



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mars 2021

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. BUVIDAL – Inscription

M. COCHAT, le Président.- Nous avons BUVIDAL.

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour cette audition.

(Margaux KOSIM, Fadi MEROUEH, Pr Benjamin ROLLAND, Arnaud VESIN entrent en séance.)

M. COCHAT, le Président.- Bonjour. Tout le monde est là de la part du laboratoire Camurus. On va donc vous laisser un temps de parole de 10 minutes précisément, mais auparavant, notre chef de projet va nous présenter BUVIDAL.

Chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit d'une demande d'inscription aux collectivités des spécialités BUVIDAL. BUVIDAL, c'est de la buprénorphine sous forme de patch, dans le traitement de la dépendance aux opiacés. La CT a examiné ce dossier le 6 janvier et a estimé que le service médical rendu de ces spécialités était important dans l'indication et que BUVIDAL n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie thérapeutique du trouble de l'usage des opiacés. Le laboratoire Camurus revendique aujourd'hui une ASMR IV *versus* l'association buprénorphine/naloxone par voie sublinguale.

M. COCHAT, le Président.- OK, merci. C'est à vous. On vous laisse intervenir dans l'ordre que vous le souhaitez.

M. VESIN.- Oui, juste une petite précision. On avait noté que c'était une intervention de 15 minutes.

M. COCHAT, le Président.- Non, en principe, c'est 10 minutes pour vous et ensuite, il y a 10 minutes d'échange avec nous et ensuite, on se garde 10 minutes pour rediscuter et voter.

M. VESIN.- Ecoutez, on va faire comme ça. Je suis Arnaud VESIN, je suis responsable de l'accès au marché pour la France et je représente aujourd'hui le laboratoire Camurus. Comme cela va faire l'objet d'un point d'attention particulier lors de la présentation, je rappelle aux membres de la commission que fin 2020, et motivé par plusieurs médecins exerçant en prison dont le Docteur MEROUEH, BUVIDAL a fait l'objet d'une demande de financement précoce. Pour mémoire, l'efficacité de BUVAL a été jugée cliniquement pertinente avec un effet important, mais l'existence de comparateur et un questionnement autour de l'innovation rendaient la demande inéligible.

Suite à cette demande, la commission a donc évalué le dossier BUVIDAL pour une inscription à l'agrément aux collectivités. Et nous sommes là effectivement pour solliciter une revalorisation du niveau d'ASMR en prenant en compte quatre arguments que le Professeur ROLLAND et le Docteur MEROUEH vont vous présenter. Premièrement, la qualité de la méthodologie des essais, leur pertinence dans le modèle français et l'amélioration majeure du parcours de soins dans les centres spécialisés et plus encore en milieu carcéral.

Je laisse la parole au Docteur Margaux KOSIM, qui va présenter rapidement le laboratoire, et au Docteur MEROUEH et au Professeur ROLLAND qui présenteront les points que je viens d'aborder.

M. COCHAT, le Président.- Excusez-moi, c'est bien 15, vous avez raison.

M. VESIN.- OK, super, on va prendre les 5 minutes en bonus. Margaux, à toi.

M^{me} KOSIM.- Je suis Margaux KOSIM, je suis directrice médicale pour le laboratoire Camurus pour la France. Je souhaite d'abord vous présenter rapidement ce laboratoire.

Camurus est une startup suédoise qui aujourd'hui emploie 135 personnes dans le monde. Camurus est issu de la recherche de l'université de Lund, ce qui a permis à Camurus de mettre au point et de développer une nanotechnologie innovante, le FluidCrystal, qui est utilisée pour des médicaments à libération prolongée.

Le premier médicament de Camurus avec cette technologie FluidCrystal est le BUVIDAL, forme dépôt de buprénorphine à libération prolongée en injection sous-cutanée hebdomadaire et mensuelle et dose flexible, qui est indiqué dans la dépendance aux opioïdes, dans le cadre bien sûr de la prise en charge médicale, sociale et psychologique.

L'AMM de BUVIDAL a été obtenue en Europe en 2018 et déjà, BUVIDAL a permis de traiter de nombreux patients dans plusieurs pays. En France, par sa blue-box accordée par l'ANSM, BUVIDAL est réservé à l'usage professionnel, soumis à une prescription hospitalière et réservé aux médecins exerçant en CSAPA. L'injection peut être faite uniquement à l'hôpital, en CSAPA, ce qui crée ainsi un nouveau parcours de soins amélioré, avec des avantages majeurs en termes de sécurité, d'efficacité et de prise en charge des patients.

Je donne maintenant la parole au Professeur ROLLAND, expert en addictologie et psychiatrie, qui vous développera ces éléments.

M. ROLLAND.- Merci. Bonjour, Monsieur le Président. Bonjour, Mesdames et Messieurs les membres de la commission. Je souhaiterais commencer en rappelant deux faits. D'abord que les TSO, comme vous le savez, constituent depuis les années 1990 le gold standard du traitement de l'addiction aux opioïdes et que les principaux facteurs de bon pronostic des TSO, ce sont leur observance par les patients et la stabilité de la couverture pharmacologique du TSO chez le patient. À ce titre, c'est pour moi très important de commencer par essayer de faire comprendre que BUVIDAL n'est pas une dixième buprénorphine qui arrive sur le marché. C'est une buprénorphine, certes, mais c'est aussi une nouvelle galénique et c'est un nouveau schéma de soins qui va prioritairement cibler les patients qui ne voulaient pas ou n'arrivaient pas à suivre les prises quotidiennes de TSO en forme orale ou sublinguale.

Je voudrais rappeler que les études qui ont été menées sur BUVIDAL sont les plus complètes lorsqu'on compare aux autres produits à base de buprénorphine, pour lesquels une mise sur le marché a été demandée, avec notamment un essai contrôlé contre le traitement de référence, c'est-à-dire la buprénorphine naloxone sublinguale, et surtout avec un design de supériorité nichée dans une étude de non-infériorité, ce qui n'était pas le cas avec les précédents produits.

Un point qui me paraît très important, c'est qu'il s'agissait bien de populations transposables à la population française de patients sous buprénorphine, puisque d'abord, la plupart des

patients qui étaient inclus dans les études, c'étaient des patients qui avaient déjà reçu des TSO dans le passé, ce qui est le cas de la plupart des usagers d'opioïdes en France, puisque la buprénorphine est d'accès assez facile en France par rapport à d'autres pays.

Ensuite, dans ces études, une majorité des participants était des usagers d'héroïne, ce qui est le cas en France. Ce n'est pas le cas dans tous les pays, notamment aux États-Unis et au Canada, où il y a de plus en plus d'usagers d'opioïdes synthétiques, en particulier de fentanyl. Et puis surtout, c'étaient des participants qui avaient des usages multiples de substances. Ce n'étaient pas juste des usagers d'opioïdes. Et ça, c'est aussi très similaire à ce que l'on constate en France, où les usagers d'héroïne sont aussi des polyconsommateurs de tout un tas de produits.

Ensuite, le comparateur choisi, je tiens à le dire, c'était le bon. C'était de la buprénorphine sublinguale, plus ou moins associée à de la naloxone. Et selon moi, cela aurait été très discutable de comparer à de la méthadone, parce que ce ne sont pas tout à fait les mêmes indications. Les patients sous méthadone ne sont pas tout à fait les mêmes que les patients sous buprénorphine. Par ailleurs, les schémas de soins sont très différents, et notamment, l'initiation de la méthadone est beaucoup plus longue et complexe que l'initiation de la buprénorphine. Sur le plan méthodologique, je pense que cela aurait été compliqué et discutable, des études de comparaison entre deux molécules avec deux galéniques différentes, mais je pourrai revenir là-dessus si vous avez des questions.

Concernant l'étude pivot de BUVIDAL, ce qu'il est important de redire, c'est que c'est une étude de non-infériorité avec un plan d'analyse hiérarchisé. Le premier critère secondaire d'efficacité, qui portait sur la répartition globale du nombre de prises d'opioïdes, est revenu significativement supérieur pour BUVIDAL en comparaison avec la buprénorphine sublinguale. La réduction globale des usages d'opioïdes, c'est bien sûr un critère de jugement qui est particulièrement pertinent pour les cliniciens parce que l'on sait que de nombreux patients en soins gardent des usages d'héroïne et que plus ces usages sont rares et limités, meilleur va être le pronostic addictologique et plus faibles vont être les risques associés, en particulier en début de prise en charge, notamment les risques de symptômes de sevrage et les risques d'overdose.

D'ailleurs, la sécurité était globalement meilleure avec BUVIDAL, puisque l'on a constaté beaucoup moins d'événements indésirables graves dans le groupe BUVIDAL dans cette étude pivot. C'est peut-être le point le plus important de mon intervention. Je tiens à dire que dans le domaine de l'addictologie, en particulier les TSO, cela fait de très nombreuses années, voire de nombreuses décennies, que nous n'avions pas vu des résultats de supériorité comme cela d'un nouveau TSO par rapport au traitement de référence.

Vous voyez sur cette diapositive une figure qui illustre ce principal résultat de supériorité, qui montre une réduction très sensible des consommations d'héroïne chez les patients sous BUVIDAL. Et cette différence, on la voit surtout, comme vous le voyez à gauche de la figure, sur les patients qui restaient régulièrement usagers d'héroïne. Le graphe ne le montre pas très bien, mais vous voyez que sur les patients qui étaient à 90 ou 80 % de taux positif dans les prélèvements d'urine, on voit une nette différence de l'ordre de deux pour trois sur la gauche de ce graphe.

Souvent, les patients qui restent comme cela dans des usages réguliers d'héroïne malgré une demande de soins initiale, et malgré le fait qu'on les ait mis sous TSO, ce sont des patients qui sont insuffisamment équilibrés et qui vont aller rechercher leur équilibre en continuant à consommer de l'héroïne. Souvent, ce sont les plus insatisfaits et les plus à risque de problèmes de sécurité, d'overdose, mais aussi de mésusage. Avec BUVIDAL, on a trois raisons pour réduire ce mésusage. D'abord, c'est un traitement plus stable. Deuxièmement, on a une forme qui, a priori, ne peut pas faire l'objet d'un risque d'usage. Et puis on a un nouveau schéma de soins où le patient n'a pas accès au TSO.

Pour conclure sur tout ce que je viens de dire, il y a une satisfaction globale des patients liée à ce traitement, qui montre dans les enquêtes de satisfaction qu'une grande majorité des patients a été satisfaite par ce traitement.

En synthèse, depuis 1996, ce sont les TSO qui constituent le gold standard en France de la prise en charge de l'addiction aux opioïdes. Si l'on compare avec BUVIDAL, c'est la première fois depuis 25 ans que l'on constate : un, une efficacité démontrée comme un traitement de référence, deux : une meilleure sécurité avec une diminution très nette du risque de mésusage, trois : un nouveau parcours de soins, quatre : une attente d'une majorité des patients – j'y reviendrai très rapidement – et cinq, une attente des professionnels. Pour toutes ces raisons, il nous apparaît que BUVIDAL apporte une amélioration substantielle de la prise en charge des patients par rapport au traitement de référence.

Quand j'ai lu le rapport initial de la commission de transparence, il me semble avoir lu que les patients n'attendaient pas ce traitement. Si c'est écrit comme ça, ce n'était pas le cas. Ce n'est pas tout à fait exact. Ici, vous avez une synthèse des enquêtes internationales auprès des usagers. Et même si un certain nombre de craintes légitimes ont été formulées, notamment sur le fait que c'était le patient qui devait rester le maître du choix du traitement, toutes les études retrouvent qu'une majorité de personnes à interroger attendent des bénéfices de ces nouvelles formulations. Nous avons constaté cela aussi avec l'étude AMBRE, à laquelle nous avons participé avec Fadi MEROUEH, où l'on montrait que largement plus de 50 % des participants étaient intéressés par cette nouvelle option thérapeutique. Je vous remercie.

M. COCHAT, le Président. - OK. D'autres interventions du labo ?

M. MEROUEH. - Bonjour, je m'appelle Fadi MEROUEH. Je suis médecin à l'unité sanitaire de la maison d'arrêt de Villeneuve, près de Montpellier depuis maintenant près de 24 ans. C'est un peu mon expérience d'addictologue et de médecin en milieu pénitentiaire dont je vais vous parler. Je ne reviens pas évidemment sur les bénéfices de ces traitements qui ont été détaillés par mon collègue Benjamin ROLLAND, mais je vais parler des prisons, pour lesquelles nous nous heurtons sur deux problématiques. La première problématique, c'est pendant la détention, à savoir que si aujourd'hui 9 % des personnes détenues bénéficient d'un TSO, cela n'a pas toujours été le cas puisque depuis 2000, on était à 2 % de cette population.

Même si l'on arrive à 9 % aujourd'hui, j'insiste sur le fait qu'il existe tout de même une très, très grande hétérogénéité des pratiques et surtout des pratiques au niveau des prescriptions, à savoir que l'on a des maisons d'arrêt ou des prisons qui ne vont prescrire

que de la méthadone ou que du subutex. Et même, certains ne vont jamais dépasser 8 milligrammes de subutex parce qu'ils ont peur de ce traitement. C'est dire un petit peu l'hétérogénéité et la difficulté qu'ont beaucoup de soignants à utiliser ce traitement.

Pourquoi ? Parce que d'une part, il y a les complications inhérentes à l'environnement. Vous savez que dans une prison, la seule circulaire actuellement en vigueur en milieu carcéral, c'est la distribution quotidienne. Que ce soit pour la méthadone, que les personnes viennent chercher dans l'unité sanitaire, ou le subutex, la suboxone, qu'il faut amener en cellule, chez la personne, c'est tout de même une distribution qui reste quotidienne.

La deuxième difficulté qu'il faut appréhender avec les TSO en prison, ce sont les incidents que l'on a entre les personnes détenues, l'administration pénitentiaire et les soignants, parce qu'il y a en prison – comme à l'extérieur d'ailleurs, mais en prison, c'est plus visible du fait qu'on est dans un milieu clos par rapport à la société – des trafics, des rackets, des reventes de médicaments et surtout des mésusages, à savoir le sniff et les injections intraveineuses. Et tout ceci amène à une augmentation de la stigmatisation des patients.

Et souvent, l'administration nous dit qu'on est des dealers, que l'on est là en train de distribuer et que l'on ne fait rien pour arrêter ce trafic. On leur fait comprendre qu'on est des soignants, ni policiers ni juges pour juger des personnes, savoir ce qu'elles font du traitement. Il y a cette stigmatisation d'un côté des patients et de l'autre côté, nous prendre pour des dealers parce que nous ne faisons rien.

Les risques actuels, lorsqu'on voit un peu tout ça, c'est quoi ? C'est que des personnes vont arrêter le traitement sous pression de la famille, de l'administration pénitentiaire ou d'autres codétenus qui veulent leur prendre leur traitement, le racket. Ils arrêtent le traitement dont ils ont besoin. Et comme le disait tout à l'heure Benjamin ROLLAND, on a à des insatisfaits parce qu'ils n'ont pas assez de dose. Ils n'ont pas ce qu'ils veulent, donc ils vont avoir des consommations à côté avec parfois des risques de surdose.

Bien sûr, ce qui nous oblige à faire cette demande, c'est cette pandémie de COVID qui est arrivée, qui a augmenté les interactions. Et quand il a fallu diminuer les interactions, on s'était posé la question : comment faire pour distribuer quotidiennement ce traitement-là en respectant les interactions avec les patients ? Même si l'on dit qu'on a la deuxième vague, la troisième vague, il se peut qu'il y ait d'autres vagues. Il se peut qu'il y ait d'autres pandémies et donc il va falloir que l'on réfléchisse différemment. Ça, c'est le côté pendant la détention.

La deuxième problématique, pour nous, reste la sortie. C'est vraiment le point litigieux et je dirais même le point noir de nos missions, parce que nos missions, c'est le soin, c'est l'éducation à la santé et c'est la préparation à la sortie. Or on sait très bien qu'à la sortie du patient, souvent, il n'a pas le temps d'aller tout de suite à sa consultation ou au centre, parce qu'il n'a pas encore tous les droits sociaux ouverts. Souvent, on a des personnes qui interrompent le traitement parce qu'ils n'ont pas eu le temps d'aller voir le médecin. Ils n'ont pas les papiers à jour.

L'avantage de ce traitement, on l'a dit : si l'on arrive à faire une injection avant la sortie, la personne peut avoir une couverture d'un mois après sa sortie et donc le temps bien sûr de reprendre les choses en main, de mettre ses papiers à jour et d'aller voir ensuite le médecin.

Ceci va surtout jouer sur les overdoses, parce qu'interruption du traitement veut dire reconsommation, et reconsommation veut dire bien sûr surdose. La France est aussi touchée, même si l'on n'a pas encore des chiffres comme on les a en Angleterre ou dans les autres pays anglo-saxons. On a quand même les chiffres d'overdose en France.

Et pour parler de la situation internationale, j'ai travaillé sur ce produit avec le Canada, l'Allemagne, la Belgique, l'Australie. En Australie, juste pour Benjamin ROLLAND, ils ont fait aussi le traitement BUVIDAL avec les personnes qui étaient sous méthadone et qui donnent de bons résultats. Excusez-moi si j'étais long. Merci.

M. COCHAT, le Président.- C'est bon. Très bien.

M. VESIN.- Est-ce que vous me donnez 30 secondes pour conclure ?

M. COCHAT, le Président.- Très vite, 10.

M. VESIN.- Je conclus en disant que le laboratoire sollicite une valorisation de l'ASMR pour quatre arguments majeurs. Un : la qualité méthodologique de l'étude pivot. Deux : la démonstration de supériorité et l'étude randomisée qui a été pensée à la qualité de vie et la satisfaction. Trois : l'amélioration majeure sur le parcours de soins ; je ne vais pas revenir sur tous les éléments qu'ont énoncés le Docteur MEROUEN et le Professeur ROLLAND, mais il faut savoir que l'on passe de 28 consultations à une consultation, ce qui est pour les patients une amélioration majeure, bien sûr.

Et enfin, ce n'est pas l'argument majeur, mais il mérite d'être souligné, le circuit de distribution et le mode d'administration par un professionnel de santé suppriment les risques de mésusage, de détournement et de trafic qui sont associés aux formes orales. Et cela met fin au coût économique et aux complications sanitaires qui en résultaient. Je vous remercie.

M. COCHAT, le Président.- Très bien. Merci. Nous allons passer aux questions. Est-ce qu'il y a des questions du côté CT ? Hugues ?

M. BLONDON, membre de la CT.- Deux questions. La première, je ne comprends pas l'argument qui vient d'être évoqué sur 28 consultations versus 1. Ça, c'est la première chose.

La deuxième question que je m'étais déjà posée lors du premier passage, c'est qu'il y a un risque, bien entendu, de détournement, en l'occurrence éventuellement par vol. Je voulais savoir si l'on a des données de sécurité précises sur les risques en cas d'injection intraveineuse du produit. Merci.

M. VESIN.- Je vais peut-être répondre à ces questions. La première, c'est qu'aujourd'hui, les patients qui consultent en centre spécialisé, dans les CSAPA ou dans les prisons, ont une dispensation quotidienne. Ils sont obligés de venir au centre ou à l'unité de soins ou dans les prisons 28 fois par mois. Avec BUVIDAL, qui est une libération prolongée mensuelle, il y a deux formes. Il y a une forme hebdomadaire et une forme mensuelle. Sur la forme mensuelle, cela permet d'avoir une seule dispensation et une seule administration par mois au lieu de 28.

M. BLONDON, membre de la CT.- Pas consultation, mais dispensation, on est d'accord.

M. VESIN.- C'est consultation et dispensation, sachant que du coup, les consultations, on peut imaginer qu'elles servent à autre chose que la prescription du médicament et l'administration du médicament. On pense notamment à l'aide sociale, l'aide psychologique, qui font partie de la prise en charge des patients dépendants aux opiacés.

La deuxième question, c'est sur les données de sécurité en cas d'injection. La blue-box de ce médicament est une blue-box avec prescription par des professionnels de soins et un usage professionnel, ce qui fait que le patient ne sera jamais en contact avec le médicament. C'est le professionnel de soins qui récupère le médicament, l'administre. Du coup, le risque de mésusage et de détournement est supprimé par le mode d'administration et le circuit et cette blue-box, du coup, avec usage professionnel.

M. COCHAT, le Président.- OK. Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je voulais savoir quel était le principe sous-tendant la FluidCrystal nanotechnologie, parce qu'on a examiné dans le passé un certain nombre de technologies qui permettaient des résorptions sous-cutanées de produits, avec éventuellement des inconvénients à long terme. Et là, je ne connais pas du tout cette FluidCrystal. D'après ce que j'ai vu dans votre petit schéma, vous encapsulez du gel et puis il y a une résorption progressive aqueuse, c'est ça ?

M^{me} KOSIM.- La technologie FluidCrystal est à base de lipides naturels, comme le dioléate de glycérol et la phosphatidylcholine. Effectivement, comme vous dites, ces deux lipides vont former spontanément des nanostructures au contact de l'eau, des fluides, des tissus sous-cutanés, en encapsulant le médicament à libérer sous forme d'un dépôt de type gel. Ensuite, ce médicament, la buprénorphine, dans notre cas, encapsulée va être libérée progressivement dans un laps de temps donné soit, si c'est une forme hebdomadaire, hebdomadaire, soit pour la mensuelle, pour un laps de temps beaucoup plus long, d'un mois, plus ou moins une semaine.

M. MERCIER, membre de la CT.- Et est-ce que la dynamique ou la pharmacodynamique est proportionnelle avec le temps ? Est-ce qu'il risque d'y avoir des dépôts qui donnent une réaction inflammatoire ? Bref, il y a un certain nombre de questions autour de cette nanotechnologie que je ne connaissais pas.

M^{me} KOSIM.- En nous fiant aux essais cliniques et aux effets secondaires rapportés pendant ces essais cliniques, la réaction locale est de l'ordre de 20 % globalement – je ne détaille pas exactement –, mais elle est plutôt à type de gonflement, douleurs et elle passe spontanément. Il n'a pas été vu dans les essais des conséquences à long terme dues à la non-résorption du FluidCrystal. Si j'ai bien compris, c'est à cela que vous faites référence. La substance disparaît avec le temps. Les effets secondaires dus à l'injection sont restreints dans le temps, pendant l'action et jusqu'à la disparition du gel de la substance FluidCrystal. À ma connaissance, les autres pays n'ont pas eu de signaux de pharmacovigilance pouvant revenir sur ce point.

M. MERCIER, membre de la CT.- Il n'y a pas de lipodystrophie séquellaire ?

M^{me} KOSIM.- Il n'y a pas eu de cas de lipodystrophie séquellaire jusqu'à aujourd'hui, ni dans les études ni dans la pharmacovigilance de suivi habituelle dans les pays où le produit est disponible.

M. MERCIER, membre de la CT.- Merci.

M. COCHAT, le Président.- Merci. François.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Oui, bonjour. Merci pour cette présentation. Merci pour le dossier aussi qui était vraiment intéressant et de bonne tenue par rapport, je crois, à ce qui se voit dans le développement des médicaments de substitution. Je suis d'accord avec le Professeur ROLLAND pour dire que c'est un bon dossier.

J'insiste néanmoins, pour le moment, les démonstrations qui ont été apportées sont sur des critères intermédiaires et j'avais souligné dans mon rapport et la discussion qu'il y avait quand même des arguments pour aller plus loin avec des données encourageantes sur des critères beaucoup plus durs comme les hospitalisations ou les overdoses. Même si ce n'est pas habituel, même si ce n'est pas exigé, je vous encourage à poursuivre dans cette voie parce que ce serait vraiment très, très intéressant, très utile.

J'ai vu dans le dossier de la commission de transparence qu'il n'y avait pas d'indication concernant d'autres études dans le plan de développement. Est-ce que vous pouvez nous préciser, nous confirmer qu'il n'y a pas d'autres études prévues avec ce médicament ?

M^{me} KOSIM.- Au jour d'aujourd'hui, avec ce médicament, non. Il y a des études prévues avec la technologie FluidCrystal pour d'autres pathologies chroniques. Ceci étant dit, les projets sont dynamiques en fonction de la demande des pays, de l'implémentation du concept. C'est dynamique. Je réponds aujourd'hui, mais demain, la réponse peut être tout à fait différente en fonction du développement. Vous avez vu que Camurus est une startup. C'est vraiment une toute petite structure, non comparable aux Big Pharma, mais qui se développe et donc mettra, et a déjà mis énormément de moyens dans ce développement et continuera, en fonction de ce qui va se passer, à avoir des projets de développement. C'est ouvert, si je puis dire, en fonction de la demande aussi des médecins et des patients, de ce qui va se passer avec le produit sur le marché mondial.

M. COCHAT, le Président.- OK, moi j'ai une question pour Benjamin. Tu as fait allusion au marché noir, au risque accru de marché noir. C'est un point très important. Est-ce que l'on a des données factuelles là-dessus comparatives ?

M. ROLLAND.- Pour l'instant, nous n'avons pas de données parce que la commercialisation dans les autres pays dont a parlé Margaux KOSIM est relativement récente. Et donc je pense que ce type de données vont émerger après plusieurs années parce qu'il faut vraiment que le médicament soit en situation de vie réelle pour voir l'impact que cela a en termes de réduction du marché noir. Pour l'instant, à ma connaissance, il n'y a pas ces données. Je n'ai pas vu cela dans la littérature. À mon avis, il faudra attendre plusieurs années.

M. COCHAT, le Président.- Est-ce que l'industrie a développé des outils pour surveiller cela ? C'est vrai que c'est un point important, mais je me demande un peu comment on peut le

rendre palpable.

M. ROLLAND.- C'est compliqué parce qu'il faudrait imposer ce choix au patient. Par exemple, quand il y a eu l'arrivée de la buprénorphine/naloxone, dans certains pays, il y a eu une suppression de l'AMM, sauf dans des cas particuliers, à la buprénorphine non-associée. On a pu voir une réduction, qui d'ailleurs n'était pas extraordinaire, des mésusages de buprénorphine/naloxone comparés à la buprénorphine, mais c'était dans des pays très particuliers, notamment la Malaisie. Il y a eu beaucoup d'études sur le cas malaisien. C'était en 2006. Et puis, pour des raisons que j'ai dites, imposer ce choix aux patients ne serait pas déontologique. C'est compliqué, sans un design comme ça, de montrer cela de manière simple, à mon avis. Je n'ai pas réfléchi comme ça.

M. COCHAT, le Président.- D'accord. Serge KOUZAN.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour, je voulais poser une question aux deux praticiens. Apparemment, il semble qu'il y ait des avantages intéressants de cette dispensation intermittente. Il semble qu'il y ait à la fois une possibilité de faire une dispensation hebdomadaire ou mensuelle. À votre avis et dans votre vécu, quelle serait la fréquence de dispensation qui serait la meilleure, toutes proportions gardées, si la pharmacocinétique est semblable ?

M. ROLLAND.- Je peux commencer à répondre. Je ne l'ai pas dit dans mon intervention, mais la représentation – et ça, on le voit bien dans la publication de l'étude AMBRE, dont nous n'avons pas trop parlé parce qu'elle a été publiée après le dépôt du dossier initial – montre que parmi les personnes les plus intéressées pour ce nouveau type de formulation, ce sont les personnes qui sont dans un processus de ce qu'on appelle nous « de recovery », c'est-à-dire vraiment de sortie complète de l'héroïne et du milieu lié à l'héroïne.

Donc le fait d'avoir une injection, c'est éviter de revenir régulièrement dans les centres. C'est éviter d'avoir à prendre tous les matins un traitement qui leur rappelle qu'ils ont un problème d'addiction. La forme hebdomadaire, je la vois comme une forme de commencement du produit et assez vite, ces patients seront intéressés pour prendre une forme mensuelle qui est discrète, qui ne nécessite, comme Arnaud VESIN l'a dit, qu'une consultation mensuelle.

Je nuance ce qu'il a dit. Ce sont bien des dispensations qui sont régulières et pas forcément des consultations en CSAPA. Mais malgré tout, ça économise quand même un grand nombre de déplacements du patient et on sait que c'est un risque aussi d'arrêt du traitement, de devoir revenir plusieurs fois par semaine pour avoir sa dispensation de buprénorphine. Donc je pense qu'il y a un confort, il y a une dimension de praticité qui va surtout intéresser les personnes qui veulent complètement arrêter l'usage d'héroïne et reprendre une vie la plus normale possible, avec un travail, un rythme de vie normal.

M. MEROUËH.- Tout à fait, je suis tout à fait d'accord. Quand on a fait cette enquête, quand on a vu nos patients, on leur a présenté ce médicament, la forme hebdomadaire pourrait être éventuellement pour ceux qui ont peur. Il y a toujours la peur du nouveau et de l'inconnu. C'est un nouveau traitement. « Comment je vais pouvoir le supporter ? » Peut-être commencer par l'hebdomadaire, peut-être une fois ou deux, et passer rapidement au

mensuel, qui lui, aura plus d'avantages, puisqu'on sait très bien que pendant un mois, ils seront bien couverts par ce traitement et surtout que la courbe sera encore meilleure si l'injection est mensuelle.

M. COCHAT, le Président.- Très bien. Écoutez, je pense qu'il n'y a plus de questions. Je vous remercie pour votre participation et votre interaction et nous vous remercions de vous déconnecter. Bonne journée à vous tous.

(Margaux KOSIM, Fadi MEROUUEH, Pr Benjamin ROLLAND, Arnaud VESIN quittent la séance)

M. COCHAT, le Président.- Michel, d'abord.

M. CLANET, le vice-président.- On entend bien dans ce qu'ils disent qu'il y a un certain nombre d'incertitudes concernant la population qui va en bénéficier le plus, utilisation, les risques représentés. On a encore des données à récupérer. Je ne me souviens pas si nous avons prévu de demander des données et de réévaluer ce médicament assez rapidement après son utilisation.

Chef de projet, pour la HAS.- Non, on n'a pas demandé d'étude effectivement concernant le suivi de cette spécialité.

M. COCHAT, le Président.- Je suis d'accord avec Michel, c'est important.

Chef de projet, pour la HAS.- Je voulais revenir sur la dernière remarque qui a été faite par le laboratoire, c'est qu'il faut savoir que la grande majorité des patients suivis qui sont traités par buprénorphine le sont en ville et donc avec une délivrance qui peut être pour 28 jours et non quotidienne et supervisée, comme le mentionnait l'expert. Je pense que c'est à prendre en compte.

Je voulais aussi revenir sur la pertinence clinique de la différence qui a été observée sur un critère secondaire, comme Monsieur GUEYFFIER l'a dit, qui est la fonction de répartition du pourcentage des tests urinaires négatifs, pour préciser que le pourcentage des patients considérés comme étant répondeurs, qui étaient à la droite de la courbe – ce sont des patients ayant eu au moins 11 tests négatifs sur 15 – est le même dans les deux groupes de traitement. Je pense que c'était important.

Et la question que je voulais éventuellement poser à Monsieur ROLLAND, c'est : que pouvait-il penser du fait que la supériorité sur le taux de répondeurs, qui était le critère choisi par la FDA, n'a pas été démontrée, et également sur les résultats, certes post-op, mais sur le critère principal dans le sous-groupe des patients non injecteurs et dans le sous-groupe des patients consommateurs d'antalgiques opioïdes. Je pense que ces résultats n'étaient pas en faveur de BUVIDAL.

Il faut savoir que dans cette étude, les patients n'avaient pas reçu de MSO 60 jours avant la randomisation et que la majorité des patients étaient des injecteurs et non pas des gens sous buprénorphine administrée quotidiennement.

Également, je pense que la question que l'on pouvait lui poser, c'est que la méthadone pouvait peut-être être plus appropriée chez certains patients inclus dans cette étude, qui

étaient effectivement des injecteurs.

M. COCHAT, le Président.- OK. Serge KOUZAN.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, j'ai un commentaire. Je n'avais pas assisté à la réunion du 6 janvier. J'ai lu la transcription. En fait, si je comprends bien ce qu'ils demandent, c'est un plus en ce qui concerne l'ASMR. Après avoir entendu ce que disent les spécialistes de terrain, en particulier dans le milieu carcéral, j'ai l'impression que de pouvoir disposer de quelque chose qui peut être injecté en sous-cutanée une fois par semaine ou une fois par mois est un vrai plus dans cette problématique qui semble hyper difficile. D'ailleurs, tout le monde avait souligné finalement la bonne réalisation d'essais cliniques très difficiles dans ce terrain.

Chef de projet, pour la HAS.- Il faut souligner que l'on n'a aucune donnée, bien sûr, qui a été fournie en milieu carcéral.

M. COCHAT, le Président.- Françoise.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- C'est une question pour François GUEYFFIER. La diapo où il y a deux courbes, ça ne te manque pas, les écarts types ?

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Ce serait mieux toujours mieux de les avoir, oui.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- J'avais compris que tu étais plus exigeant que ça d'habitude.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Merci. Je pense que l'on peut quand même les interpréter. Je trouvais que le dossier n'était pas mal par rapport à ce qui se fait d'habitude dans le domaine. Il y avait quand même plein d'insuffisances, notamment pourquoi deux critères différents entre la supériorité et la non-infériorité ? Et puis pourquoi ce critère de non-infériorité n'arrive pas à démontrer une supériorité ? Ce sont des choses qui sont tout de même gênantes.

Il y a plein de potentiel. C'est un dossier qui est quand même globalement pas mal fait et qui est positif en termes de signification statistique, qui n'est pas non plus transcendant en termes de supériorité par rapport à des critères qui ne sont pas géniaux. Il y a la satisfaction des patients évalués en ouvert, ce qui n'est pas génial non plus. Donc c'est un dossier qui n'est pas mal méthodologiquement, qui suggère qu'il y a du potentiel.

Moi, j'avais dit que l'ASMR IV ne me paraissait pas délirant, mais qu'en même temps, ce serait vraiment tellement mieux d'avoir des dossiers plus exigeants en termes de niveau de démonstration et sur des critères durs. Je suis très partagé.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Dans la doctrine, quand il y a une non-infériorité, c'est V.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Oui, mais il y a une non-infériorité et une supériorité, mais sur des critères qui ne sont vraiment pas géniaux.

Chef de projet, pour la HAS.- Et pas sur le critère principal, sur une fonction de répartition.

M. COCHAT, le Président.- Jean-Pierre.

M. THIERRY, membre de la CT.- Je vais peut-être insister sur le contexte carcéral. Je vous donne un exemple. Il y a autant de consultations à Fleury-Mérogis qu'à l'hôpital d'Evry-Courcouronnes. On est dans des conditions tout à fait particulières et je pense que le cadre pourrait se justifier à ce niveau-là, et on pourrait demander à la DHOS et à la Direction de l'administration pénitentiaire – les médecins sont indépendants, mais ils travaillent ensemble parce qu'évidemment, cela pose des problèmes très particuliers, l'organisation de ces consultations – d'avoir un retour d'expérience au bout d'un an, par exemple, sur la population carcérale, parce que ce sont des arguments qu'il faut prendre en compte, je pense.

M. COCHAT, le Président.- Oui. François.

M. LACON, membre de la CT.- C'était juste pour confirmer ce que disait le chef de projet, c'est qu'effectivement, en ville, la distribution sur 28 jours, elle est tout à fait possible. L'argument du déplacement, à mon avis, n'est pas un argument majeur, je trouve. Je suis d'accord sur le fait qu'en milieu carcéral, c'est très particulier et que là, il y a d'autres problématiques.

Par contre, l'élément, le fait qui m'intéresse le plus, c'est le problème du deal, du racket, etc. Et quand on fait des prescriptions per os mensuelles, on ne sait pas trop ce que cela devient et on sait qu'il se passe quand même derrière des choses qui ne sont pas très claires. Ça, par contre, je pense que c'est réellement un avantage.

M. COCHAT, le Président.- Tout à fait d'accord.

Chef de projet, pour la HAS.- En sachant que le mésusage de BUVIDAL sera probablement quelque chose de contrôlé, mais que le mésusage sous BUVIDAL, on ne sait pas.

M. COCHAT, le Président.- Oui, mais on peut pressentir quand même qu'il sera moindre vu le mode d'administration, vu l'encadrement qui est associé. Clémence.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- C'est un commentaire un peu général. C'est vrai que l'impression que j'ai, moi, en discutant avec les collègues psychiatres et addictologues, mon ressenti en médecine, c'est que la psychiatrie est quand même une spécialité un peu oubliée de la recherche. Ils souffrent terriblement de laboratoires qui s'intéressent à eux pour développer de nouvelles molécules et de nouvelles prises en charge. Je n'ose pas comparer avec l'oncologie où je travaille, cela n'a rien à voir. Mais pour moi, ce sont des collègues médecins qui sont un peu en souffrance. Et je pense que si jamais il y a des molécules qui, pour les cliniciens de cette spécialité, leur semblent intéressantes et avec une qualité de vie qui semble améliorée pour les patients, même si ce n'est pas la molécule parfaite, je trouve cela important de soutenir les médicaments dans cette spécialité qui, à mon avis, est souvent un peu oubliée. C'était juste un commentaire.

Chef de projet, pour la HAS.- J'avais un commentaire là-dessus, en relisant les commentaires de l'ASUD notamment, c'est que certains patients parlent de perte de contrôle sur leur traitement, d'éventuels problèmes de mobilité, de lourdeur de l'administration, puisque

l'administration est obligatoirement réalisée par un professionnel de santé et que les patients seront obligés d'aller ou en CSAPA ou à l'hôpital pour être traités par ces spécialités. Et l'absence d'effet roche pouvant entraîner un polyusage et des réactions tout de même aussi d'injection et d'addiction au geste. Enfin, il y a quand même des problèmes qui peuvent survenir avec ce type de traitement.

M. COCHAT, le Président.- OK. Jean-Christophe.

M. LEGA, membre de la CT.- C'est une analyse que je connais mal et on pourrait faire un comparatif avec l'hémoglobine glyquée et les événements cardiovasculaires. Est-ce qu'en transformant une comparaison de taux, le pourcentage de patients abstinents avec la métrique qui a été utilisée, on n'obtient pas une puissance statistique qui est telle qu'une petite différence non cliniquement pertinente est mise en évidence ? Donc on se transforme finalement entre une démonstration de la preuve vers un signal. C'était l'objet de ma question, mais je n'ai pas la réponse. Mes collègues méthodologistes et statisticiens ont peut-être un avis pertinent par rapport à cela.

M. COCHAT, le Président.- François ?

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Je pense que la question est très juste. Il faudrait regarder plus précisément, effectivement. C'est probablement une analyse statistique assez rusée, je dirais, positive dans le sens de l'augmentation de la puissance comme tu le suggères. Ça reste aussi un critère intermédiaire et je crois que c'est vraiment là aussi l'une des limites essentielles et principales du dossier. Mais je pense que la remarque est bonne. Merci, Jean-Christophe.

M. COCHAT, le Président.- Bernard ?

M. GUILLOT, membre de la CT.- Oui, deux questions ou commentaires. La première question, c'est réaliser des essais cliniques en milieu carcéral. Je pense que ce n'est pas simple parce que si mes souvenirs sont bons, le fait d'être privé de liberté est un critère d'exclusion de la plupart des études de recherches cliniques. Il doit y avoir une législation particulière. Je pense que ce n'est pas si simple que ça de faire des études de recherche clinique en milieu carcéral.

La deuxième chose, c'est très clairement sur le risque de mésusage et de trafic. On est en droit d'attendre, compte tenu de la galénique du produit, une amélioration. On est un peu gênés par le fait qu'elle n'est pas prouvée, mais cela paraît quand même assez probable. Les experts avaient l'air d'accord là-dessus. On avait beaucoup discuté de cela dans le cadre de l'ISP. On avait conclu, à mon avis à juste titre, qu'il n'y avait pas de raison de donner un ISP là-dessus. Mais par contre, je me demande si cela ne justifierait pas d'être un peu plus cléments sur l'ASMR.

M. COCHAT, le Président.- OK. Valérie.

M^{me} GARNIER, membre de la CT.- C'était par rapport à ce que j'avais mis dans le chat et qui rejoint un petit peu les réflexions de François LACOIN, un petit peu en se plaçant du côté de l'ambulatoire. Je ne vois pas très bien quelle population pourrait réellement en bénéficier.

Moi, j'ai du mal avec une ASMR au-dessus de V, sachant que nous n'avons pas mis un SMR insuffisant non plus. Donc il y aura quand même un accès au médicament. Voilà, c'était ma réflexion.

M. COCHAT, le Président.- OK. Étienne.

M. LENGLINE, membre de la CT.- Oui, c'était pour rebondir sur l'ASMR. Leur argument principal, en effet, ce n'est pas forcément de dire que le produit est supérieur, mais qu'il y a une amélioration des conditions de soins et notamment vis-à-vis des fréquences d'injection, vis-à-vis du risque de trafic, etc. Moi, j'étais quand même plutôt sensible à la présentation. C'est prévu par la doctrine que l'amélioration des conditions de soins puisse entraîner une valorisation de l'ASMR. Je pense que toute la question, elle tourne autour de cela.

Chef de projet, pour la HAS.- En sachant que les patients qui sont suivis exclusivement en CSAPA et à l'hôpital sont peu nombreux par rapport aux patients traités sous MSO. C'est important. C'est-à-dire que sur ce qui est du trafic de rue et tout cela, cela ne va probablement pas... parce que la population et l'accès à ce produit sont restreints.

M. LENGLINE, membre de la CT.- D'accord.

Chef de projet, pour la HAS.- Je voulais revenir juste sur le thème des prisons, parce que Monsieur MEROUEH a bien précisé cela, et c'était très important. Dans les rapports sur le milieu carcéral, on voit bien que les pratiques sont très hétérogènes et que la prise en charge n'est pas forcément optimale avec les traitements existants. Je pense que c'est très, très important à prendre en compte.

M. COCHAT, le Président.- Oui. En revanche, je n'ai pas d'éléments de réponse à Bernard. Est-ce que quelqu'un a un élément de réponse sur les modalités d'essais cliniques dans ce cadre-là ? Mathilde, je ne sais pas, tu as un élément de réponse ?

M. GUILLOT, membre de la CT.- Non, mais on peut chercher sur Internet tranquillement.

M. COCHAT, le Président.- Oui, on cherchera. Mais c'est vrai que c'est très pertinent.

M. LACON, membre de la CT.- Moi je n'ai jamais vu écrit, dans aucun protocole, que les patients privés de liberté en milieu carcéral étaient exclus de l'inclusion d'un essai clinique.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Si, si. Ça, par contre... En oncologie, très souvent.

M. LACON, membre de la CT.- Est-ce que c'est obligatoire ?

M^{me} BASSE, membre de la CT.- C'est fréquent en tout cas.

Un intervenant.- Je valide.

M. COCHAT, le Président.- Il n'y a pas de critère de non-exclusion, François ?

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Non, je dis que c'est très banal de les exclure et cela se comprend sur le plan éthique puisqu'ils sont privés de liberté. C'est vrai que c'est facile de leur « faire accepter » des choses. Sur le plan éthique, c'est une règle banale. Est-ce qu'elle

est incontournable ? Ça, je n'en suis pas sûr. Je pense qu'il doit falloir le justifier et je pense qu'ici, ils pourraient très bien discuter avec un CPP pour aboutir à cela, mais par défaut, c'est le cas.

Chef de projet, pour la HAS.- Il y a probablement plus de problèmes psychiatriques aussi qui font qu'on hésite à inclure ces patients.

M. LUTON, membre de la CT.- Il y a surtout un historique d'expérimentation chez les patients emprisonnés qui fait qu'il ne reviendra pas.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Aux États-Unis, ils continuent encore à faire des expérimentations sans demander l'avis des gens en population carcérale, je crois.

M. COCHAT, le Président.- Mais c'est vrai que là, fondamentalement, c'est un message.

Un intervenant.- En Chine aussi, j'ai cru comprendre.

M. COCHAT, le Président.- Oui, je crois aussi. Donc le SMR important je pense qu'il n'y a pas de discussion là-dessus. L'ASMR, j'ai bien compris votre hésitation. L'autre point que l'on peut discuter, c'est l'ISP. Je ne sais pas si on ne pourrait pas valoriser côté ISP, je regarde le tableau. Je ne trouve pas directement de contexte qui permettrait de donner un ISP dans ce cadre-là.

M. BLONDON, membre de la CT.- Excusez-moi, les deux colonnes du tableau, ça porte sur l'ISP ou sur l'ASMR ?

M. COCHAT, le Président.- Non, ça porte sur l'ASMR je crois. Mais ça n'empêche pas. On peut leur répondre sur autre chose que leur demande. La demande du laboratoire, c'est place de BUVIDAL dans la stratégie thérapeutique. ISP, oui, et renouvellement de l'ASMR.

Mme BROTONS, pour la HAS.- Si je peux me permettre...

Chef de projet, pour la HAS.- A priori, ils ne voulaient pas changer les conclusions de l'ISP, mais le *wording*, le libellé.

M. COCHAT, le Président.- D'accord. Mathilde, tu avais eu des commentaires sur l'ISP ?

Pas de Mathilde. Mais qu'est-ce qu'ils voulaient exactement dans le *wording* de l'ISP ?

Chef de projet, pour la HAS.- Si je relis le *wording*... je peux peut-être le mettre à l'écran, si vous voulez.

M. COCHAT, le Président.- Oui.

Chef de projet, pour la HAS.- Vous le voyez ?

M. COCHAT, le Président.- Oui.

Chef de projet, pour la HAS.- Le rouge était à ajouter à l'intérêt de santé publique qu'on avait rédigé. Donc, au lieu de « l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical

identifié », ils mettaient « démontrée sur la prise d'opioïdes illicites, élimination du mésusage et de ses conséquences, protection attendue contre les surdoses », des choses qui n'ont pas été observées et démontrées. Et « une amélioration de la satisfaction vis-à-vis du traitement », nous n'en avons pas parlé, mais il s'agissait d'une étude et il s'agissait d'un sous-score d'un questionnaire TSQM qui comprenait plusieurs items.

M. COCHAT, le Président.- Je pense qu'on ne peut pas adhérer à ça.

Chef de projet, pour la HAS.- Et là encore, c'était en majorité des patients qui étaient des injecteurs.

Voilà. Et le dernier : « de l'impact attendu sur l'organisation des soins », attendu, oui. Et on avait mis « absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact sur le parcours des soins et/ou de vie du patient ».

M. COCHAT, le Président.- Et ils ont juste voulu rajouter « attendu » ?

Chef de projet, pour la HAS.- « Dans certaines situations »...

Mme BROTONS, pour la HAS.- C'est la reconnaissance d'un impact, du coup.

Chef de projet, pour la HAS.- Par rapport à une administration quotidienne supervisée ». En sachant qu'effectivement, moi, ce que je soulignais encore, c'est que dans l'étude pivot, on n'a pas des patients qui ont une administration quotidienne de buprénorphine. Ce sont des patients qui n'avaient pas de TSO depuis 90 jours et qui étaient avec une majorité d'injecteurs. Voilà où nous en sommes. C'est difficile.

M. COCHAT, le Président.- Non, c'est difficile, je suis d'accord. Comme le dit Michel, il n'y a pas d'arguments pour changer. OK. Donc l'idée du bureau, c'est un maintien de la limite avec un SMR important, pas d'ISP et une ASMR V.

Si vous êtes d'accord, on peut voter là-dessus. Finalement, ce dossier, il est un petit peu inhabituel, parce qu'on est tous d'accord pour conclure à une bonne qualité par rapport au dossier de ce type, c'est sûr. Le mode d'administration aussi a des aspects séduisants. Le problème reste un petit peu la méthodologie, même si elle est relativement bonne. On a des problèmes de critères de jugement principaux et secondaires. C'est un petit peu cela qui faisait que l'on maintenait cet avis.

Mme BROTONS, pour la HAS.- Pierre, si vous décidez de ne pas accéder aux revendications du laboratoire, de maintenir l'ASMR V, on peut tout à fait, comme nous le faisons dans d'autres avis, souligner le fait qu'il y a un développement plutôt bien fait dans cette maladie et l'intérêt de cette forme.

M. COCHAT, le Président.- Tout à fait. Et je pense aussi, je ne sais plus qui l'a dit au début, mais c'est très important, qu'il faut absolument que l'on envisage un EPI là-dessus.

M. CLANET, le vice-président.- Oui, c'était ce que je voulais rappeler. C'est important d'avoir des données. Je ne sais pas quelle est la qualité des études du suivi qui peut éventuellement être fait en milieu carcéral, mais je pense qu'il faut interroger là-dessus.

M. COCHAT, le Président.- Tout à fait. Donc avec ces deux ajouts, je vous propose que l'on vote.

Chef de projet, pour la HAS.- Pierre, pour ce même type de produit, qui était suboxone, qui était par voie orale, c'était finalement une ASMR V, mais nous avons rajouté une option thérapeutique supplémentaire.

M. COCHAT, le Président.- Dans la strate ?

Chef de projet, pour la HAS.- On avait même mis dans l'ASMR que c'était une option supplémentaire, ce qui est le cas.

M. COCHAT, le Président.- Ce qui est le cas, tout à fait.

M. DUFOUR, membre de la CT.- On vote sur le maintien ou on vote sur le niveau d'ASMR ?

M. COCHAT, le Président.- Je pense qu'on vote sur le maintien.

M. DUFOUR, membre de la CT.- Ce n'est pas évident puisque tout le monde n'est pas d'accord sur l'ASMR V.

Un intervenant.- On peut revoter l'ASMR.

M. COCHAT, le Président.- Oui, mais alors on est obligés de tout revoter : ISP...

Mme GATTULLI, pour la HAS.- On peut voter pour le maintien ou non, et s'il y a plus de « contre », on revote derrière.

M. COCHAT, le Président.- D'accord, c'est ce que je pensais faire. On fait comme ça.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 10 voix pour et 12 voix contre.

M. COCHAT, le Président.- OK, donc on va voter pour l'ASMR, si vous êtes d'accord. On ne va pas revoter le SMR, sauf s'il y avait un avis différent dans le chat, et ne revoter que sur l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Sans surprise, nous avons 10 voix pour le maintien d'une ASMR V et 12 voix pour une ASMR IV.

M. COCHAT, le Président.- Donc ASMR IV.

Chef de projet, pour la HAS.- Versus l'association buprénorphine/naloxone, on est d'accord ?

M. COCHAT, le Président.- Oui.