



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 octobre 2021

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

Commission de Transparence

MIDAZOLAM MYLAN, SOLUTION INJECTABLE OU RECTALE*
(midazolam) (CT-19470) MYLAN S.A.S Examen Inscription (CT)
MIDAZOLAM ACCORD, SOLUTION INJECTABLE * (midazolam
(chlorhydrate de) (CT-19463) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Examen Inscription (CT)

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. **MIDAZOLAM MYLAN, SOLUTION INJECTABLE OU RECTALE* (midazolam) (CT-19470) MYLAN S.A.S Examen Inscription (CT)**
2. **MIDAZOLAM ACCORD, SOLUTION INJECTABLE * (midazolam (chlorhydrate de) (CT-19463) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS Examen Inscription (CT)**

M. COCHAT, Président.- Ensuite on passe au MIDAZOLAM.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je vais faire rentrer nos experts pour lesquels il n'y a pas de liens identifiés susceptibles de les mettre en situation de conflit d'intérêts. Concernant nos membres, il n'y a pas de déport.

(Messieurs Olivier Mermet et Bruno Richard rejoignent la séance)

M. COCHAT, Président.- Très bien. Bonjour Messieurs Mermet et Richard. Merci de nous rejoindre pour réévaluer le MIDAZOLAM. On va dans un premier temps écouter la présentation par notre chef de projet. Ensuite, on vous donnera la parole. Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui les demandes des laboratoires Mylan et Accord concernant les spécialités MIDAZOLAM, concernant une demande d'inscription, une extension d'indication sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités à l'usage des collectivités, dans l'indication de sédation en soins palliatifs avec une sédation proportionnée et la sédation profonde et continue. Il s'agit également de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'ensemble des indications qui concernent la sédation vigile, l'anesthésie, la sédation en soins intensifs et la sédation en soins palliatifs.

Pour rappel, ces spécialités de MIDAZOLAM sont des génériques de la spécialité HYPNOVEL à base de MIDAZOLAM, qui a obtenu son AMM en 1986. Une extension de l'indication a été octroyée le 21 juillet 2021 dans l'indication sédation en soins palliatifs, sédation proportionnée à la sédation profonde et continue à la demande de l'ANSM et faisant suite à la publication des recommandations de la HAS publiées en 2020.

Pour rappel, il s'agit du guide de parcours de soins : Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès qui a été publié en février 2020 ?

Comme je vous l'ai précisé, cette extension d'indication relative aux soins palliatifs a été octroyée sur la base des recommandations. Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par les laboratoires. L'efficacité et la tolérance de MIDAZOLAM en anesthésie, en sédation vigile ou en unités de soins intensifs sont bien établies par un usage fréquent à l'hôpital, depuis de nombreuses années.

Je voulais également préciser qu'en ville, il n'existe pas de besoin médical pour MIDAZOLAM dans les indications de sédation vigile, d'anesthésie et de sédation en unités de soins intensifs, au regard des indications visées et des structures de soins adaptées nécessaires à l'emploi du MIDAZOLAM. Cependant, comme la demande d'inscription en ville concerne toutes les indications, il faudra voter le SMR pour ces indications.

Les laboratoires revendiquent des SMR importants, un ISP, le laboratoire Accord demande une ASMR V et le laboratoire Mylan demande une ASMR III pour les soins palliatifs.

M. COCHAT, Président.- OK, merci beaucoup. On vous donne la parole. Je ne sais pas qui prend la main en premier. Monsieur Richard, peut-être.

M. RICHARD.- Ou Olivier Mermet.

M. COCHAT, Président.- Ne vous battez pas pour nous. L'un ou l'autre.

M. MERMET.- Vas-y Bruno, tu avais commencé à rédiger.

M. RICHARD.- Effectivement, cette extension d'AMM ne s'appuie pas sur des données de la littérature ou de nouvelles études cliniques. C'est juste une mise en conformité suite à la loi de 2016, aux recommandations de la HAS. C'est vrai qu'on n'a pas peut-être vraiment grand-chose à apporter par rapport au dossier présenté par les laboratoires.

Disons que ce qui nous pose un peu question, c'est que le MIDAZOLAM est le médicament recommandé. On sait toutefois que dans les sédations qui sont faites, notamment sur l'hôpital, ce n'est pas forcément toujours simple. Cela va-t-il vraiment répondre aux besoins de la population ? Certainement pour une partie, mais qu'en sera-t-il quand, par exemple, la sédation sera difficile ? Or, cela se voit dans un nombre non négligeable de cas. Ce sont des questions qui ne sont pas vraiment abordées dans le cadre d'une modification d'une extension d'AMM.

M. MERMET.- Je complète. C'est vrai que c'est la molécule considérée comme de première intention dans les recommandations qui ont été écrites. Mais effectivement, pour l'instant, à l'hôpital, il y a des produits parfois pour compléter, qui ne sont pas toujours, pour l'instant, disponibles à domicile. Je pense que c'est ce que tu voulais dire, Bruno.

Il semblait logique tout de même que la molécule recommandée en première intention soit disponible partout, puisque la loi dit que la sédation doit pouvoir être réalisée partout. Il semble que la validation de MIDAZOLAM en ville réponde à l'apport des bonnes pratiques dans ce domaine à domicile et dans les établissements médico-sociaux, puisque les recommandations recommandent d'utiliser cette molécule en première intention.

Mais parfois, on sait que ce n'est pas suffisant. Il faut compléter avec certains neuroleptiques. Les recommandations le disent également.

Après, nous assistons surtout sur l'aspect organisationnel. D'ailleurs, les recommandations disent bien que les difficultés pour le domicile sont plus organisationnelles que médicamenteuses, avec notamment beaucoup de choses envisagées comme un lit de repli, par exemple, s'il y a besoin d'aller chercher une technique plus complexe.

Je te redonne la parole.

M. RICHARD.- Je n'ai pas grand-chose à rajouter. Après, quand on regarde la population cible, c'est vrai que cela fait des chiffres énormes. Par exemple, cela fait à peu près 570 000 personnes potentiellement concernées. Mais on sait que les sédations ne sont pas si fréquentes que cela, et notamment pour le domicile ou les EHPAD. C'est actuellement très difficile de chiffrer. Des études sont en cours d'analyse pour savoir combien de sédations sont pratiquées en France en moyenne par an, mais nous n'avons pas encore les chiffres. Si c'est quelques milliers de personnes, à mon avis, c'est le maximum.

M. COCHAT, Président.- Je suis désolée, je n'ai pas compris la fin, c'était très haché.

M. CLANET, Vice-Président.- On vous a entendu. C'était uniquement dans votre salle peut-être.

M. COCHAT, Président.- Parce que je n'ai pas compris.

M. RICHARD.- Je parlais de la population cible. Si on fait le rapport, c'est à peu près plus de 500 000 décès par an qui pourraient potentiellement être concernés, mais il y a beaucoup moins de sédations. Elles ne sont pas très fréquentes. Nous n'avons pas vraiment de chiffres actuels sur le nombre de sédations pratiquées en France. Des études sont en cours d'analyse, mais on n'a pas encore les résultats.

M. MERMET.- Une équipe de Bordeaux par le Docteur Burugoin est en cours, sur la prévalence des pratiques sédatives. C'est vrai qu'on manque un peu de chiffres justement. Le produit était disponible en rétrocession hospitalière, il y a donc déjà des sédations qui se pratiquaient au MIDAZOLAM à domicile par la rétrocession hospitalière. C'est via l'article de 2004 qui permettait la rétrocession dès lors qu'on était dans une situation palliative, ou alors avec, par exemple, l'apport de la molécule par la HAD qui pouvait intervenir à domicile. C'était les situations où l'on pouvait actuellement disposer du MIDAZOLAM.

Sachant qu'on rejoint complètement les recommandations de la HAS, sur le fait de l'environnement nécessaire, notamment sur le recours à une HAD, s'il y a besoin d'aider ou de soutenir l'équipe sur le plan technique et/ou sur le plan présentiel, pour assurer une astreinte 24 heures sur 24, notamment dans les EHPAD quand il n'y a pas d'infirmière la nuit. Mais c'est l'apport d'une équipe de soins palliatifs pour conseiller des professionnels, et éventuellement sur les associations médicamenteuses dont on pouvait parler tout à l'heure.

M. COCHAT, Président.- OK, il y a pas mal de questions. Il y a d'abord Michel Clanet.

Commission de Transparence

MIDAZOLAM MYLAN, SOLUTION INJECTABLE OU RECTALE*
(midazolam) (CT-19470) MYLAN S.A.S Examen Inscription (CT)
MIDAZOLAM ACCORD, SOLUTION INJECTABLE * (midazolam
(chlorhydrate de) (CT-19463) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Examen Inscription (CT)

M. CLANET, Vice-Président.- Si on vous a demandé de venir, c'est justement pour vous pousser un peu dans vos retranchements. Quand on discute avec les équipes de soins palliatifs, qui ont l'habitude d'avoir des contacts avec les médecins généralistes, ils se rendent compte qu'effectivement, il y a un manque de formation dans l'utilisation du MIDAZOLAM, et que dans beaucoup de situations, les médecins sont assez gênés par cette chose. On se posait la question effectivement de savoir, dans l'ouverture qui va être faite, si dans le plan tel que vous êtes en train de le mettre en place, vous envisagez de la formation vers les médecins généralistes, justement pour permettre que le MIDAZOLAM soit utilisé dans les conditions adéquates telles que le recommande la loi. C'est le premier point.

Le deuxième point, en discutant avec un certain nombre de collègues de soins palliatifs également, ils me faisaient remarquer que peut-être la forme intraveineuse du MIDAZOLAM n'est pas toujours adaptée au domicile parce qu'il y a parfois des difficultés pour avoir l'accès veineux. Par conséquent, n'y aurait-il pas la possibilité d'avoir une forme de MIDAZOLAM par voie gastrique, par sonde ? Qu'en pensez-vous ?

Avez-vous des réponses sur ces deux points ?

M. MERMET.- Je peux répondre sur la première partie, puis je laisserai Bruno sur l'aspect voie d'abord. Pour la formation, effectivement, il y aura une diffusion des recommandations de la HAS qui sont très précises. Il y a deux documents, vous les connaissez, j'imagine qui se rapportent aux pratiques sédatives palliatives. Le premier c'est celui qui est commun avec l'antalgie, le deuxième, qui est vraiment spécifique à la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès.

Rappelons-le, c'est une situation extrêmement rare, même à l'hôpital. Dans la carrière d'un généraliste, les sédations profondes et continues maintenues jusqu'au décès, on peut imaginer qu'il en fera peut-être trois dans sa carrière, et encore. On ne minimise pas, mais c'est une pratique lourde à mettre en place et exceptionnelle.

Bien sûr que c'est une pratique que les généralistes ne vont pas avoir régulièrement. Il va donc falloir qu'ils soient accompagnés. Sur les sédations proportionnées, cela peut être plus fréquent. Ils utilisent déjà d'autres benzodiazépines dans certaines indications. Ils sont à la limite entre l'anxiolyse et les pratiques sédatives d'ailleurs. Mais bien sûr qu'ils auront besoin d'être accompagnés. Les recommandations sont très précises en termes de dosage. Elles semblent assez adaptées.

Mais ce n'est pas tellement un protocole médicamenteux qu'il y a besoin, c'est plutôt un accompagnement pour tout ce qui est organisationnel, comme on le disait tout à l'heure, avec une formation sur comment mettre en place une démarche collégiale, comment accompagner les proches, comment accompagner les soignants. D'ailleurs, il n'y a pas que les généralistes qui ont besoin d'être formés. Les infirmières libérales, par exemple du domicile, n'ont pas toujours l'habitude d'utiliser un pousse-seringue ou de faire ce genre de dilutions. Il y a tous ces abords.

Un document va être édité par la Société française de soins palliatifs, dont nous avons saisi le Conseil scientifique. Il sera surtout basé sur les recommandations de la HAS, bien sûr. Il ne va pas réécrire ce qui est déjà écrit de façon très précise. Au début, ils ont essayé justement de faire un document de synthèse, mais ils se sont rendu compte que chaque mot est souvent important dans ce type de document, et qu'on ne pouvait pas obligatoirement résumer. Justement il y aurait un danger à résumer trop les choses qui sont nettement détaillées dans ces guides.

On se rend bien compte que les généralistes ne vont pas pouvoir lire les guides, ils sont toujours peut-être dans l'urgence. Ils vont essayer d'écrire un document qui va recouper toutes les notions à avoir, et surtout les bons endroits où chercher les informations. C'est pour éviter que les généralistes tombent sur des protocoles écrit par une équipe de soins palliatifs à droite ou gauche, voire dans un pays étranger. Le document va surtout s'atteler à pouvoir donner les bonnes informations aux personnes qui auraient à les utiliser.

Ce document, on aurait aimé pouvoir vous le décrire un peu plus. On l'a demandé à l'ASFAT, mais il n'est pas encore finalisé. Ils ont une première version qui est en train d'être réévaluée par leur comité de lecture, mais ce ne sont pas de nouvelles recommandations. Cela va être plutôt un abécédaire, je ne sais pas si on peut l'appeler comme cela, de tout ce qui existe autour des pratiques sédatives.

Je laisse Bruno vous répondre peut-être sur la deuxième partie de la question pour la formation, si tu veux, bien sûr.

M. RICHARD.- Oui, effectivement, pour la forme intraveineuse qui est la forme idéale, ce n'est pas toujours possible. A ce moment-là, ce qui est recommandé et qui est d'ailleurs noté dans les documents transmis par les laboratoires, c'est l'utilisation de la forme sous-cutanée. La voie gastrique ne semble pas quelque chose de tellement envisageable parce que cela voudrait dire qu'il faut mettre une sonde naso-gastrique en place chez des personnes en fin de vie, donc un inconfort notable ou parfois une impossibilité selon les situations cliniques. C'est la voie sous-cutanée vraiment qui est privilégiée, voire intramusculaire en cas d'urgence.

En troisième intention, on pourrait dire qu'il y aurait éventuellement la voie rectale qui est possible, qui est utilisée, notamment parfois en pédiatrie. Chez les adultes, c'est peut-être un peu plus, peut-être pas difficile, mais moins évident. Sinon, l'alternative à la voie IV, c'est la voie sous-cutanée, avec ses limites aussi parfois, j'ai des personnes d'émaciées ou très dénutries.

M. COCHAT, Président.- OK, je suis désolé, Jean-Pierre, il y a une contribution du Centre national des soins palliatifs et de la fin de vie qu'on n'a pas entendue. Jean-Pierre, si tu peux nous le dire.

M. THIERRY, membre de la CT.- Je me permets de la présenter parce que stricto sensu, le Centre national n'est pas une association de patients ou d'usagers, puisqu'elle a été installée par le ministère de la Santé et financée uniquement par le Ministère de la Santé, même si elle est abritée dans une fondation à la Croix Saint-Simon. Sur les douze membres du Conseil stratégique, on

Commission de Transparence

MIDAZOLAM MYLAN, SOLUTION INJECTABLE OU RECTALE*
(midazolam) (CT-19470) MYLAN S.A.S Examen Inscription (CT)
MIDAZOLAM ACCORD, SOLUTION INJECTABLE * (midazolam
(chlorhydrate de) (CT-19463) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Examen Inscription (CT)

trouve trois représentants d'associations d'usagers et de patients, dont les Petits frères des pauvres et les deux qu'on connaît la France Asso Santé, qui sont l'association pour le droit de mourir dans la dignité, et une autre association qui s'appelle Jusqu'à la mort accompagner la vie.

Juste pour information, les autres membres du comité stratégique représentent la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs, la Société française du cancer, la Société française de gériatrie et de gérontologie, la SFAR, Société d'anesthésie et de réanimation, la Société de réanimation de langue française, la Société française de pédiatrie, le Collège de médecine générale, le Comité national consultatif d'éthique, le Collège français de médecine d'urgence, le Conseil national professionnel de médecine d'urgence, le Collège infirmier français, les masso-kinésithérapeutes, et la Société française de psycho-oncologie.

Pour aller dans leur contribution, évidemment, c'est leur mission justement de suivre des pratiques sédatives. Elle s'appuie sur les nombreux travaux internes et sur les échanges avec les associations de patients. Elle commence par donner des chiffres sur le contexte de la fin de vie en France dans un atlas qui est publié par le Centre national en octobre 2020. Il rappelle qu'un Français sur deux décède en milieu hospitalier, que ce pourcentage diminue avec l'âge et que parmi eux, 40 % ont reçu un codage soins palliatifs au cours de l'année précédant leur décès.

19 % des patients décédés en milieu hospitalier sont décédés dans une unité de soins palliatifs et dans un lit identifié de soins palliatifs dans les suites d'un cancer pour plus de 70 % d'entre. Le centre national a également exploité les données du SMDS, qui a montré qu'au cours des six derniers mois de l'avis, 37 % des personnes décédées à domicile et 44 % des personnes décédées en EHPAD ont séjourné au moins une fois à l'hôpital. En moyenne ces patients ont fait deux séjours et sont sortis de l'hôpital un mois et demi avant leur décès.

La prise en charge palliative en fin de vie a pour objectif de permettre une fin de vie apaisée et, dans certaines situations, face à des symptômes incontrôlés, les pratiques sédatives palliatives peuvent être mises en œuvre. Elles peuvent être symptomatiques et proportionnées, donc transitoires, ou d'emblée profondes et continues jusqu'au décès dans les conditions prévues par la loi Claeys-Léonetti du 2 février 2016.

La prévalence de ces pratiques est peu connue, ce qui a été dit, faute de traçabilité. Elle est néanmoins évaluée à 9 % pour les proportionnées dans un article de Gandblin et collaborateurs dans le *BMC Palliative care* de 2020 ; et 0,5 % pour les sédations profondes continues sur une population de 8 500 patients atteints de cancer, publié dans *BMJ Supportive & palliative care*, en 2019.

Le Centre rappelle que la molécule de référence pour les pratiques sédatives est bien le MIDAZOLAM.

Les difficultés, c'est que l'accès aux pratiques sédatives et notamment à la sédation continue, est très inégal, notamment en ville, une brochure est disponible. Selon une enquête réalisée par le

Commission de Transparence

MIDAZOLAM MYLAN, SOLUTION INJECTABLE OU RECTALE*
(midazolam) (CT-19470) MYLAN S.A.S Examen Inscription (CT)
MIDAZOLAM ACCORD, SOLUTION INJECTABLE * (midazolam
(chlorhydrate de) (CT-19463) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Examen Inscription (CT)

centre en 2018, les deux freins principaux à la mise en place de la sédation profonde continue sont rapportés par les médecins généralistes intervenant à domicile et en EHPAD. C'est l'accès très restrictif au MIDAZOLAM, pas d'accès direct en officine et la difficulté de suivi de la sédation en dose, ajustement et surveillance, une fois qu'elle est initiée.

Dans les précautions de la contribution qui sont citées, on trouve :

- garantir un accompagnement de fin de vie égale, quel que soit le lieu de résidence, en HAD, en EHPAD, en FAM en MAS,
- cela nécessiterait un accès direct au MIDAZOLAM en ville,
- une ouverture des droits de prescription du MIDAZOLAM aux différents acteurs de terrain, HAD, EHPAD, FAM, MAS, à l'instar du décret du 5 juillet 2019 modifiant le niveau de prescription des médecins coordinateurs en EHPAD,
- une valorisation financière de l'accompagnement de fin de vie à domicile,
- un renforcement des moyens humains, notamment en EHPAD,
- la nécessité d'une continuité des soins à 24 sur 24,
- l'accès à la collégialité pour l'accès à la mise en œuvre de la sédation continue.

Ils rappellent que cette procédure collégiale est exigée et qu'elle pourrait se faire à distance par télémedecine, par les moyens que l'on connaît maintenant et qui sont largement utilisés, qui permettraient d'évacuer la question de l'unité de lieu et de temps.

Un point important sur l'entourage, notamment si on parle de la fin de vie des patients à domicile. L'entourage est éprouvé particulièrement émotionnellement et physiquement. L'inquiétude des proches est renforcée par la charge émotionnelle du patient, qui peut être particulièrement importante face à des symptômes dits réfractaires non contrôlés. L'implication des proches est en effet très fréquente dans les actes de soins, en particulier la nuit, pour le nursing, l'aspiration, l'agitation anxieuse. L'entourage est très affecté, en particulier lorsque la phase agonique symptomatique est prolongée.

La contribution cite au passage les pratiques sédatives symptomatiques proportionnées. Elle rappelle que dans le contexte pandémique lié au COVID, un accès temporaire a permis un accès facilité au RIVOTRIL en ville afin de soulager les détresses asphyxiques, notamment liées COVID, qu'elles sont moins maniables que le MIDAZOLAM, notamment en lien avec des demi-vies plus longues. Dans les cas de sédations profondes et continues, elles ont l'avantage d'une demi-vie plus adaptée qui permettent une titration optimale. Elle cite aussi les neuroleptiques dont on a parlé, qui peuvent être également utilisés.

Les attentes des patients : un accès égal aux pratiques sédatives quel que soit le lieu de vie, et face à des souffrances réfractaires lorsque la mort est inéluctable être endormi profondément pour ne plus les percevoir, et face à une demande d'arrêt des traitements de maintien de vie être endormi profondément pour ne pas subir d'éventuelles souffrances à venir.

L'expérience avec le médicament positif : facilité d'utilisation en fin de vie par voie intraveineuse ou sous-cutanée, rapidité d'efficacité par titration. Les points négatifs : la demi-vie courte nécessitant une administration continue, et le retour à une sereine auto-pousseuse, l'accoutumance justifiant de réajuster les doses pour maintenir une sédation profonde et la survie variable sous sédation, qui nécessite un soutien des proches et des soignants dans les situations de survie prolongée. Il y a aussi la crainte de voir ces techniques profondes et prolongées, d'être assimilées à une pratique euthanasique.

La revendication principale de la contribution, c'est l'acceptabilité réelle au domicile et l'accès direct au MIDAZOLAM en officine, le renforcement des moyens humains et la formation pour mieux comprendre l'acculturation palliative de l'ensemble des professionnels de santé en ville.

Merci.

M. COCHAT, Président.- Merci, je continue avec les questions. Il y en a une de Serge Kouzan.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais signaler l'intérêt de cette contribution qui vient d'être lue. Je suis pneumologue hospitalier, malheureusement, je suis assez familier avec tout cela. Ma question rejoint un peu ce que demandait Michel Clanet. Cela ne va pas être évident pour des généralistes de mettre cela en place. Ce n'est pas seulement sur le plan technique, mais sur le plan culturel aussi. Je voulais savoir pour vous quelle sera la structure par défaut, qui serait à mettre en place pour un patient donné ? Si un patient donné souhaite mourir à domicile, il y a un généraliste, à qui fait fera-t-il appel ? Est-ce que ce sera les soins palliatifs du coin, etc. ? Je voulais savoir comment vous voyez les choses ?

M. RICHARD.- Dans l'idéal, effectivement, on pense que ce serait bien que le médecin et l'équipe dans son ensemble soient accompagnés par une équipe de soins palliatifs, qui puisse se déplacer au domicile, parce qu'à distance générale, ce n'est pas suffisant. Cela fait partie des questions que l'on se pose. Faut-il demander à ce qu'il y ait une intervention systématique d'équipe de soins palliatifs ? En sachant qu'on n'a pas sur tout le territoire des équipes pouvant se déplacer au domicile. Ou faut-il une HAD formée aux soins palliatifs ? Cela fait vraiment partie des questions, mais je laisse peut-être Olivier poursuivre.

M. MERMET.- Tout à fait. Nous sommes confrontés à une grosse hétérogénéité des structures de soins palliatifs sur le territoire national. C'est d'ailleurs l'une de nos missions principales dans le cadre du plan que d'essayer d'améliorer cette couverture territoriale en équipe de soins palliatifs. En plus, nous sommes confrontés à la disparition des réseaux de soins palliatifs qui étaient

destinés au domicile et qui sont en cours de restructuration. Il y a des territoires aujourd'hui en France où il n'y a pas de possibilité d'expertise palliative au chevet du patient.

C'est sûr qu'une pratique sédative à domicile, dans ces cas-là, va être compliquée si le médecin traitant n'est pas lui-même formé aux soins palliatifs. Rappelons que les recommandations conseillent l'assistance d'une équipe de soins palliatifs.

Oui, c'est une de nos inquiétudes certaines, que les médecins puissent après utiliser ce produit sans avoir l'accompagnement nécessaire, et pouvoir réaliser justement la collégialité lorsqu'elle est nécessaire également.

Il est clair que la communication va être importante. Il va falloir que les médecins se forment. Les équipes de soins palliatifs se sont rapprochées d'organismes de DPC pour organiser ces sessions de formation. Il y a des outils de e-learning qui sont aussi mis à disposition par la SPAT pour aider les généralistes à appréhender cette pratique.

En plus, il n'y a pas deux patients pareils. Ceux qui pratiquent le savent bien. Il y a des patients chez qui cela va être plus simple que chez d'autres. Il n'y a pas le même environnement. C'est pour cela qu'il nous paraît important d'insister sur le fait que les équipes soient accompagnées, qu'elles puissent être accompagnées.

C'est vrai que sur des sédations proportionnées, il n'y a pas l'obligation de collégialité, rappelons-le, ce n'est que pour les pratiques sédatives, ou quand il y a une limitation de thérapeutique. Sur une sédation profonde et continue jusqu'au décès, il y a une obligation de collégialité, mais ce n'est pas le cas sur une sédation transitoire ou en urgence pour pallier un symptôme aigu.

Par contre, la prescription peut être faite de façon anticipée et mise en place sans présence du médecin par l'infirmière sur le moment, peut-être après un appel téléphonique du médecin pour confirmation.

C'est vrai qu'il n'y a pas deux situations pareilles. Je pense que les médecins, pour la plupart, vont aussi se rendre compte de la complexité. Ils ont aujourd'hui d'autres benzodiazépines à domicile avec lesquelles ils pourraient avoir ce type de pratiques, sur lesquelles ils ne se jettent pas pour les prescrire non plus, parce qu'ils se rendent compte que c'est tout ce qui est à côté qui est complexe.

Comme tout produit de cette classe, on ne peut que conseiller et recommander. On n'aura pas de moyens de pression pour obliger. Dans les règles de prescription, au niveau de l'ANSM, on a bien demandé que dans l'AMM apparaissent les recommandations claires en termes de posologie. On a aussi demandé que la prescription soit restreinte sur ordonnancier sécurisé, avec délivrance limitée à sept jours pour éviter le stockage. On recommande aussi le stockage dans un lieu sécurisé. Il n'y a pas de définition de lieu sécuriser, c'est dit comme cela dans les recommandations de la HAS également. C'est au moins en hauteur, à l'abri des enfants.

Commission de Transparence

MIDAZOLAM MYLAN, SOLUTION INJECTABLE OU RECTALE*
(midazolam) (CT-19470) MYLAN S.A.S Examen Inscription (CT)
MIDAZOLAM ACCORD, SOLUTION INJECTABLE * (midazolam
(chlorhydrate de) (CT-19463) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Examen Inscription (CT)

Bruno, si tu veux compléter.

M. RICHARD.- Non.

M. COCHAT, Président.- OK. On embraye sur un autre commentaire de Francis Bonnet.

M. BONNET, membre de la CT.- Désolé, j'ai été coupé un certain temps, peut-être vais-je dire des choses qui ont déjà été largement dites.

La première chose, c'est de témoigner qu'effectivement, le MIDAZOLAM, c'est l'usage courant quotidien dans le milieu d'anesthésie-réanimation et notamment en réanimation pour des sédations, qu'elles soient terminales ou non. Sachant que le produit, finalement, n'est pas utilisé seul. Je parle de la sédation. Il est souvent accompagné par d'autres produits.

La deuxième chose, c'est qu'en matière de sédation, comme cela a été dit, à un moment donné, il y a non seulement l'induction de la sédation, mais il y a aussi sa surveillance, son entretien, et effectivement, le niveau de sédation fluctue, notamment en fonction des stimulations, et même dans un contexte de sédation terminale et de fin de vie, il y a une fluctuation de la sédation selon qu'on va mobiliser ou non le patient, par exemple pour des soins et des choses comme ça.

Tout cela pour dire des choses qui ont été, encore une fois, dites. Ce n'est pas seulement la mise à disposition, c'est un préalable, bien sûr, mais finalement, cela ne suffit pas. C'est-à-dire que si on veut avoir un vrai usage dans le cadre de bonnes pratiques du MIDAZOLAM en sédation, il faut un conditionnement à une formation.

Et quand on parle d'usage en ville, l'interrogation, outre les problèmes que vous venez de soulever, c'est que cela nécessite probablement une présence médicale ou une présence d'un professionnel de santé au-delà de la simple induction. C'est-à-dire qu'effectivement, il y a une notion d'adaptation. Je pense notamment au cas où ce serait plutôt insuffisant, dans le cadre d'une sédation terminale, avec les effets désastreux que cela pourrait avoir sur la famille autour, etc.

Ce n'est pas le cadre de la commission, mais c'est vrai que c'est important cette notion de conditionnement à un bon usage à travers des recommandations, d'outils pédagogiques, etc.

M. MERMET.- Il est vrai qu'on est confronté à un texte de loi qui, avant même que les professionnels aient pu organiser la mise en place de telles pratiques à domicile, a considéré que les pratiques sédatives étaient disponibles en ville, et partout, que ce soit en milieu hospitalier et en ville. Mais c'est vrai que ce texte de loi nous place aujourd'hui dans cette situation que de valider ce produit, notamment, pour le domicile, avec toutes les remarques que l'on vient de dire et les réserves que l'on pourrait avoir sur cette pratique. C'est évident que c'est une pratique qui est considérée comme hautement complexe à domicile. C'est ce qu'on va rappeler.

Dans les formations, il sera bien rappelé que si toutes les conditions ne sont pas réunies, il vaut mieux éviter de se lancer dans cette pratique et hospitaliser le patient. C'est clair. Toujours prévoir un lit de repli également. Rédiger une fiche urgence palliative, par exemple, à l'avance, pour prévenir les services du 15. On ne peut que proposer des choses.

Obliger à une formation préalable, cela paraît compliqué parce qu'on va demander quelle formation ? Y a-t-il une formation validée ? Non, il n'y en a pas. Faudrait-il conditionner ? Vous disiez qu'il faudrait conditionner la prescription à une formation. Je ne connais pas de produits, à ma connaissance, qui soient conditionnés à une formation spécifique, si ce n'est une spécialité médicale. Ce serait une nouveauté, je pense. Vous allez peut-être me le dire. Ce serait difficile de pouvoir dire si telle ou telle formation est adéquate et s'il faut la remettre à jour régulièrement.

M. RICHARD.- Effectivement, la formation est importante, mais l'accompagnement tout au long de la sédation par une équipe qui a l'habitude semble également très important parce qu'on sait bien que tout ne se passe pas forcément comme on l'a prévu. Vous le disiez, cette question aussi est entière.

M. MERMET.- On ne peut qu'insister sur le fait que les équipes soignantes se fassent accompagner par une équipe de soins palliatifs et/ou une équipe d'HAD. C'est clair qu'on ne peut qu'insister là-dessus.

M. COCHAT, Président.- Merci. Un commentaire de Jean-Christophe Mercier.

M. MERCIER, membre de la CT.- En tant que pédiatre urgentiste, je voulais attirer l'attention sur le fait que nous utilisons en pédiatrie des voies alternatives à la voie veineuse. La première, c'est ce qu'on appelle BUCOLAM, qui permet de traiter des convulsions en urgence et qui instille du MIDAZOLAM entre la joue et la gencive. Cette absorption est tout à fait excellente.

La deuxième, c'est l'utilisation de la voie intra-nasale en utilisant un embout spécial qu'on appelle MAD, *mucozal absorption disposal*. Il permet de pulvériser le contenu d'une seringue au niveau de la muqueuse nasale. Vous avez une absorption qui est aussi bonne que la voie intraveineuse. Finalement, lorsque je vois que vos voies alternatives à la voie veineuse, c'est sous-cutané ou intra-rectal que nous avons utilisé effectivement depuis très longtemps pour le DIAZEPAM, en intra-rectal, c'est relativement facile chez les petits-enfants. C'est beaucoup plus délicat chez les adultes. Franchement, ces deux voies alternatives pourraient vous aider.

La deuxième chose, je vais dans le sens de Francis Bonnet. Aux urgences, nous avons appris à faire finalement de la sédation à partir du moment où il y avait un encadrement de surveillance, soit par des oxymètres de pouls, ainsi de suite. Peut-être que cela ne s'impose pas dans le cadre du soin palliatif, mais éventuellement par des infirmières ou un personnel formé qui permettrait de surveiller ces patients. Je vous incite effectivement à essayer de transposer, dans le cadre des soins palliatifs, ce qui est possible, ce qui est souhaitable ou ce qui est recommandable.

Voilà les deux commentaires que je voulais faire.

M. COCHAT, Président.- Jean-Christophe, je rebondis juste sur ton premier commentaire pour rappeler à tout le monde que la demande ne concerne pas la pédiatrie. C'est une demande chez l'adulte.

M. MERCIER, membre de la CT.- Non, mais l'expérience des pédiatres pourrait être transposée, comme souvent d'ailleurs, à l'âge extrême.

M. MERMET.- On a évoqué ces points avec Matthias Schell, de la Société française de soins palliatifs pédiatriques, qui nous a effectivement parlé de cette voie nasale d'utilisation fréquente en pédiatrie. Mais aujourd'hui, l'autorisation de mise sur le marché ne concerne pas les enfants. Des études, selon lui, sont nécessaires avant de pouvoir envisager des pratiques sédatives en ville, il faut faire actuellement soit par rétrocession, soit avec la HAD.

M. MERCIER, membre de la CT.- Il y a suffisamment de publications, même si ce n'est pas des publications dans les grands journaux, pour montrer que la voie intra-nasale est l'équivalent de la voie intraveineuse, sans tous les enquinements d'avoir une voie veineuse sécurisée.

M. RICHARD.- Le problème avec les voies muqueuses, transmuqueuses, c'est aussi la durée de la sédation. Parfois, cela peut durer une semaine, parfois même deux semaines. C'est vrai que la voix muqueuse, dans ces cas-là, semble peut-être ...

M. MERCIER, membre de la CT.- A ce moment-là, il y a peut-être d'autres produits que le MIDAZOLAM, tel que le LORAZEPAM qui a une demi-vie beaucoup plus longue, ou tout simplement le DIAZEPAM.

M. RICHARD.- Tout à fait.

M. COCHAT, Président.- Bernard Guillot.

M. GUILLOT, membre de la CT.- D'abord, je voulais dire bonjour à Bruno.

Ensuite, ma question est très proche de celle de Serge Kouzan. Effectivement, c'est le problème de l'avis collégial et de la place des unités mobiles de soins palliatifs et des ex-réseaux, parce que leur fonctionnement est un peu remis en cause. Les réponses, vous les avez déjà faites et en même temps, on ne les a pas. Tout est à mettre en place.

Je crois qu'il faut se féliciter du fait que ce produit va être disponible en ville, parce qu'on a tous vécu des situations extrêmement difficiles de gens qui voulaient absolument mourir à domicile, et qu'ils ne pouvaient pas, parce qu'on ne pouvait pas prendre le relais, qu'il n'y avait pas de HAD dans le territoire de santé, etc. Mais c'est vrai que maintenant vous êtes obligés, vous les acteurs de soins palliatifs, de mettre en place l'intermédiaire entre ce produit et les équipes médicales.

C'est plus un commentaire que vraiment une question, parce que vous avez répondu à la question. Merci beaucoup.

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

M. LACOIN, membre de la CT.- Je suis généraliste. On en a pas mal parlé. D'abord pour dire que je ne peux être que d'accord avec la contribution du Centre national des soins palliatifs, bien sûr. Elle est très intéressante et on peut retenir tout ce qui est écrit dedans. J'ai une première question, d'abord, c'est de savoir si on peut imaginer l'incidence de cette décision en termes de nombre de prises en charge à domicile ? Actuellement, il n'y en a pas, mais parce qu'on n'avait pas les moyens ou un certain nombre de patients. On peut se dire qu'avec les moyens qui sont mis à disposition, ce nombre va peut-être augmenter. C'est un premier point important.

Le deuxième point, c'est que je pense qu'au-delà de la formation qui certes est indispensable et qui va se faire, on va utiliser le DPC ou d'autres moyens, probablement, pour faire un peu de formation, OK. C'est vraiment un point presque annexe pour moi. Parce que j'ai peur que cette décision reste une lettre morte. Le problème essentiel, c'est celui de l'organisation, beaucoup plus que la formation. Il faudrait non pas qu'il y ait des obligations de formation, mais il faudrait qu'il y ait des obligations d'organisation. Cela me paraît beaucoup plus important que l'obligation de formation.

Certes, il y a une collégialité quand on fait la démarche initiale, mais après, on est dans une situation où l'équipe de soins primaires est hyper importante, et tous les partenaires de l'équipe de soins primaires vont être impliqués dans cette décision. Au-delà de la collégialité initiale, il faut qu'on ait dans l'organisation un système d'organisation qui fait qu'il y a une équipe locale qui va pouvoir assurer la prise en charge médicalisée 24 heures sur 24, et en lien avec une structure qui va être soit l'HAD, soit les services de soins palliatifs.

J'ai la chance d'avoir des équipes mobiles de soins palliatifs dans mon secteur. Cela se passe très bien, mais vous l'avez bien dit, ce n'est pas le cas partout. Je pense, que le fondamental, si on veut que cela fonctionne et que les gens l'utilisent, c'est l'organisation que l'on met en place pour appliquer cette décision, et que cela ne soit pas lettre morte.

J'ai juste une question annexe, parce qu'on n'en a pas du tout parlé. Mais en lisant le dossier, j'ai bien vu qu'on pouvait l'utiliser avec sédation vigile pour des procédures à visée diagnostics ou thérapeutiques. Je ne sais pas si c'est l'objet de la décision d'aujourd'hui, mais cela pourrait nous aider aussi pour des gens qui ne sont pas forcément en soins palliatifs, mais qui sont hyper douloureux pour un certain nombre de pathologies. Y a-t-il une indication là-dedans ? Parce qu'après, on n'en reparle plus dans le dossier. C'est dans les indications de l'AMM, mais dans la suite du dossier, je n'ai rien vu là-dessus.

M. MERMET.- Bruno, tu veux peut-être répondre sur ce dernier point ? Puis je reparlerai après de l'exercice coordonné.

Commission de Transparence

MIDAZOLAM MYLAN, SOLUTION INJECTABLE OU RECTALE*
(midazolam) (CT-19470) MYLAN S.A.S Examen Inscription (CT)
MIDAZOLAM ACCORD, SOLUTION INJECTABLE * (midazolam
(chlorhydrate de) (CT-19463) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Examen Inscription (CT)

M. RICHARD.- À mon avis, c'est dans le cadre des anciennes indications, mais ce n'est pas dans le cadre des nouvelles indications qui sont discutées aujourd'hui. C'était déjà dans le dossier.

M. COCHAT, Président.- Je confirme.

M. LACON, membre de la CT.- En ville, on ne pouvait pas l'utiliser. C'était une indication, mais on ne pouvait pas l'utiliser. Est-ce que maintenant, cela va être pour nous, en ville, une indication possible ?

M. MERMET.- Je pense qu'il faut aussi communiquer sur le fait qu'il y a des indications très précises de cette autorisation en ville, qui sont les sédations proportionnées et/ou les sédations profondes et continues maintenues jusqu'au décès dans le cas des situations palliatives. Il ne faut pas sortir, je crois, des indications prévues initialement, sinon, c'est la porte ouverte justement à l'utiliser.

Par exemple, on vous a questionnés sur le fait de l'autoriser dans l'anxiolyse. Nous avons préféré orienter cette mise à disposition sur les pratiques sédatives, puisque c'est ce que la loi demande, et pas obligatoirement de pouvoir l'utiliser en anxiolyse. Il faut que les médecins sachent vraiment ce qu'ils font. C'est de là où justement, dans les formations et les documents, on diffuse du TISSELPAL qui donne vraiment l'intentionnalité de la pratique. Vous savez que cette échelle permet de donner la profondeur, la durée de la sédation et le consentement de la personne, pour avoir vraiment le type de pratiques sédatives qu'on est en train de faire.

Je crois qu'il ne faut pas sortir des indications. C'est le danger, comme toute mise à disposition en ville, j'imagine, c'est que les gens se mettent à l'utiliser pour d'autres choses. Après, cela les regarde, mais nous sommes là aujourd'hui pour parler de l'AMM en soins palliatifs.

Après, sur l'aspect de l'équipe, cela nous paraît super important effectivement, cette notion. Moi-même, je travaille une grosse partie de mon temps en tant que médecin généraliste dans une maison de santé pluriprofessionnelle. On va vraiment essayer, dans le cadre du plan de développement de soins palliatifs, de développer justement ce travail en collaboration au sein des équipes soignantes. Cela peut être par exemple une façon de rémunérer les temps de collégialité pour les gens qui, hors présence du patient, par exemple, se réunissent justement pour parler d'une situation. Cela peut être également de pouvoir rémunérer les équipes sous forme de forfait lorsqu'ils vont accompagner, par exemple une situation palliative à domicile, dans le cadre de rémunération pour les équipes.

Il s'agit vraiment d'essayer de promouvoir ce travail d'équipe en insistant sur le fait qu'on ne fait pas du soin palliatif tout seul, et on ne va pas mettre en place une pratique sédative à domicile si les soins de nursing ne sont pas assurés, s'il n'y a pas de passage de l'infirmière, si la famille n'est pas accompagnée par le psychologue et/ou voire même un bénévole d'accompagnement qui pourrait aussi venir. Il y a tout cet environnement à travailler.

M. COCHAT, Président.- Pour autant, on va devoir se prononcer, je préfère remettre cela sur le tapis pendant que vous êtes là, pour l'inscription en ville dans les autres indications. Le chef de projet va nous rappeler les indications de l'extension de la ville.

Un chef de projet pour la HAS.- Effectivement, il n'y aura pas tout ce qui est anxiolyse, mais il faudra vous prononcer sur la sédation vigile, l'anesthésie et l'unité en soins intensifs.

M. MERMET.- Il me semble que ce n'est pas le propos. Les soins intensifs, ce n'est pas destiné au domicile.

M. COCHAT, Président.- Non, mais la sédation vigile, cela peut être interprété de manière différente, non ?

M. MERMET.- Il me semble que le mot de « sédation proportionnée » est plus adapté. Bruno, qu'en penses-tu ?

M. COCHAT, Président.- C'est les termes de l'AMM.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est rédigé comme cela.

M. COCHAT, Président.- C'est la rédaction de l'AMM. Ce n'est pas nous.

M. BONNET, membre de la CT.- La sédation vigile, si je peux me permettre, c'est un terme ancien qu'on a abandonné, parce que par définition, soit on est vigile, soit on est sédaté. Mais bon, c'est vrai que cela traîne dans un certain nombre de documents.

M. COCHAT, Président.- L'AMM est libellée comme cela et on va devoir se prononcer là-dessus dans la situation de la ville. Cela rejoint un peu la question de François Lacoïn.

M. MERMET.- Bien sûr, mais dans le libellé, il me semble que l'ANSM avait vraiment insisté sur l'aspect palliatif. Ils ont repris peut-être le libellé du modèle hospitalier.

Un chef de projet pour la HAS.- Anesthésie et soin intensif.

M. COCHAT, Président.- Sédation vigile, anesthésie et soin intensif. Non, la seule chose qui concerne éventuellement la ville, c'est cette notion de sédation vigile. Je comprends bien l'ambiguïté de la terminologie soulevée par Francis. Nous pouvons peut-être d'ailleurs, comme nous l'avons déjà fait par le passé, écrire à l'ANSM pour leur dire que la formulation ne convient pas spécialement, mais il faudra tout de même que nous nous prononcions. Ce n'est pas aujourd'hui que l'on va changer cela, et ce n'est pas sûr que cela se fasse rapidement non plus.

M. BONNET, membre de la CT.- Excusez-moi, mais quand on parle d'anesthésie en ville et tout ça, je ne comprends pas bien. On nous demande de parler d'anesthésie en ville ? Ce n'est pas possible.

Commission de Transparence

MIDAZOLAM MYLAN, SOLUTION INJECTABLE OU RECTALE*
(midazolam) (CT-19470) MYLAN S.A.S Examen Inscription (CT)
MIDAZOLAM ACCORD, SOLUTION INJECTABLE * (midazolam
(chlorhydrate de) (CT-19463) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Examen Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- On doit se prononcer sur l'indication du MIDAZOLAM en ville, et dans les autres indications que les soins palliatifs. Et les autres indications des soins palliatifs sont les trois indications que je viens de vous donner. Parmi ces trois, deux ne concernent absolument pas la ville, mais la notion de sédation vigile prête un peu à confusion. Dans mon esprit, la sédation vigile c'est quelque chose d'assez difficile à délimiter. Il y a certainement une possible pratique de sédation vigile en ville.

M. BONNET, membre de la CT.- Le terme de sédation vigile recoupe probablement ce qui vient d'être discuté en termes de sédation. Si par contre nous devons utiliser le MIDAZOLAM à visée anxiolytique comme cela ponctuellement en ville, ce serait probablement une très mauvaise indication.

M. COCHAT, Président.- Cela n'y est pas, en l'occurrence, on n'est pas dans ce cadre.

M. MERMET.- Je pense que le problème vient du fait que, je reprenais le document de l'ANSM, le produit a son AMM à l'hôpital pour sédation vigile, anesthésie et sédation en unité de soins intensifs. Il rajoute la sédation en soins palliatifs, mais la délivrance en ville n'est possible que pour cette dernière indication de sédation en soins palliatifs. On ne va pas faire d'anesthésie à domicile.

M. COCHAT, Président.- Je redis bien : on a l'indication en soins palliatifs sur laquelle je pense qu'on va être tous d'accord, mais il reste cette frontière des indications hors soins palliatifs, malgré tout attribuables à la ville. Je ne dis pas qu'on va voter pour ça, mais il n'empêche qu'on va devoir se prononcer là-dessus.

M. BONNET, membre de la CT.- Sur les autres indications, qui s'appellent anesthésie et soins intensifs, le produit aujourd'hui est d'usage courant quotidien. Doit-on se prononcer là-dessus ?

M. COCHAT, Président.- Ce n'est pas la peine, je ne crois pas, sur l'indication hospitalière. C'est uniquement pour la ville.

M. MERMET.- Le mot de sédation proportionnée tel qu'il est mis dans la chapitre sédation en soins palliatifs, sédation proportionnée et sédation profonde et continue, il me semble que c'est ce qui nous convient. Bruno, je ne pense pas qu'on demande autre chose pour la ville.

M. COCHAT, Président.- Il faut que l'on utilise la formulation de sédation proportionnée.

M. MERMET.- Elle est dans l'AMM.

M. COCHAT, Président.- Dans le cadre des soins palliatifs. C'est pour cela que j'insiste lourdement, je suis désolé, mais je quitte les soins palliatifs, là. On ne parle plus de soins palliatifs.

M. MERMET.- Mais pour le domicile, effectivement, il semble que c'est ce qui était prévu.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais ce sont deux choses différentes.

M. LACON, membre de la CT.- Dans l'AMM, il est écrit clairement sédation vigile avant et pendant des procédures à visée diagnostique ou thérapeutique. C'est ce qui est écrit.

M. COCHAT, Président.- Oui, cela peut concerner la ville.

M. MERMET.- Typiquement, c'est sur les actes un peu invasifs.

M. LACON, membre de la CT.- Oui, les patients hyper douloureux qui ont je ne sais pas quoi, des ulcères artériels, des plaies, qu'il faut nettoyer.

M. MERMET.- C'est pour des soins palliatifs, c'est ce que vous décrivez, Monsieur Lacoïn.

M. COCHAT, Président.- C'est dans le traitement des soins palliatifs.

M. BONNET, membre de la CT.- Mais si je peux me permettre, la discussion des soins palliatifs, OK. Pour le reste, je suis très réservé parce que je trouve que si on utilise un produit par voie intraveineuse qui a un potentiel d'apnée, avec un risque d'hypoxémie, etc., dans le cadre de gestes invasifs, je ne sais pas trop lesquels, mais faits en ville, il y a un réel problème de monitoring. Finalement, cela s'apparente à de la sédation telle qu'on peut la pratiquer à l'hôpital. Mais dans ces conditions, c'est une sédation qui est monitorée. On parlait tout à l'heure d'oxymètre de pouls. Utiliser le MIDAZOLAM par voie intraveineuse en ville, sans autre forme de procès pour un geste plus ou moins invasif, cela comporte un risque qui n'est pas compatible avec cet usage.

M. MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait d'accord.

M. COCHAT, Président.- Je suis de ton avis.

M. MERMET.- Je suis complètement d'accord, mais il faut bien que l'autorisation de mise sur le marché dise que la dispensation en ville, ce n'est que pour cette indication palliative. C'est important.

M. COCHAT, Président.- Mais on devra se prononcer sur les deux. Cela veut dire que sur l'autre indication en ville, ce sera un avis défavorable. Clémence avait une remarque.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Oui, juste pour appuyer ce qu'a dit Serge Kouzan, Bernard Guillot et François Lacoïn. Je ne sais pas s'il faut qu'on mette des réserves sur le fait que vous allez mettre en place des structures d'accompagnement pour le MIDAZOLAM en ville dans le cadre des soins palliatifs. C'est déjà une bonne nouvelle de pouvoir donner accès à cette molécule pour que tous les patients sur le territoire national puissent y avoir accès dans leur prise en charge palliative.

C'était juste pour ré appuyer : certains médecins parmi nous ont pratiqué le MIDAZOLAM, moi, en tant qu'oncologue médical. Pour les patients ou les médecins d'EHPAD qui n'ont jamais prescrit de MIDAZOLAM, et certains médecins généralistes qui vont être amenés à le faire, c'est anxiogène, la première fois qu'on met ce traitement. Il y a le risque de surdosage, il y a le risque de sous-dosage. Certains patients ont besoin de fortes doses pour avoir un effet et d'autres, des toutes petites doses. On peut faire des tout petits bolus qui suffisent. C'est sûr que les premières fois, c'est en hospitalisation avec des seniors qu'on appelle tous les quarts d'heure, qu'on appelle chaque jour, qu'on appelle en pleine nuit.

J'ai bien compris que vous voulez encadrer ça, mais la structure n'a pas encore été mise en place. Les médecins qui vont vouloir mettre cela à l'EHPAD, au domicile, je ne sais où, en effet, il y aura sûrement le lien avec la HAD. En effet, il y aura le lien avec l'équipe de soins palliatifs. Peut-être qu'il y aura un numéro d'urgence de l'équipe de soins palliatifs de la région, je ne sais pas. Mais avez-vous vraiment les moyens et les financements pour mettre cela en place. Parce que juste l'information et juste un conseil, la sédation se fait avec une équipe qui nous a formés, parce qu'on a plusieurs fois fait l'expérience et chaque patient est différent. Je trouve cela difficile. Je ne sais pas comment vous voyez les choses. C'est super, mais comment cela va être encadré ? Avez-vous les moyens de mettre tout cela en place ? Même si je suis favorable, cela m'inquiète un peu.

M. MERMET.- On rejoint votre inquiétude. On prend en charge un cinquième plan de développement des soins palliatifs. C'est vrai que cette mesure du MIDAZOLAM, s'il n'y avait pas l'urgence de la parole du ministre qui l'a annoncé pour la fin de l'année, on l'aurait peut-être mis après que tout soit parfait en termes de structure. Le législateur, en voulant bien faire, a affirmé que cette sédation était disponible à domicile, ce qui nous met tous un peu dans une situation compliquée parce que justement, les conditions ne sont pas réunies partout.

Il faut peut-être bien aussi que dans l'AMM apparaisse que si les conditions ne sont pas réunies, il vaut mieux éviter de le faire en ville et envoyer le patient à l'hôpital. On peut demander à mettre une réserve de ce type. Si les conditions requises par les recommandations de la Haute Autorité de Santé, qui sont conséquentes, ne sont pas réunies, la pratique ne doit pas être mise en place à domicile. Mais je ne sais pas qui a le pouvoir d'imposer cela. Au niveau du plan, on va essayer de développer des structures, il faut former des professionnels pour mettre dans les structures qu'on va créer. Cela ne va pas se faire en deux jours. Les fonds ont été votés, on va pouvoir en disposer pour créer des structures, mais nous avons trois ans pour cela.

M. COCHAT, Président.- Un dernier commentaire de Jean-Pierre Thierry.

M. THIERRY, membre de la CT.- Ce n'est peut-être plus vraiment nécessaire parce que vous avez couvert le problème de l'organisation. Mais souvent l'introduction de nouvelles techniques, c'est ce qui permet de faire évoluer les organisations. Je voulais juste remarquer que plus d'une centaine de milliers de patients sont passés à l'hôpital un mois et demi avant leur décès. On est

bien en face d'un problème d'organisation, de continuité des prises en charge. Effectivement, il faudrait bien que les choses se mettent en place.

Le risque que je vois, c'est aussi un problème d'équité d'accès en fin de compte. On sait tous, dans notre environnement, si on connaît des médecins ou des professionnels de santé, qu'il y a des prises en charge différenciées et des accompagnements différenciés par les sachants. Il faudra être très attentif. A partir du moment où le produit est disponible, que l'organisation suive.

M. COCHAT, Président.- Tout à fait.

M. MERMET.- Nous allons y travailler.

M. COCHAT, Président.- Ecoutez, Messieurs, nous vous remercions beaucoup pour vos propos et vos réponses à nos questions. Nous allons essayer de voter sur ce vote pas simple. Merci beaucoup.

M. MERMET.- Merci. Bon courage, au revoir.

(Messieurs Olivier Mermet et Bruno Richard quittent la séance)

M. COCHAT, Président.- Avant de voter, je vous rappelle les revendications des laboratoires. Les deux laboratoires, je vous rappelle que c'est Mylan et Accord, demandent un SMR important, un ISP et pour les ASMR, Accord demande un V pour toutes les indications et Mylan, un III dans les soins palliatifs. Le bureau se proposait de les voter en même temps. Par contre, c'est dans deux indications différentes :

- la première, c'est dans les soins palliatifs, l'extension d'indications aux soins palliatifs, avec une inscription en ville plus hôpital,
- la deuxième, qui va être la plus compliquée à voter, c'est l'inscription en ville dans les autres indications que les soins palliatifs.

Pour faire simple, je propose que l'on fasse le premier vote, c'est-à-dire l'indication soins palliatifs, ville plus l'hôpital, en votant ISP, SMR, ASMR. Nous proposons : pas d'ISP, SMR important, ASMR V, j'ai un doute sur l'ISP.

M. CLANET, Vice-Président.- Sur l'ISP, j'ai un doute.

M. COCHAT, Président.- Oui, moi aussi, j'ai un doute sur l'ISP maintenant.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Sur l'ISP, si on part du principe que pour l'instant on a un doute sur l'organisation des soins, ce critère...

M. COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai, justement. Je ne sais pas si vous entendez ce que dit Claire.

Commission de Transparence

MIDAZOLAM MYLAN, SOLUTION INJECTABLE OU RECTALE*
(midazolam) (CT-19470) MYLAN S.A.S Examen Inscription (CT)
MIDAZOLAM ACCORD, SOLUTION INJECTABLE * (midazolam
(chlorhydrate de) (CT-19463) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Examen Inscription (CT)

M. CLANET, Vice-Président.- Je trouve tout à fait paradoxal que l'on ne donne pas un ISP. L'organisation va se mettre en place derrière, mais enfin, sur un médicament que l'on considère comme étant indispensable pour le soin palliatif, qu'on ne lui donne pas d'ISP, cela me choque.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Je voulais dire exactement la même chose. Il faut qu'on promeuve cela par l'ISP.

M. COCHAT, Président.- Cela rentre dans le cadre. Je suis sur le tableau, si on prend...

M. CLANET, Vice-Président.- Sur la morbi-mortalité, je pense que cela ne l'améliore pas.

M. COCHAT, Président.- Non, on ne peut pas jouer sur ce critère. Il faut jouer sur le cas numéro deux, qui est l'amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie à sans dégradation de la morbi-mortalité. On rentre dans ce cadre. Si c'est cela, on peut attribuer un ISP.

M. GUILLOT, membre de la CT.- C'est important et il ne faudrait pas non plus se réfugier sur le fait que la structuration derrière n'est pas encore mise en place. On fait confiance aux professionnels pour la mettre en place. Je crois que c'est un tel progrès pour l'accès à une fin de vie décente à domicile qu'obligatoirement les contraintes qu'ont soulevées plusieurs d'entre nous passeront derrière. Je crois que l'ISP est vraiment présent.

M. COCHAT, Président.- D'autant qu'il y a une inégalité territoriale qui fait que dans pas mal d'endroits aussi, cela marche bien.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Absolument.

M. COCHAT, Président.- L'ISP, c'est tout à fait vrai. Le SMR important, on était tout à fait d'accord et on proposerait une ASMR V pour cette indication.

M. LACON, membre de la CT.- Ce sont deux génériques.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Sur cette indication, ils ne sont pas génériques. Ils n'ont pas d'indication.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Je ferai que l'HYPNOVEL l'avait. Non, ils ne sont pas génériques.

M. BLONDON, membre de la CT.- Ils ne sont pas génériques par rapport à quoi ? Par rapport aux soins habituels ? Mais on ne peut pas dire que ce soit V par rapport à rien du tout ?

M. COCHAT, Président.- Le problème, c'est qu'il n'y a pas d'étude en regard de cela. Je ne me trompe pas, il n'y a pas de données. C'est le problème : on n'a pas de données.

M. BLONDON, membre de la CT.- Dans ce cas, c'est insuffisant. Pas de données = insuffisant. C'est la doctrine.

M. CLANET, Vice-Président.- Je vois que Mylan demandait un III.

M. COCHAT, Président.- C'est ce que j'ai dit.

M. CLANET, Vice-Président.- Mais sur quel argument ?

M. COCHAT, Président.- Je n'ai pas l'argumentaire.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est en soin palliatifs.

M. BLONDON, membre de la CT.- Le standard de soins de prise en charge dans l'indication, on sait qu'il est défaillant, puisque l'on valorise ce produit en continu avant la fin de vie, donc cela peut être un IV.

Un chef de projet pour la HAS.- Cela rentrerait dans les améliorations des conditions de soins qui peuvent être valorisés.

M. COCHAT, Président.- On peut discuter un IV, c'est vrai.

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, et il y a les recommandations de la HAS.

M. BLONDON, membre de la CT.- Clairement.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Parce que l'ASMR IV, en effet, cela peut traduire une démonstration avec une quantité d'effets sur la qualité de vie non optimale au vu du contexte. Mais bon, une fin de vie à domicile par rapport à l'hôpital, ne peut-on pas le considérer comme une ASMR IV ?

M. COCHAT, Président.- D'autant plus que c'est vraiment le critère prédominant. C'est uniquement pour la qualité de vie. Il n'y a pas d'autres critères qui interviennent.

M. GUILLOT, membre de la CT.- De la fin de vie.

Un intervenant.- Sans démonstration.

M. COCHAT, Président.- Le problème, c'est cela : la robustesse de la démonstration.

M. CLANET, Vice-Président.- Les études sont assez difficiles à faire. Elles sont faisables, mais elles sont très difficiles à faire.

M. BLONDON, membre de la CT.- Je partage l'avis de Bernard, c'est difficile à faire.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Dans la doctrine, c'est démontré ou attendu.

M. LACON, membre de la CT.- C'est le respect du choix du patient.

M. COCHAT, Président.- Cela peut être un IV. Je suis assez d'accord pour mettre un IV.

M. CLANET, Vice-Président.- Un IV dans cette indication.

M. COCHAT, Président.- Oui, dans l'indication palliatif hôpital domicile.

M. CLANET, Vice-Président.- On vote différemment anesthésie ou ...

M. COCHAT, Président.- Là, on ne va voter que le palliatif ville-hôpital. Pour résumer, je vous propose bien que les laboratoires ne demandent pas la même chose chacun, un ISP, un SMR important et une ASMR IV a priori, nous avons les critères pour le faire.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour la reconnaissance d'un ISP, 20 voix pour un SMR important, 2 voix pour une ASMR V et 18 voix pour une ASMR de niveau IV, en sédation en soins palliatifs.

M. COCHAT, Président.- L'étape suivante est moins simple. On doit se pencher sur l'inscription en ville dans les autres indications. Tu nous redis juste les trois indications. La seule qui concerne la ville, c'est la sédation vigile.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était la sédation vigile avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec sans anesthésie totale, dans l'indication d'anesthésie qui comprend la prémédication avant l'induction de l'anesthésie, l'induction de l'anesthésie, l'agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques ou analgésiques, et la sédation à l'unité de soins intensifs.

M. COCHAT, Président.- Les deux derniers points ne nous concernent pas, pour autant sur le premier, je suis très embêté. Personnellement, je serais plutôt défavorable. Il y a tout de même un risque. On est sur une voie veineuse, ou une voie rectale. Le risque à domicile est extrêmement important. Nous avons tous connu à l'hôpital des mauvaises surprises. On n'a pas de monitoring. On est en dehors du cadre des soins palliatifs, donc on n'a même pas la structure à laquelle on aspirait si on avait tout ça. Personnellement, je suis très réservé là-dessus.

M. MERCIER, membre de la CT.- Cela contredit toutes les recommandations des urgentistes, des réanimateurs, des anesthésistes réanimateurs, franchement.

M. GUILLOT, membre de la CT.- C'est un usage majeur, cela va être une extrême facilité, sans garantie du tout de sécurité du patient. Cela me paraît très contestable.

M. KOUZAN, membre de la CT.- On n'a aucune donnée de sécurité à domicile. Cela ne paraît pas raisonnable.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Et même d'indication, de contre-indication cardiovasculaire ou autre.

M. COCHAT, Président.- En faisant cela, on expose les patients et les médecins.

M. MERCIER, membre de la CT.- On a des alternatives dans ces cas, puisque c'est du ponctuel. On a des alternatives pour faire cela dans d'autres structures hospitalières si on en a besoin. Ce n'est pas qu'on n'en a pas un besoin majeur en ville, s'il y a des alternatives, donc la question n'est pas du tout la même.

M. COCHAT, Président.- Tout à fait.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Les procédures diagnostiques ou thérapeutiques à domicile, ce serait quoi ? Ce serait un transport ? Cela représente quoi ? C'est quoi en pratique ?

M. BONNET, membre de la CT.- Sur les procédures thérapeutiques, on peut imaginer qu'il y ait des choses qui soient effectivement très douloureuses, des soins très douloureux chez les patients avec des escarres profonds, avec des trucs qu'il faut gratter, avec je ne sais quoi. Il y a des situations pour lesquelles il y a besoin, oui probablement. Les choses diagnostiques, par contre, je ne vois pas du tout ce que cela peut être.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Sur les soins, tu parles des soins d'escarres à juste titre, mais il y a des alternatives, là-dessus à domicile.

M. COCHAT, Président.- Ne serait-ce que la morphine.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Il y a la morphine.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Le gaz, le MEOPA.

M. BONNET, membre de la CT.- On a des alternatives, je suis d'accord. Je pense que dans cette indication cela ne me paraît pas légitime. Je ne défends pas du tout cette indication.

M. COCHAT, Président.- Je vous propose qu'on vote SMR suffisant insuffisant dans toutes les indications de l'ambulatorio.

M. BONNET, membre de la CT.- Hors palliatif.

M. COCHAT, Président.- Hors palliatif par voie veineuse ou rectale, pour les deux produits.

Un intervenant.- Juste une question, Pierre, on parle bien que du domicile. Il n'y a pas les EHPAD dans ce champ ou les autres.

M. BONNET, membre de la CT.- Les EHPAD, c'est le domicile.

L'intervenant précédent.- C'est un établissement.

M. BONNET, membre de la CT.- C'est pareil, pour les patients, c'est considéré comme domicile.

M. COCHAT, Président.- A priori, c'est la ville, par contre, je considère que le risque est le même.

Un intervenant.- Exactement. Le risque est exactement le même, c'est-à-dire soit on monitore, soit on ne monitore pas. Après, vous pouvez vous mettre où vous voulez si vous ne monitoriez pas, il y a un risque.

M. COCHAT, Président.- exactement.

M. CLANET, Vice-Président.- On ne monitore pas dans les EHPAD.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Non, on ne monitore pas dans les EHPAD.

M. COCHAT, Président.- C'est une autre forme de domicile, mais c'est du domicile. On y va Elisabeth.

M. MERCIER, membre de la CT.- En plus, il y a des alternatives dans ces indications, en EHPAD.

M. COCHAT, Président.- Tout à fait.

M. CLANET, Vice-Président.- Si on en a besoin, il y a la HAD. On peut parfaitement faire venir la HAD à ce moment-là.

M. COCHAT, Président.- Elisabeth, on vote suffisant insuffisant.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour les trois indications, c'est cela ?

M. COCHAT, Président.- Non, pas pour les trois, parce qu'il y en a deux qui ne concernent pas la ville. On peut mettre pour les autres indications, OK. Mais notre raisonnement ne porte que sur la sédation vigile.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Et l'anesthésie ?

M. COCHAT, Président.- Non, ce n'est pas en ville.

Un chef de projet pour la HAS.- Cela fait partie de la demande.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais on vote pour la ville.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il faut voter ce que demande le laboratoire.

M. COCHAT, Président.- Oui, on vote pour la globalité des indications, mais cela ne changera pas grand-chose.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- C'est juste que l'on soit clair.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour un SMR insuffisant dans les trois autres indications de l'AMM.

M. COCHAT, Président.- OK.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On adopte ou pas ?

M. COCHAT, Président.- On peut l'adopter, non pas SMRI. L'autre on ne l'adopte pas non plus ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, comme c'est dans le même avis.

M. COCHAT, Président.- D'accord, ça marche, donc pas d'adoption sur table.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

Docteur Burugoin, 4

Gandblin, 7

la SPAT, 10

l'ASFAT, 6

mucozal absorption disposal, 12

TISSSELAPAL, 15

Commission de Transparence

MIDAZOLAM MYLAN, SOLUTION INJECTABLE OU RECTALE*
(midazolam) (CT-19470) MYLAN S.A.S Examen Inscription (CT)
MIDAZOLAM ACCORD, SOLUTION INJECTABLE * (midazolam
(chlorhydrate de) (CT-19463) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Examen Inscription (CT)