



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 septembre 2022

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. DZUVEO 30 µg (sufentanil (citrate de)) (CT-19789) – Observations – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- On peut passer à DZUVEO, par exemple ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, je n'avais pas tout à fait prévu. Il s'agit de l'inscription aux Collectivités de DZUVEO, 30 microgrammes, un comprimé sublingual, c'est à base de sufentanil, opioïde fort, dans le traitement des douleurs aiguës, modérées à sévères de l'adulte. C'est une AMM qui a été obtenue par procédure centralisée en juin 2018. C'est un dossier qu'on a examiné début juillet.

Je vous ai mentionné que DZUVEO devait être administré par un professionnel de santé dans un environnement sous surveillance médicale. Ce n'est pas de l'antalgie autocontrôlée. Cet environnement doit disposer de l'équipement nécessaire et d'un personnel formé pour identifier et gérer une dépression respiratoire morphinique. Le médicament ne doit pas être utilisé durant plus de 48 heures.

Le dossier avait été expertisé par Albert et Francis qui sont présents et bien sûr qui pourront commenter ce qui a été proposé en bureau, puisqu'ils ont regardé de près ces modifications demandées par le laboratoire. Il s'agit de modifications qui concernent le SMR et l'ASMR. Je vous les ai présentées. Le SMR de l'avis actuel, avait en phase contradictoire, et les propositions de modifications.

Rapidement, ce qui avait été décidé, c'est qu'effectivement, ce traitement devait être réservé au traitement des douleurs aiguës, insuffisamment soulagé par les antalgiques des paliers inférieurs, en post-opératoire, on avait précisé « salle de surveillance post-interventionnelle », ou en traumatologie d'urgence. Le laboratoire demande d'ajouter « sévère ou insuffisamment soulagée », demande de rajouter le terme « notamment », et d'élargir ce qu'on avait décidé, de supprimer « la salle de surveillance post-inter-interventionnelle », et de modifier le terme « traumatologie d'urgence » par « médecine d'urgence », d'élargir également la prescription de médicaments en médecine d'urgence.

Ce qui a été discuté en bureau hier et proposé, c'est que la suppression de la mention « salle de surveillance post-interventionnelle » c'est encore une question pour le bureau. Remplacer « traumatologie d'urgence » par « médecine d'urgence », on avait un peu l'accord d'Albert et de Francis sur cette chose. Au niveau de l'intérêt de santé publique, il est proposé de ne pas modifier les termes de l'intérêt de santé publique. D'après la commission, le produit n'était pas susceptible d'avoir un impact.

Les conclusions du SMR comportent les mêmes modifications que précédemment. Concernant l'ASMR, la proposition du bureau était de ne pas modifier le libellé de l'ASMR de l'avis en phase contradictoire, puisque la commission avait voté le fait que le besoin médical était couvert par les traitements antalgiques disponibles. Nous avons rajouté dans l'ASMR « la volonté de privilégier une analgésie contrôlée par le patient dans de nombreuses situations cliniques ».

Je vais laisser la parole à Albert et à Francis, s'ils ont quelque chose à ajouter à tout cela.

Pierre Cochat, Président.- Sur les deux points de « médecine d'urgence » et « traumatologie d'urgence », et pour « la salle de réveil » ou pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Exactement.

Francis Bonnet, membre de la CT.- On avait voté que c'était un SMR important puisque c'est un opiacé, et une ASMR V, puisqu'on considérait qu'il y avait un certain nombre de produits qui rendaient des services tout à fait comparables. Pour la modification traumatologie versus médecine d'urgence, je pense que oui, c'est recevable effectivement, parce qu'il n'y a pas que la traumatologie qui fait mal, si je puis dire, en médecine d'urgence. On peut considérer que cela peut être indiqué dans un certain nombre de situations douloureuses aiguës, en médecine d'urgence.

Pierre Cochat, Président.- Sachant, malgré tout, que dans dossier, on n'avait que des éléments de traumatologie.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Il y avait une analyse de cohorte, mais c'était de la cohorte monobras. C'est vrai que je n'avais pas voulu retenir les douleurs abdominales, même si Francis a raison, la morphine soulage les douleurs abdominales, mais c'était ouvrir la porte à des niveaux de preuve relativement faibles, sous prétexte que c'est de la morphine.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est un opiacé, il n'y a pas de discussion sur le fait que cela va être antalgique. Après, ce qui est intéressant pour ce produit, c'est la rapidité d'action. C'est là-dessus que portent l'originalité et la forme galénique.

Pour la SSPI, la surveillance post-interventionnelle, bien sûr que déjà, cela ne discute pas de le faire en SSPI, c'est un lieu privilégié, effectivement. La question dans le fond, c'est pour le périopératoire, puisqu'en fait, pour la médecine d'urgence, cela se passe en médecine d'urgence, donc aux urgences. Mais pour le périopératoire, la question est de savoir si l'on peut « autoriser » l'utilisation du produit dans les services de chirurgie. Je pense que oui, puisqu'il y a des équivalents qui sont par exemple la PCA intraveineuse à la morphine qui est utilisée dans ce contexte, j'entends les services de chirurgie. Ces services sont censés avoir une pratique de l'administration des opiacés en post-opératoire, au-delà de la salle de surveillance post-interventionnelle.

Après, bien entendu, il faut qu'il y ait un certain nombre de précautions comme les chariots d'urgence, la possibilité d'antagoniser en cas de surdosage, etc., mais cela fait partie du prérequis d'utilisation aux opiacés. Encore une fois, par exemple, on utilise tous les jours couramment aujourd'hui en France, des pompes d'auto-administration de morphine par voie intraveineuse dans les services de chirurgie.

Effectivement, la SSPI, la salle de surveillance post-interventionnelle, c'est-à-dire l'endroit où les patients se trouvent immédiatement après l'intervention, avec une surveillance lourde, c'est un endroit privilégié pour administrer, mais il n'y a pas de raison de le restreindre à cet endroit.

Un chef de projet pour la HAS.- En sachant, Francis, que là, ce n'est pas autocontrôle.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui, mais ce que je veux dire, c'est que l'on utilise des opiacés par voie intraveineuse dans cet environnement, puisque le problème, c'est l'environnement et la sécurité de l'environnement. On a déjà une habitude d'utilisation des opiacés forts dans cet environnement.

Pierre Cochat, Président.- Mais tout de même, quand tu as dit qu'on pouvait l'élargir à la médecine d'urgence, cela veut dire aussi que l'utilisation se passerait dans des services de médecine d'urgence, aussi.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Non, pour moi, la médecine d'urgence, définit plus la pathologie que la structure. C'est pareil, si on dit traumatologie à ce moment-là, cela veut dire qu'on peut le mettre dans les services d'orthopédie. Je ne pense pas que le mot traumatologie réduise l'utilisation dans un service. Pour moi, « la médecine d'urgence » ou « traumatologie », cela définit la pathologie. Et le site, par contre, ce sont les urgences.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, il faudra préciser cela, de toute façon.

Un chef de projet pour la HAS.- Il faut peut-être mettre alors « service d'urgence » plutôt que « médecine d'urgence » ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- « Service d'urgence », d'accord.

Pierre Cochat, Président.- « Service d'urgence », c'est peut-être plus adapté, oui. Il y a plusieurs questions et commentaires ? Jean-Christophe Mercier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais souligner que, dans les services de pédiatrie d'urgence, et avec l'aval qui fait l'UNICD d'un côté, et les services de pédiatrie, nous avons l'habitude de traiter les enfants drépanocytaires en particulier, mais cela ne se limite pas à la drépanocytose, effectivement, par la PCA, qui est largement utilisée avec tout ce qui convient comme sécurité. Nous sommes en train de rechercher des alternatives à la PCA, telles que le sufentanil intra nasal qui a un effet immédiat, ou le sufentanil, pourquoi pas, avec une posologie adaptée en sublinguale, parce que la PCA nécessite un abord veineux. Et l'abord veineux chez les enfants drépanocytaires n'est pas d'une simplicité évangélique.

Par conséquent, je serai assez d'accord pour que ce soit à réserver à la médecine d'urgence, ou éventuellement à toutes les structures qui ont un élément de surveillance. Dans les services de pédiatrie générale, on était bien habitués à voir ce qu'on appelle des USC, c'est-à-dire des unités de surveillance continue, non pas dans un lit standard et banal. En fait, il faut peut-être adapter à la formulation au périmètre de l'organisation de l'hôpital, en particulier pour la pédiatrie.

Un chef de projet pour la HAS.- En sachant que l'indication est réservée aux adultes, pour l'instant.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Parce que la dose est trop forte pour les enfants. C'est les 15 microgrammes, mais c'est tout de même trop fort pour les enfants.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Non, mais j'imagine que des formes galéniques adaptées devrait arriver, ou on restera au sufentanil intra-nasale, qui est beaucoup plus facile.

Un chef de projet pour la HAS.- Qui n'a pas d'AMM.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui, on est dans un flou, entre ce qui est fait et ce qui est autorisé.

Pierre Cochat, Président.- OK. Clémence.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je voulais être sûre de ne pas me tromper sur la posologie. C'est du microgramme sublingual, et c'est pour un traitement maximal de 48 heures. C'est bien ce que j'ai compris, parce que ce sont pour des douleurs très aiguës, et en traitement court.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui.

Clémence Basse, membre de la CT.- J'ai compris que c'est un traitement d'action rapide en sublingual pour une courte période de traitement de moins de 48 heures. C'était juste trois remarques. Je pense que c'est important, un traitement comme cela, d'action rapide, si on a dit que c'était une durée courte parce qu'il fallait surveiller la vigilance, etc. J'ai vu qu'il y avait des complications potentiellement neurologiques et respiratoires. Evidemment, il faut la sécurité de l'environnement, donc toujours sous surveillance d'un médecin ou service hospitalier, mais c'est déjà le cadre de la prescription, donc cela me paraît bien.

Ma question, c'est : l'alternative, ce serait la morphine intraveineuse, et les PCA, comme on en a déjà discuté, mais la grande différence, c'est que ces traitements de PCA peuvent être maintenus au long cours, alors que le traitement dont on parle aujourd'hui, DZUVEO, c'est seulement 48 heures. Ma question, c'est comment fait-on le relais ? Ce n'est peut-être pas la question, mais j'imagine qu'on fait une dose intensive les 48 premières heures, puis relais. Comment cela marche pour les relais ? Cela se passe-t-il bien ? N'y a-t-il pas de risque surdosage ? Ce n'est peut-être pas la question aujourd'hui, mais cela m'a interpellé.

Dernier point, juste une vigilance. Je ne pense pas qu'il y ait de solution, c'est plus une précaution. D'expérience, et il me semble que des essais en parlaient, toutes ces doses d'analgésiques sublinguales, intra-nasales, d'actions rapides, c'est sous prescription du médecin, ce n'est pas encore le patient lui-même, ce n'est pas autocontrôlé comme on dit, mais il y a souvent, hélas, assez fréquemment, je crois que c'est un tiers des cas ou 40 % une possibilité d'addiction. Cela fait un shoot et c'est très efficace. La molécule est très contrôlée et ce n'est pas le cas.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Non, pas en (*inaudible 1.16.01*), je ne crois pas.

Clémence Basse, membre de la CT.- Si justement, en fait. C'est justement les actions du (*inaudible 1.16.04*), tout ce qui est sufentanil intra-nasal.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Le sufentanil intra-nasal, c'est utilisé dans le contexte de la douleur chronique. Là, on est dans le cadre...

Clémence Basse, membre de la CT.- Là, c'est vraiment aigu.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Pour le coup, le risque d'addiction est quasiment nul.

Clémence Basse, membre de la CT.- Parce qu'on reste dans les 48 heures et pas plus. C'était juste pour être sûr de cela.

Une intervenante.- Sauf relais qui dure effectivement.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est une autre question.

Clémence Basse, membre de la CT.- En fait, j'ai l'impression que c'est un médicament, juste pour le dire, qui est hyper cadré dans son utilisation, les 48 premières heures à l'hôpital, médecine ou service d'urgence, mais c'est uniquement là sa place.

Pierre Cochat, Président.- Catherine Simonin.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Merci. Je reviens sur le terme « médecine d'urgence », et j'y suis particulièrement favorable puisque dans les douleurs aiguës d'urgence, il n'y a pas que la traumatologie.

Ensuite, je voudrais revenir sur l'accès aux soins aujourd'hui. Avec le SAS, l'appel au 15, il y a des patients aujourd'hui en province qui n'ont plus accès aux urgences, et qui sont orientés vers des établissements de santé qui n'ont pas de service d'urgence. Ils arrivent dans des états de douleurs intenses sans pouvoir forcément être calmés, et ils ont recours à la PCA. Je voulais attirer l'attention sur l'organisation de l'hôpital qui est en train de se dégrader et cela ne va pas aller en s'arrangeant apparemment. Les patients ne sont pas forcément admis, parce qu'il n'y a plus de spécialistes dans certains établissements de santé, et il n'existe que dans le privé où il n'y a pas forcément de service d'urgence. J'aimerais que l'on tienne compte aussi de cette organisation qui est en train de se dégrader.

Pierre Cochat, Président.- OK. Céline ?

Céline Eiden, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur une partie pharmacologique, où ils proposent de rajouter : « aucune sous-forme sublinguale sans métabolite actif ». Je pense que cette phrase est fautive. Il y a bien des métabolites actifs, après, ils sont en quantité tellement minime qu'effectivement, ils n'ont peut-être pas de pertinence clinique, mais tel que c'est écrit là, ce n'est pas juste.

Un chef de projet pour la HAS.- On ne comptait pas prendre en compte cette modification, de toute façon. Tout ce qui est biotransformation, on ne le prenait pas en compte.

Céline Eiden, membre de la CT.- OK.

Pierre Cochat, Président.- OK. Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Juste une remarque sur ce que vient de dire Catherine. Il faut tout de même préciser une chose, c'est que les patients qui rentrent dans les SAS ont

été régulés auparavant, et que le critère « douleur » et « douleur intense » fait partie des critères pour les admissions dans les services des urgences, et pas une réorientation vers la médecine ambulatoire. C'est simplement pour que dans le *verbatim*, on ne puisse pas dire qu'il y a une désorganisation des services d'urgence. Il y a une réorganisation, mais pas une désorganisation.

Catherine Simonin, membre de la CT. - Non, pas forcément. Il y a des recours dans des services directs sur des établissements privés en province, et je suis bien placée pour le savoir parce que je suis représentante des usagers à l'hôpital de Montauban. Il y a des réorientations sur la régulation, et effectivement, l'évaluation donnée par le patient peut-être sur le niveau de douleur n'est pas optimale. Après, il faut pouvoir verbaliser aussi sa douleur mais il y a vraiment des personnes qui ne sont pas orientées comme il faut aujourd'hui en France.

Pierre Cochat, Président. - Oui, c'est sûr. Les points sur lesquels il faut qu'on vote, on ne va pas faire plusieurs votes, mais il y a cette notion d'élargir à la médecine d'urgence. J'adhère totalement. Les commentaires sur l'ASMR, je pense qu'ils ne sont pas retenables. Sur la salle de surveillance, peut-être Francis, peux-tu nous reformuler ce que tu souhaiterais pour les lieux de surveillance ?

Francis Bonnet, membre de la CT. - Dans le contexte du périopératoire, l'utilisation du médicament peut être autorisée non seulement en salle de surveillance post-interventionnelle, mais aussi dans les services de chirurgie habilités à prendre en charge des patients post-opérés.

Pierre Cochat, Président. - Mais ce n'est pas cohérent avec cette notion de médecine d'urgence, parce qu'on vient de dire « médecine d'urgence ».

Francis Bonnet, membre de la CT. - Il y a deux contextes : il y a le périopératoire et en médecine d'urgence. Sur la médecine d'urgence, je ne reviens pas dessus, cela paraît assez clair. Pour le périopératoire, deuxième contexte d'utilisation du produit, voilà ce que je propose.

Catherine Simonin, membre de la CT. - Francis, on supprimerait simplement SSPI, et c'est tout. On mettrait en post-opératoire. J'imagine que post-opératoire, c'est salle de réveil et service.

Pierre Cochat, Président. - On met « service d'urgence » et « service de soins à post-opératoire », cela irait ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Il y a un terme qui s'appelle USC, unité surveillance continue.

Pierre Cochat, Président. - Non, ce n'est pas pareil.

Francis Bonnet, membre de la CT. - Non. USC, c'est un niveau de soins, effectivement, mais ce sont aussi les services de chirurgie qui prennent en charge les patients post-opérés.

Un chef de projet pour la HAS. - En post-opératoire et en médecine d'urgence, cela ne vous va pas ?

Pierre Cochat, Président.- Si cela me va pas mal.

Clémence Basse, membre de la CT.- Finalement, la question, c'est combien de temps on doit surveiller le patient qui a pris son traitement. Peut-il être dans sa chambre ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui, il peut être dans sa chambre.

Clémence Basse, membre de la CT.- Sans surveillance médicale ? Ou faut-il qu'il soit avec le SAMU sur la rue après un accident de voiture ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Non. Il peut être dans sa chambre après avoir reçu le produit. Je rappelle que dans les services de chirurgie, tous les jours, des patients sont traités avec de la morphine intraveineuse, auto-administrée.

Un chef de projet pour la HAS.- Francis, ils ont été titrés tout de même. Il y a eu une titration en fait. Là, c'est un comprimé sublingual, unidose.

Francis Bonnet, membre de la CT.- La titration, c'est avec des doses. Quand on fait, par exemple, la titration avec la morphine IV, on fait entre 1 et 2 milligrammes en bolus. Là, le bolus, c'est 15 microgrammes, en l'occurrence de sufentanil.

Un chef de projet pour la HAS.- 30 microgrammes.

Pierre Cochat, Président.- « Dans les services de médecine d'urgence et en post-opératoire », cela me va bien comme limitation.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Pierre, je partage tout à fait. Il faut bien préciser « service d'urgence » et pas « médecine d'urgence ».

Francis Bonnet, membre de la CT.- Pour éviter la confusion, je dis 15 parce que c'est l'équivalent de 15 intraveineux parce que l'absorption est de 50 %, excusez-moi.

Un chef de projet pour la HAS.- D'accord, merci Francis, parce que ZALVISO, c'était 15.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Non, pardon, c'est la dose efficace, en fait.

Pierre Cochat, Président.- « Service d'urgence et soins post-opératoires dans le cadre des 48 heures », me paraît la bonne option. Je propose que l'on vote sur ces points : d'accord ou pas d'accord avec cette proposition.

Un chef de projet pour la HAS.- « Soins post-opératoires » au lieu de « en post-opératoire ».

Pierre Cochat, Président.- Qu'en dis-tu Francis ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- La même chose que toi.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Je propose qu'on vote : d'accord ou pas d'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Adoption à l'unanimité

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci.

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