels que nous avons de la douleur, tout un chacun. En cela, c'est intéressant.

L'autre intérêt, c'est la pharmacologie par rapport au tramadol, le médicament actuellement le plus dans le viseur en raison de son mésusage et de toutes les conséquences qui en découlent. Dans la mesure où ce n'est pas une prodrogue, c'est un médicament à part entière, il n'a pas besoin d'être métabolisé pour être actif. Cela limite certaines variabilités pharmacocinétiques, génomiques également et qui pourraient diminuer des effets secondaires.

C'est vrai que, dans le domaine de la douleur aiguë modérée à sévère, il serait intéressant en forme buvable chez l'enfant, parce que nous n'avons pas grand-chose chez l'enfant. Ce serait intéressant par extrapolation aux autres douleurs aiguës modérées à sévères, traumatiques notamment. Dans le cancer, je pense que ce n'est pas intéressant d'avoir une formule simplement sous forme buvable, puisque dans le domaine du cancer, même si on a de la douleur aiguë, elle dure. La plupart du temps, on a besoin de passer très vite aux formes IM . Nous n'aurons pas cette possibilité et le traitement en sera défiguré. En plus, les doses limites seront vite atteintes, donc on ne pourra pas traiter la douleur du cancer avec ce médicament.

Intéressant dans la douleur aiguë postopératoire en particulier chez l'enfant, mais chez l'adulte, cela peut être également intéressant, notamment les personnes âgées. C'est intéressant, parce que l'on peut titrer très facilement. La bonne pratique, c'est de faire des traitements individuels pour chaque patient et de donner la bonne dose au bon patient au bon moment. Avec le flacon doseur, il est beaucoup plus facile de titrer un patient qu'avec un comprimé de 50 comme ils le proposent sous forme pelliculée.

Voilà. Je ne sais pas si vous voulez...

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Merci beaucoup. Jean-Christophe qui est pédiatre va donner son avis sur la forme et l'utilité chez l'enfant spécifiquement.

M. Le P^r MERCIER.- Comme vous vous êtes présentée, je vais me présenter aussi. J'ai été pendant 10 ans chef de service du service pédiatrique de Robert Debré. Puis je me suis occupé d'un service de pédiatrie urgence. Aux urgences, nous sommes beaucoup plus confrontés à la douleur aiguë qu'à la douleur chronique.

Ce qui m'a gêné, c'est que la demande d'extension d'indication pédiatrique de PALEXIA est dans le traitement de la douleur aiguë et chronique de l'enfant. On confond un peu. J'aimerais que l'on sépare les deux choses.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Non, c'est que l'aigu.

M^{me} le D^r GEORGE.- Oui, c'est que l'aigu.

M. Le P^r MERCIER.- Dans l'extension qui m'a été envoyée, il y avait le mot chronique. Je suis prêt à l'oublier.

M^{me} le D^r GEORGE.- Mais je suis d'accord avec vous.

M. Le P^r MERCIER.- L'évaluation de la douleur nécessite obligatoirement une évaluation de la douleur, et chez l'enfant, ce n'est pas plus facile que chez l'adulte. Les enfants trichent moins que les adolescents sur l'évaluation de la douleur, en particulier quand ce sont des douleurs chroniques. Nous avons le problème des drépanocytaires qui ont fait des crises douloureuses aiguës et qui ont une mémoire, parce que leur maladie chronique, de ce qui est arrivé.

L'important, c'est d'utiliser les scores de douleur. Il y a des scores d'hétéroévaluation, c'est vrai chez le plus petit. Il y a des scores d'auto-évaluation, sachant que quand les auto-évaluations trichent un peu, l'hétéroévaluation aide à corriger. Si un enfant ou un adolescent se cote à 10 alors qu'il regarde sa Gameboy ou son téléphone portable et qu'il est captivé, nous nous posons des questions sur comment le titrer.

Deuxième chose très importante, et [REDACTED] a tenu compte des remarques que j'avais faites il y a quelque temps, quelque part, une analgésie doit se faire dans un environnement sécuritaire. Par conséquent, lorsqu'il s'agit d'un service d'urgence, on est sous la responsabilité du médecin urgentiste ou pédiatre urgentiste. Au bloc opératoire, sous la responsabilité de l'anesthésiste. En réanimation ou à d'autres endroits, on est sous la responsabilité du réanimateur. Il faut véritablement qu'il y ait un environnement, un monitoring pour éviter tous les inconvénients des antalgiques ou des effets indésirables de ces antalgiques.

J'ai un bon ami qui travaille à l'hôpital de Boston, Krauss, qui a publié dans le *Lancet* et le *New England journal of medicine* de 2017, qui explique par un certain nombre de vidéos comment donner des antalgiques et des analgésiques dans des conditions sécuritaires. C'est tout à fait important de le rappeler.

La prise en charge de la douleur chronique (mais ce n'est pas le sujet) est quand même très différente. Dans ces récurrences d'utilisation d'antalgiques, on peut exposer les enfants comme les adultes à cette dépendance, cette accoutumance avec les risques qui sont liés.

Nous allons revenir au problème de PALEXIA, qui est le tapentadol, qui cherche à retrouver la niche des antalgiques de palier II que nous avons supprimés pour des effets indésirables qui peut-être ont été un peu surévalués, puisque lorsqu'on voit, sur le tableau fait par [REDACTED], les équivalents, on s'aperçoit que toutes les associations AINS/opioïde ou paracétamol/opioïde faible, le CODOLIPRANE est réservé à plus de 15 ans, le DOLFALGAN CODEINE, c'est les patients de plus de 12 ans. Puis on dit que les adultes, c'est 18 ans. Or, nous sommes dans la même définition de la pédiatrie qui a prévalu pendant des années, c'était 15 ans trois mois. Pourquoi trois mois ? Ne me posez pas la question. Les enfants, c'est 0-18 ans, même si on doit admettre qu'il y a des formes frontière entre l'adolescent qui pèse déjà 90 ou 100 kg et le tout petit.

Dans les AMM, il y a en fait un flou artistique qui est complètement arbitraire et qui rend difficiles, finalement, les limites ou les bornes d'utilisation de cela.

PALEXIA avait l'avantage d'avoir une solution buvable. Pour les enfants de moins de 16 kg, c'est 4 mg/ml ; chez les enfants de plus de 16 kg, c'est 20 mg/ml ; avec une pipette graduée par intervalles de 0,2 mg soit 0,05 ml. Quand on donne des gouttes, les gouttes, ce n'est pas très rationalisable. Quand nous avons une pipette avec des traits correspondant à des millilitres, cela permet faire des quantités plus précises.

Venaient d'être publiés dans le *Journal of pain research* de 2019, l'étude de phase II, conduite entre novembre 2012 et février 2014 chez 66 patients (17 entre 2 et 6 ans, 28 entre 6 et 12 ans, 21 entre 12 et 18 ans). Ils avaient tous une chirurgie dentaire ou amygdaléctomie. C'était dans un seul centre US. Vous verrez que dans tout ce qui touche à ce dossier de PALEXIA tapentadol, nous sommes frappés qu'en dehors qu'un signataire de l'article, tous les signataires de l'article sont du laboratoire pharmaceutique. Cela laisse poser quelques questions.

Dans cette étude de phase II, ils montrent que les données pharmacodynamiques sont équivalentes à celles de l'adulte pour la correspondance 1 à 1,25 mg/kg. Nous ne savons pas la proportionnalité. Vers 25 kg, nous ne sommes plus proportionnels dans les posologies. Ce n'est pas clair. L'efficacité est démontrée dans la mesure où il y avait une réduction significative des index de douleur. Dans le cas précis, c'était de l'EVA, mais il y avait aussi autre chose.

Ce qui rendait compliquée l'évaluation de cette phase II, c'est que l'on permettait à l'investigateur de donner des benzodiazépines de courte durée d'action et des anesthésiques en plus après l'acte chirurgical. Cela faisait qu'il était difficile d'évaluer l'effet du médicament seul.

On rapportait des effets indésirables. C'était quand même non négligeable : 58 % des patients entre des nausées, des vomissements, une sensation de malaise et de céphalée. Ce n'est pas très grave.

Le dossier repose sur une étude de phase III randomisée mais contre placebo. Ce n'est pas une étude contre un autre antalgique mais contre placebo. Cela pose quelques questions d'éthique puisque, finalement, les enfants placebo, on n'a pas traité leur douleur. C'était dans 44 centres internationaux. J'ai relevé que 19 étaient en Europe de l'Est, 14 aux États-Unis. Trois centres français ont inclus six malades, dont trois ont été randomisés, ce qui n'est pas beaucoup.

Cet essai était fait sous les recommandations de la FDA et l'EMA qui cherchent à trouver une niche pour remplacer la codéine et le tramadol par le tapentadol. Si j'ai bien compris, c'est pour ça que le développement de ce médicament se fait sous les auspices de la FDA et de l'EMA.

Le critère de jugement principal, c'était la quantité totale d'opiacés supplémentaires en équivalent-morphine exprimé en mg/kg, ce qui rend les choses compliquées, car les médicaments utilisés dans les 44 centres sont différents les uns des autres. Donc on les a exprimés en mg/kg équivalent morphine. Nous avons d'autres critères de jugement secondaires. Il y a 160 patients inclus sur 44 centres. En moyenne, les centres ont inclus trois patients, pas plus. Cela pose quand même problème.

L'étude a atteint le critère de jugement principal défini par le PDCO de l'UE : un opiacé supplémentaire était significativement plus utilisé dans les sujets du groupe placebo que dans ceux traités par un médicament actif. On s'attendait à ce genre de résultat. La différence moyenne estimée était de 0,1 mg/kg de poids corporel d'équivalent morphine pour le bras tapentadol par rapport au placebo et on nous donne un index de confiance à 95 %.

Au total, 15 % des sujets du groupe placebo contre 25 % n'ont pas reçu d'analgésique complémentaire, donc il y a bien une différence significative entre les deux bras.

La tolérance était jugée comme bonne.

Je vous ai repris tout ce qui a été publié dans *Journal of Pain Research* sur le tramadol. Le premier, c'est mon copain, John von Eerdekens, expert en pharmacodynamique à Washington. Mais tous les autres auteurs sont d'un laboratoire pharmaceutique, les uns étant en Allemagne et les autres à Bâle ou en Amérique. Les trois autres papiers sont pareils. Ce sont finalement des papiers Grünenthal avec un premier auteur « parachuté ».

Les deux autres papiers qui ne sont pas de Grünenthal, c'est la toxicité du tapentadol chez les enfants rapportée aux centres antipoison américains, expliquant que le tapentadol a beaucoup plus de toxicité que le tramadol. Il y a beaucoup plus d'effets indésirables signalés aux centres antipoison américains pour le tapentadol que pour le tramadol.

Puis, l'autre, c'est sur la toxicité comparative tapentadol et tramadol. Ce sont d'autres auteurs et ils concluent aussi que le tapentadol peut avoir une certaine toxicité.

Je vous l'ai écrit dans mon dernier petit paragraphe. Toutefois, 50 % des événements indésirables se résolvent sans traitement spécifique. Ce sont donc des effets indésirables transitoires, ce qui relativise ce qui a été rapporté par les centres antipoison.

En fait, si nous prenons le rapport bénéfice/risque. Bénéfice tapentadol, suspension buvable : c'est un opiacé que l'on pourrait considérer parce qu'il y a l'effet sur la noradrénaline, les récepteurs, comme étant moins accroché au niveau des récepteurs μ , au niveau des récepteurs centraux. Ce tapentadol pourrait trouver sa place d'antalgique de palier II, même si c'est quand même un opiacé qui serait de palier III. J'aimerais vos commentaires dessus.

Son utilité pour l'analgésie des enfants est indéniable. L'essai randomisé contre placebo montre une différence significative avec moins d'utilisation d'antalgiques dans le bras traité et pas plus d'effets indésirables.

Donc, son utilisation doit être encadrée, c'est-à-dire dans des centres qui sont habitués à faire des gestes antalgiques ou faire des gestes douloureux et d'utiliser des antalgiques. Le SMR ne peut pas être autre qu'important. Quant à l'ASMR, par rapport à toutes les autres spécialités, cela ne peut qu'être une ASMR V. Voilà ma conclusion.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Merci Jean-Christophe.

Je rappelle l'indication de l'AMM : indiqué dans le traitement des douleurs aiguës, modérées ou sévères.

Quelle est la différence entre modérée ou sévère dans votre expérience ?

C'est chez l'enfant à partir deux ans et l'adulte qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

M^{me} le D^r GEORGE.- Modérée à sévère, ce sont des douleurs classées en fonction de l'intensité. Les douleurs modérées, ce sont des douleurs entre 4 et 6, et les douleurs sévères, c'est au-delà de 6.

M. Le P^r MERCIER.- C'est pareil en pédiatrie. C'est pareil.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Tout le monde est d'accord sur ce plan. D'accord.

M. Le P^r MERCIER.- C'est vraiment accepté par toute la communauté médicale. Vous êtes d'accord ?

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Pour les modérées, entre 4 et 6, est-ce que vous avez d'autres ressources thérapeutiques ?

M^{me} le D^r GEORGE.- C'est là où les choses bougent beaucoup. Autant en douleur aiguë, cette distinction est tout à fait valable, autant en douleur chronique, cela l'est beaucoup moins. On peut tout à fait ressentir des douleurs intenses, mais que cela ne soit pas forcément de la nociception qui doit être traitée par de la morphine. Là, c'est dangereux et c'est pourquoi il faut d'autres évaluations pour traiter nos patients.

Si un patient ressent une douleur extrêmement importante, cotée à 9, alors que c'est un syndrome dépressif important, si vous le traitez avec de la morphine, vous allez le mettre en

dépression respiratoire. Si vous le traitez avec des antidépresseurs, cela ira mieux. L'évaluation de la douleur, c'est compliqué.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous parlons aigu.

M^{me} le D^r GEORGE.- En aigu, c'est beaucoup plus clair et simple, mais il peut y avoir des variations de l'anxiété, de l'angoisse, etc. La douleur, ce n'est pas qu'une sensation, c'est aussi une émotion. Il faut s'en souvenir.

Dans le cancer, il faut savoir que nous avons ces paliers de l'OMS, qui ont été adaptés pour la douleur aiguë postopératoire mais qui au départ ont été faits pour le cancer. Maintenant, avec le nombre de médicaments que nous avons, toutes les découvertes faites en douleur, toutes les classes pharmacologiques de produits utilisés pour soulager la douleur, la classification de l'OMS par trois paliers ne tient plus la route. D'ailleurs, les dernières recommandations de l'OMS l'ont bien signalé. Maintenant, on classe plutôt nos médicaments selon le mode d'action. Il y aura les anti-hyperalgésiques, les anti-nociceptifs, les modulateurs du contrôle descendant, etc.

Tout cela change également dans les recommandations, à cause des effets secondaires des paliers II et du fait qu'ils sont moins régulés que les paliers III, des gens (et c'est en train d'émerger) préfèrent traiter les douleurs même modérées avec de petites doses de palier III plutôt qu'avec de grosses doses de palier II. Tout cela change.

Je suis d'accord, pour le tapentadol, c'est un palier III. S'était posée la question du classement en palier II ou III, et la FDA l'a mis en palier III. C'est un opioïde fort, c'est un palier III. C'est les mêmes conditions de surveillance que la morphine.

Pour le naïf de morphine, il faut faire attention, puisqu'il est sensible sur les effets sur les centres respiratoires.

M. le P^r CLANET.- Vous avez souligné tout à l'heure, l'intérêt pharmacologique potentiel de ce médicament, puisqu'en outre l'affinité qu'il a vis-à-vis des récepteurs μ , il a aussi une activité de modulation sur le métabolisme noradrénergique. C'est l'intérêt théorique sur le plan pharmacologique. Comment le démontrer ? Si cet effet-là est démontré, comment l'individualiser, en particulier dans le cadre de la douleur aiguë ? Dans la douleur chronique, c'est différent.

Deuxième question, je reviens sur le rapport du troisième expert qui nous dit que le comparateur pertinent, c'est l'ORAMORPH. Comment situez-vous ces deux réponses ?

M^{me} le D^r GEORGE.- Pour l'ORAMORPH, c'est logique, c'est une solution buvable contre une solution buvable. Cela me semble logique. Après, ce sont les doses sur lesquelles je suis étonnée : on utilise 30 mg de morphine en postopératoire pour traiter la douleur postopératoire. Cela me paraît d'énormes doses. Chez l'enfant, ce n'est pas pareil, mais chez l'adulte, ce sont de bonnes doses.

M. le P^r MERCIER.- Je confirme !

M. le P^r CLANET.- L'effet noradrénergique.

M^{me} le D^r GEORGE.- Ce sont des hypothèses. Je n'ai pas vu d'étude le prouvant. On sait que les contrôles unitaires de la douleur passent par la noradrénaline. Cela a un impact dans les contrôles de modulation de la douleur. Cela permet de diminuer la douleur dans ces conditions. Après, c'est intéressant plutôt sur les douleurs neuropathiques. Quant à le démontrer, il a été dit (mais ce n'est que des hypothèses) qu'étant donné que des études qui ont été faites, qui ne sont pas des études, en tout cas dans le concept, de non-infériorité, mais nous avons pu voir un « équivalent » d'effet et que cet effet antalgique du tapentadol, équivalent à celui de la morphine et de l'oxycodone, était rattrapé par l'action additive.

M. le P^r CLANET.- C'est pertinent dans la douleur aiguë. L'effet de modulation sur le système noradrénergique prend du temps à se mettre en place.

M^{me} le D^r GEORGE.- Oui.

M. Le P^r MERCIER.- Je suis d'accord : les posologies de 30 mg, c'est énorme. À chaque fois que l'on utilise chez l'enfant des morphiniques, nous titrons la posologie qui va permettre d'atténuer de façon significative l'échelle de douleur. Lorsqu'on part au-dessus de 6 ou 7, on cherche à rester en dessous de 4 pour titrer et adapter la posologie à l'effet. Les posologies recommandées pour la morphine, c'est 0,025 à 0,030 mg/kg. C'est 2 ou 5 mg. Nous en donnons en addition. Nous dépassons relativement rarement 10 mg.

Là, on a forcé la dose, il n'y a pas de titration... Cela pose problème.

M^{me} le D^r GEORGE.- Sur les effets indésirables, il y a les nausées et vomissements en rapport. Cela pose pas mal de question.

M. le D^r BLONDON.- J'ai deux questions pour Jean-Christophe Mercier et une remarque.

Dans l'étude chez l'enfant, j'ai été frappé par le fait qu'il y ait eu un arrêt du traitement dans les 24 premières heures chez 42 % des patients et dans 37 % des cas, à la demande de l'investigateur, par décision de l'investigateur sans avoir d'autres explications. Je ne sais pas si tu as un commentaire.

Deuxièmement, j'étais effrayé en voyant le tableau des posologies pour l'enfant avec toutes les adaptations de doses et les différentes doses en millilitres selon le poids de l'enfant, etc. N'est-ce pas un facteur de risque de confusion et d'erreur de dose ?

Enfin, je vais faire un commentaire d'ordre général. Je suis frappé dans ce dossier par l'absence de comparaison satisfaisante avec les comparateurs largement utilisés que sont l'oxycodone et la morphine.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Absolument. D'accord.

M. Le P^r MERCIER.- Pour le premier point, je dirais « no comment ». Nous n'avons que les données que l'on nous a données. Il n'y a pas de publication. Nous sommes scotchés sur ce qu'on nous a rapporté.

Deuxièmement, je suis d'accord : s'il n'y a pas une forme galénique particulièrement bien identifiée entre la solution 4 mg/ml ou 20 mg/ml, il pourrait y avoir des risques d'erreur. Mais tout médicament a des risques d'erreur, s'il n'y a pas une labellisation correcte.

D'un autre côté, la solution buvable est quand même infiniment confortable. Tout autre est la situation de la douleur suraiguë, du style crise vaso-occlusive, décrite par les enfants comme des douleurs absolument épouvantables. Ce sont des douleurs d'infarctus osseux. Nous mettons du fentanyl en intranasal, puisqu'on n'a plus besoin de mettre une voie veineuse, qui s'ajoute au stress de l'enfant, d'autant que les enfants drépanocytaires sont souvent difficiles à piquer. Il y a des alternatives.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Sans autre question, merci beaucoup. Nous allons discuter entre nous. Merci d'avoir accédé à la demande des membres de la Commission pour changer votre horaire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai une question sur les comprimés à libération immédiate non disponibles en France et pour lesquels on ne nous a pas demandé d'inscription puisqu'on nous demande directement celle de la solution buvable. Pour les enfants, on comprend l'intérêt, mais pour certains adultes, y aurait-il un intérêt à avoir les comprimés à libération immédiate ?

M^{me} le D^r GEORGE.- Oui, je trouve très surprenant que cela n'ait pas été demandé.

Par ailleurs, si nous parlons des conditions de sécurité et d'utilisation, la douleur postopératoire, c'est deux ou trois jours. C'est réservé en réserve hospitalière. Si c'est bien supporté, c'est surprenant de ne pas pouvoir continuer le traitement...

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- À l'ère de l'ambouatoire.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est le laboratoire qui ne demande l'inscription qu'à l'hôpital, mais l'AMM n'est pas réservée à l'usage hospitalier. Nous pouvons demander une mise à disposition.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est ce que vous proposez, si je vous comprends bien.

M^{me} le D^r GEORGE.- Ce serait logique, mais en rappelant vraiment les conditions de sécurité, de surveillance et d'évaluation qui vont avec. C'est sûr.

M. le D^r BINARD.- C'était une remarque sur la demande du laboratoire. J'imagine que compte tenu des antériorités sur ce dossier PALEXIA, ils ont préféré réserver à l'hôpital pour éviter que l'on dise que cela va dériver dans le chronique qui a été refusé à deux reprises. Je pense que c'était pour mettre une barrière de sécurité dans notre évaluation qu'ils n'ont pas demandé que ce ne soit pas en dehors de l'hôpital.

[REDACTED], pour la HAS.- Ce n'était pas la forme LP.

M. le D^r BINARD.- À l'hôpital, cela réduit le risque.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Merci beaucoup.

(L'experte quitte la séance.)

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Il y a une double problématique, l'adulte et l'enfant. C'est probablement assez différent. Pour les indications chez l'enfant, Jean-Christophe a montré qu'il y avait probablement une place pour une solution buvable.

Chez l'adulte, nous avons un dossier qui est quand même très pauvre et s'il existe une place, elle est probablement plus restreinte.

M. Le P^r MERCIER.- ORAMORPH répond à tout le cahier des charges. C'est une morphine disponible par voie buccale avec une antériorité qui fait que l'on a bien cerné les problèmes. C'est utilisé largement. Il n'y a pas besoin d'un gros filet de sécurité pour utiliser l'ORAMORPH.

M. Le D^r BINARD.- Je trouve ce dossier particulièrement compliqué. Ils n'ont jamais demandé l'inscription des comprimés à libération immédiate. Nous les avons déjà vus deux fois pour les comprimés à libération prolongée avec une demande dans la douleur chronique, refusée, car les études avaient beaucoup de faiblesses et n'atteignaient pas les différences minimales cliniquement pertinentes. Ils reviennent avec la solution buvable. Je parle chez l'adulte. Ils nous demandent de baser cette décision sur la solution buvable sur les résultats avec les comprimés à libération immédiate.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Que l'on n'a pas vus.

M. Le D^r BINARD.- C'est analysé dans le dossier. En termes de parcours du médicament...

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Et du raisonnement.

M. Le D^r BINARD.- C'est un peu simpleux.

Dans l'aigu, il y a des arguments. Pour rebondir sur ce que disait Jean-Christophe, dans l'évaluation même actuelle, ce n'est pas parce qu'il y a des comparateurs que l'on peut refuser un médicament s'il fait aussi bien. Ce n'est pas le fait qu'il y ait ORAMORPH et qu'il réponde aux besoins que l'on doit dire que l'on refuse celui-là ou pas. Est-ce qu'il apporte autant ou aussi bien ?

M. Le P^r MERCIER.- Pour répondre à ta question, j'ai retrouvé que la première publication du tapentadol hydrochloral date de 2006. Nous sommes en 2019, cela fait 13 ans que par des chemins variables et compliqués, on nous demande de valider ce médicament.

M. Le D^r BINARD.- Il est validé dans beaucoup beaucoup d'autres pays. Nous sommes un peu la petite zone, lanterne rouge, à juste titre ou non (ce n'est pas un jugement) qui refuse pour l'instant.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Le comprimé LP n'est pas totalement refusé. Il y a un SMR faible uniquement dans la douleur chronique cancéreuse. Hors cancer, c'est SMRi.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Le rhumatologue a parlé.

M. Le D^r BINARD.- Voilà !

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Avec vous des questions ou commentaires ?

M^{me} le D^r GARNIER.- Je suis surprise que, chez l'enfant, l'étude soit versus placebo avec seulement un bras qui contrôle une dose plus ou moins importante de complément analgésique.

Autre chose, il est dit dans le dossier qu'il n'y a pas de dose équianalgésique avec la morphine alors que l'experte a dit qu'elle le situait sur un palier III. Cela me gêne qu'il n'y ait pas cette équivalence avec la morphine.

Enfin, y a-t-il une présentation différente chez l'adulte et l'enfant par rapport à la pipette ? Comme toujours, quand ce sont des formes buvables, pour éviter des erreurs de manipulations, quand la posologie est exprimée en mg/kg chez l'enfant, ce qui est le cas, il vaut mieux que les pipettes soient graduées en milligrammes et non pas en millilitres, ce qui est source d'erreur.

M. le P^r NIAUDET.- Jean-Christophe, pourrais-tu donner quelques détails ? Dans ton rapport, tu dis que l'étude de phase III a été menée « afin de se conformer aux exigences du développement pédiatrique convenues avec la FDA et l'EMA. » Est-ce que cela veut dire que le schéma qu'ils ont utilisé versus placebo, c'est sur les recommandations de la FDA et l'EMA ?

M. le P^r MERCIER.- Je ne fais pas partie des commissions. Je ne peux pas dire ce qui s'est passé, mais c'est écrit. Il y a eu des chances où il y ait eu des réunions préliminaires où ils ont présenté leur plan d'investigation à la FDA ou à l'EMA qui a donné un regard relativement favorable dans la mesure où il y avait un énorme problème, le retrait de la codéine et les problèmes avec le tramadol qui, finalement, aboutissent au fait qu'il n'y a rien maintenant en pratique entre les paliers I et les paliers III.

M. le D^r BIRGE.- Chez l'enfant ?

M. le P^r MERCIER.- Même chez l'adulte. On n'en est au concept qu'un peu de morphine, c'est-à-dire un palier III en petite quantité, serait l'équivalent d'un palier II en plus grande quantité.

M. le D^r BINARD.- Nous n'avons pas parlé du rapport de Julien !

[REDACTED], pour la HAS.- Je vais en toucher un mot. Il a souligné que le comparateur le plus pertinent était ORAMORPH. Il a également souligné que la dose de 100 mg lui paraissait comporter plus d'effets secondaires. C'est vrai que quand nous regardons les chiffres, nous n'avons pas l'impression que l'efficacité suive la même progression. Je parle d'effets secondaires du système nerveux central, et non pas des gastro-intestinaux. La dose de 100 mg paraît plus toxique. Il souligne qu'il n'y a pas de comparaison par rapport à l'ORAMORPH. La forme étudiée est une forme libération immédiate utilisée en traitement aigu et ne permet pas de conclure, que ce soit en efficacité ou en tolérance, sur l'utilisation à long terme. En l'occurrence, c'est la douleur aiguë.

M. le P^r CLANET.- Il dit que c'est supérieur au placebo dans la prise en charge de la douleur postopératoire en cas de chirurgie osseuse et qu'il est également supérieur au placebo dans la prise en charge de la coxarthrose et de la gonarthrose sévère.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y avait eu une étude que tu as vue dans la coxarthrose et la gonarthrose (une seule étude).

M. Le D^r BINARD.- Il y avait eu une étude en aigu des comprimés à libération immédiate montrant une supériorité et une non-infériorité par rapport à l'oxycodone. En aigu, ces études en postopératoire sont actuellement positives et validerait l'utilisation du médicament en termes de comprimé. C'est difficile. Finalement, nous examinons la solution buvable en bioéquivalence.

M. le P^r CLANET.- En aigu, l'effet pharmacologique sur la neuromodulation, on s'en fiche. C'est uniquement l'effet sur les récepteurs μ . Il est à peu près du niveau du tramadol dans son niveau d'affinité par rapport à ces récepteurs. C'est un médicament de plus.

M. Le D^r BINARD.- C'est une alternative supplémentaire en phase aiguë.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Suite à la question sur l'ambulatoire, si nous demandions également la prescription en ville, il faut peut-être faire attention, puisque c'est la règle classique des stupéfiants, c'est-à-dire une prescription qui peut durer 28 jours. Or, c'est pour la douleur aiguë. Il y a peut-être quelque chose à noter.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'est hors sujet, mais n'étant vraiment pas familier du domaine, je me pose la question de la dépendance et des temps d'apparition de la dépendance.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Pas en aigu.

M. le P^r GUEYFFIER.- Il y a des situations où l'aigu se prolonge. Et il paraît qu'il y a des médicaments qui donnent des syndromes de sevrage assez précocement. Je te fais confiance. A-t-on des informations ? Avez-vous souvenir du délai d'apparition de dépendance ? Est-ce bien documenté ? Est-ce très court ?

M. Le D^r BINARD. Dans les études, dans le chronique, il y avait un risque considéré comme identique de dépendance par rapport aux morphiniques. Il y avait, comme le tramadol, un risque de convulsion. Du fait du mécanisme monoaminergique, il y avait éventuellement un problème d'idée suicidaire qui avait été soulevé et qui a priori a été plutôt infirmé par la suite dans les études. En tout cas, je ne pense pas que l'on puisse considérer qu'il y a un risque moins important que les autres de sevrage et de dépendance.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Ce sont des observations dans le chronique.

M. Le D^r BINARD.- Oui.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Très bien.

Sans autre question ni commentaire, nous allons voter en deux temps, pour l'adulte et pour l'enfant, car ce n'est pas la même chose.

Pour l'enfant, la firme demande un SMR important et ASMR V.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote. Vote non retenu.)

L'ASMR demandée est V. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : 15 voix

Abstention : 1

Nous passons à l'adulte. Ils demandent la même chose : SMR important, ASMR V.

M. le D^r BIRGE.- Nous ne débattons pas d'abord ? Nous n'avons parlé que de l'enfant.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Est-ce que tu veux rediscuter et repasser des questions ? Nous pouvons discuter. Jean-Christophe a été très clair, mais l'experte n'a parlé que de l'adulte.

M. le D^r BINARD.- Et le rapport de Julien n'était que l'adulte.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous avons parlé ambulatoire chez l'adulte. Nous avons parlé d'un certain nombre de choses chez l'adulte.

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce que la solution buvable est vraiment adaptée à l'adulte ? On nous demande de donner un SMR pour la forme buvable de l'adulte. Est-ce adapté par rapport au comprimé ?

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Elle a parlé des personnes âgées qui auraient dû mal à prendre un comprimé.

M. le P^r SAINT JEAN.- Le mythe de la solution buvable pour les personnes âgées, c'est un peu à l'ancienne. En fait, il n'y a pas de données chez le sujet âgé.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Pour l'enfant, il reste des choses à préciser.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'AMM est très large et dans les discussions de l'experte, il y avait un positionnement potentiellement dans la douleur aiguë en postopératoire. Ce n'est pas la douleur modérée à sévère large. Est-ce que vous voulez coller aux données ?

M. le P^r CLANET.- Oui.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- L'étude est postopératoire.

M. le P^r CLANET.- Nous restons dans l'indication aiguë postopératoire.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Chez l'enfant, on n'a des résultats qu'en postopératoire, donc chez l'enfant, c'est postopératoire, important, V.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Du coup, il faut voter le miroir.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous passons à l'adulte : solution buvable, chez l'adulte en postopératoire, si tant est qu'il y ait des données, dans les douleurs modérées ou sévères aiguës.

M. Le D^r BINARD.- Sur la question des données, cela dépend quelle valeur on accorde à l'étude de bioéquivalence par rapport aux comprimés à libération immédiate.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- C'est ton appréciation personnelle.

M. Le D^r BINARD.- Pour moi, c'est la question. Les études du comprimé à libération immédiate en aigu sont globalement positives. Il n'y a pas de raison de ne pas l'utiliser si on considère que l'étude de bioéquivalence nous permet d'extrapoler des résultats des comprimés à la solution buvable.

M. le D^r BLONDON.- Elles sont positives contre placebo.

M. Le D^r BINARD.- Non.

M. le D^r BLONDON.- Contre les comparateurs actifs, dans le rapport de Julien, l'équivalence n'est pas démontrée notamment vis-à-vis de l'oxycodone.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Étant donné toutes ces considérations, l'industriel demande SMR important, ASMR V. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote. Vote non retenu.)

En miroir dans les indications de douleur non postopératoire, non modérée ou sévère chez l'adulte et chez l'enfant, SMR... Elle ne nous a parlé que des indications postopératoires chez l'adulte.

Il y a des études chez l'adulte dans la coxarthrose. Est-ce qu'on vote un SMR insuffisant en miroir dans toutes les autres indications chez l'adulte ?

M. Le D^r BINARD.- J'avais un vote minoritaire, c'est difficile.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- En particulier, les douleurs aiguës de la coxarthrose.

M. Le D^r BINARD.- Oui, il y a des grosses poussées de coxarthrose qui nécessitent éventuellement un traitement morphinique transitoire.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous pouvons inclure les douleurs aiguës non postopératoires dans l'adulte, avec l'étude sur la coxarthrose.

Par contre, le SMR en miroir va concerner chez l'enfant les douleurs non postopératoires modérées ou sévères aiguës. La firme demande aussi un SMR important. Nous avons dit que nous restreignons le SMR important à l'aigu postopératoire. Qui est pour un SMR important ?

M. le P^r CLANET.- Je reviens sur le sujet. Il y a un enfant qui a une douleur aiguë. Il est en hospitalisation. J'ai le droit d'utiliser en postopératoire. Mais s'il a une douleur aiguë et que je peux le soulager pendant trois ou quatre jours, je ne peux pas utiliser le médicament alors que je suis en environnement hospitalier, je ne comprends pas la différence.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- L'étude n'est pas là. Il n'y a pas de données.

M. Le D^r BINARD.- Si on prend en miroir les autres antalgiques disponibles, s'il y avait des études dans chaque indication pour laquelle on les utilise pour traiter la douleur, on ne traiterait pas beaucoup de douleurs.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Alors on reste le moins précis.

M. le P^r CLANET.- Je pense que nous avons une indication de l'AMM de la douleur aiguë avec l'utilisation en milieu hospitalier chez l'enfant de plus de deux ans, on donne ou pas. Mais tricoter l'ensemble des indications, cela me paraît un peu artificiel. Je pense que cela ne se passera pas comme cela dans la réalité.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Mais l'experte a dit que dans la douleur cancéreuse, ce n'est pas un médicament à donner.

M. le P^r CLANET.- On n'est pas dans la douleur cancéreuse mais dans la douleur aiguë.

M. le D^r BLONDON.- Le problème, c'est que nous avons des comparateurs actifs, fentanyl ou l'ORAMORPH et nous n'avons pas de démonstration d'équivalence.

M. le P^r CLANET.- Nous avons le même problème dans les douleurs postopératoires.

M. le D^r LENGLINÉ.- Dans les déterminants du SMR, il y a la place dans la stratégie thérapeutique notamment regardée aux thérapeutiques disponibles. Je n'arrive pas à me faire une idée claire de la place dans la stratégie thérapeutique. Je ne sais pas comment les cliniciens vont déterminer qu'ils vont utiliser tel ou tel autre médicament. Je trouve extrêmement compliqué de le positionner. C'est un des déterminants du SMR.

M. le P^r CLANET.- Jean-Christophe l'a dit, c'est la niche : niveau tramadol d'utilisation avant d'utiliser un morphinique. Je ne suis pas spécialiste de la douleur. Je ne sais pas comment ils vont l'utiliser, mais ils le mettent là.

M. Le D^r BINARD.- Je ne le comprends pas comme cela, personnellement.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- C'est compliqué.

M. Le D^r BINARD.- Je le place au même niveau que les paliers III, c'est-à-dire une alternative aux morphiniques pour des problèmes de tolérance, etc. Il a vraiment une affinité...

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Elle a dit qu'il était classé en palier III. Mathilde, que dit le règlement ?

M. Le P^r MERCIER.- Je comprends la difficulté exprimée par Michel. La vraie question de fond à mon sens, c'est qu'ayant torpillé la codéine et le tramadol, les deux agences, européenne et américaine, cherchaient un palier II ou un substitutif. Finalement (et elle l'a

très bien dit), c'est finalement un palier III. Il a été un peu bidouillé avec cette moindre réceptivité aux récepteurs μ . On nous a fait chez l'enfant un essai randomisé contre placebo, avec les problèmes que cela pose, montrant une différence significative en faveur du médicament. Comment le placer dans l'échelle niveau I, niveau II, niveau III où il ne reste pratiquement qu'un niveau I et un niveau III ? Les niveaux II, de fait, ont disparu. C'est compliqué.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Du coup, il y a plusieurs options. Au regard des discussions, la restriction à l'aigu postopératoire ne semble pas être consensuelle au regard des discussions, il faut un consensus.

Je propose de mettre au vote. Chez l'adulte, je pense que c'était consensuel de réparer. Mais chez l'enfant, voulez-vous voter dans l'AMM ou dans un périmètre plus restreint ? Comme cela nous saurons ce que nous faisons, car vous n'êtes pas tous d'accord.

M. Le P^r MERCIER.- C'est très bien, mais finalement, la seule étude que l'on a donnée sur un plateau, c'était dans une indication alors que l'AMM a pris une indication beaucoup plus large.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Ce n'est pas la première fois que cela nous arrive.

M. Le P^r MERCIER.- Est-ce que nous nous plaçons dans l'indication de l'AMM ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est à vous d'y répondre.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Est-ce qu'on se base sur la seule étude que l'on a, c'est-à-dire l'étude postopératoire, ou est-ce qu'on élargit notre vote à l'indication large de l'AMM ?

M. le D^r BLONDON.- Pour ce médicament dans le contexte postopératoire, nous pouvons être certains que la surveillance requise sera assurée, mais dans les autres conditions, on ne peut pas en avoir la certitude.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Il y a un autre critère qui intervient dans le fait qu'il est difficile de scinder : le laboratoire ne demande que l'inscription aux collectivités. Effectivement, nous sommes tentés d'aller vers le postopératoire.

M. le P^r NIAUDET.- Pourquoi restreindre aux douleurs postopératoires ? Les douleurs post-traumatiques, les gestes invasifs, chez l'enfant, ce n'est pas du postopératoire. Cela peut être très utile. Je suis d'accord.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous votons. Qui est pour restreindre en postopératoire ?

(Il est procédé au vote.)

Pour restreindre : 5 voix

Indication de l'AMM : 9 voix

Abstention : 2

Nous votons dans le cadre de l'AMM.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je voudrais que vous revotiez puisqu'on comprend maintenant que le vote initial n'était pas clair. Nous revotons formellement dans l'AMM chez l'adulte et l'enfant.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Dans l'AMM, chez l'enfant, la firme demande un SMR important, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 9 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 2 voix

SMR insuffisant : 1 voix

Abstention : 3

Nous avons voté l'ASMR V. Nous ne changeons pas.

Nous passons à l'adulte, toute l'AMM. Ils demandent toujours SMR important et V.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 1 voix

SMR modéré : 0 voix

SMR faible : 11 voix

SMR insuffisant : 2 voix

Abstention : 2

Ils demandent ASMR V.

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : 14 voix

Abstention : 2

Ils demandent un ISP. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Absence d'ISP : 15 voix

Abstention : 1

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Nous vous donnons rendez-vous dans huit jours, en espérant que vous serez tous présents.

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