



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 juin 2025

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.

**Examen - Réévaluation SMR et ASMR - PRIALT 100 microgrammes/mL
(ziconotide (acétate de)) (CT-20888)**

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer ensuite au dossier PRIALT, pour lequel l'expert est physiquement présent. On est ravi.

(Denis Dupoirion rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Dupoirion, merci beaucoup d'être physiquement avec nous. C'est un honneur parce qu'actuellement, avec les systèmes de visio, on n'a plus beaucoup d'experts externes physiquement présents. Merci pour cet effort. Cela facilitera probablement les échanges. Nous allons voir ensemble le dossier de PRIALT qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on vous passera la parole. On aura ensuite l'intervention d'un expert interne, le professeur Francis Bonnet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Nous examinons la spécialité de PRIALT, 100 microgrammes par millilitre, solution injectable pour perfusion, pour une réévaluation à la demande du laboratoire. L'indication AMM est le traitement des douleurs intenses chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne. Ce produit est exclusivement destiné à un usage intrarachidien. Son principe actif est le ziconotide, antagoniste des canaux calciques voltage-dépendant de type N. Le traitement est instauré à une posologie maximale de 2,4 microgrammes par jour. La titration est effectuée par palier de doses inférieures ou égales à 2,4 microgrammes par jour dans la limite de 21,6 microgrammes par jour. L'intervalle minimal entre ces augmentations de doses est de 24 heures. L'intervalle recommandé est de 48 heures ou plus.

Il s'agit d'une inscription à l'hôpital. Ce médicament a été désigné orphelin en 2001. L'AMM européenne date de février 2005. La spécialité est en liste 1, en réserve hospitalière et de prescription réservée à certains médecins spécialistes. Le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication sans ISP et une ASMR V dans l'indication versus morphine intrathécale en monothérapie.

Concernant l'évaluation de la douleur, la douleur est dite intense si le score d'intensité de la douleur évaluée par le patient est supérieur ou égal à 60 sur une échelle visuelle analogique. La douleur chronique est celle qui persiste ou se reproduit pendant plus de trois mois. La douleur rebelle ou réfractaire ne répond pas au traitement conventionnel recommandé et conduit conformément aux règles de bonne pratique. Je laisserai les experts du dossier vous éclairer sur la prise en charge de la douleur chronique intense. Le traitement de la douleur fait bien sûr appel à des équipes spécialisées au sein de structures identifiées. Les traitements intrathécaux reposent essentiellement sur les opioïdes forts, les anesthésiques locaux, le ziconotide et les agonistes adrénergiques. Ces produits peuvent être utilisés en association et des conférences de consensus internationales définissent leurs règles d'usage par paliers et types de pathologies.

L'avis d'inscription de 2008 reposait sur les données de trois études randomisées versus placebo. Un SMR important avait été attribué dans une indication restreinte, douleur

chronique réfractaire aux autres traitements antalgiques, y compris la morphine par voie intrathécale. Une ASMR IV avait été octroyée dans les douleurs chroniques intenses, cancéreuses ou non. L'avis de réévaluation de 2018 reposait sur les données de l'étude observationnelle PRIME non publiée. Des modifications avaient été apportées au RCP de la spécialité avec une vigilance particulière recommandée quant au risque de méningite infectieuse, de survenue de troubles cognitifs ou neuropsychiatriques et d'élévation des GPT avec signe clinique. Un SMR faible et une ASMR V avaient été attribués dans l'indication restreinte, douleur chronique réfractaire aux autres traitements antalgiques, y compris la morphine par voie intrathécale.

Je passe rapidement sur les trois études d'enregistrement, puisque notre expert interne, Francis Bonnet, reviendra sur ces études. À noter que dans la troisième étude, étude 301 de Rauck, publiée en 2006, les doses d'instauration et de titration étaient conformes à l'AMM, contrairement aux deux premières études. Par ailleurs, l'effet du ziconotide a été observé sur trois semaines de traitement dans cette troisième étude, versus cinq à six jours dans les deux premières études.

L'étude observationnelle PRIME déposée par le laboratoire en 2018, non publiée, avait été réalisée dans 35 centres européens, dont 9 en France, entre avril 2008 et juillet 2012. Les limites de cette étude observationnelle ainsi que le nombre important de données manquantes et changements de traitement rendent difficilement interprétables les données d'efficacité recueillies. Dans cette étude PRIME, 149 patients avaient été traités par du ziconotide. Le traitement avait été modifié au cours de l'étude chez 42 % des patients sous ziconotide en monothérapie, avec l'ajout d'un autre traitement dans 85 % des cas, et chez 25 % des patients sous ziconotide en association.

La présente demande de réévaluation repose sur des études observationnelles, dont l'étude descriptive PRIZM et des recommandations récentes sur l'analgésie intrathécale. Les modifications ont été apportées au RCP de la spécialité, une diminution des doses de titration avec une posologie d'instauration maximale de 2,4 microgrammes par jour, l'ajout du risque de pensée suicidaire ou de comportement de type suicidaire, l'ajout de la nécessité d'une évaluation neuropsychiatrique avant et au cours du traitement.

Pour rappel, le laboratoire revendique aujourd'hui un SMR important dans l'indication : Douleur intense chronique chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne sans ISP, et une ASMR IV dans l'indication : Versus morphine intrathécale en monothérapie. L'étude observationnelle descriptive PRIZM a été réalisée dans 25 centres aux États-Unis entre septembre 2013 et juin 2015. Francis Bonnet nous présentera les résultats de cette étude.

Quelques points de discussion. Aucune étude randomisée contrôlée versus traitement actif, notamment versus morphine, n'a été déposée. Les données d'efficacité de l'étude observationnelle PRIZM sont difficilement interprétables. La prise en charge thérapeutique avant traitement par ziconotide n'est pas précisée. Une autre analgésie par voie intrathécale a été utilisée de manière concomitante chez la majorité des patients, 58 % des cas. Les traitements concomitants par opioïdes per os ou autres traitements systémiques n'ont quant

à eux pas été renseignés. Le nombre d'arrêts de traitement par ziconotide est élevé, principalement en raison d'effets indésirables ou de manque d'efficacité.

La conférence de consensus sur la *polyanalgesic* PACC rappelle en 2024 que le ziconotide est exclusivement administré par voie intrathécale et fréquemment associé à des effets indésirables importants, principalement neuropsychiatriques. Elle indique également que la nécessité d'une titration lente et progressive peut engendrer des difficultés, notamment lors de l'instauration du traitement en monothérapie chez des patients ayant une espérance de vie courte et des douleurs intenses. Les effets indésirables très fréquemment décrits, plus d'un patient sur dix sont les suivants : état confusionnel, sensation vertigineuse, nystagmus, troubles mnésiques, céphalées, somnolences, troubles de la vision, nausées ou vomissements, troubles de la démarche, asthénie.

Le docteur Dupoirion, qui a eu la gentillesse d'expertiser ce dossier, est anesthésiste réanimateur à l'Institut de cancérologie de l'Ouest à Angers. Il est également médecin consultant à l'IGR à Villejuif et vice-président de la Société française de neuromodulation. Le professeur Francis Bonnet est notre rapporteur interne pour ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Monsieur Dupoirion, c'est à vous.

M. DUPOIRON. - Merci de m'avoir demandé de faire cette expertise. Effectivement, c'est un médicament orphelin. Le nombre d'indications est aujourd'hui restreint. On estime en France le nombre de pompes posées en cancérologie à moins de 400 par an, même si cela augmente actuellement parce que le nombre de douleurs réfractaires augmente régulièrement.

Dans ce rapport, je dirais que la première chose, c'est de voir le contexte. Ce produit est un produit innovant parce qu'en matière de traitement de la douleur, c'est vraiment une molécule à part qui agit sur les canaux calciques voltage-dépendant, comme vous l'avez dit, Madame, précédemment, et qui a une action extrêmement puissante.

Le problème de ce produit a été sa mise en œuvre et sa mise sur le marché avec quelque chose que j'appellerai d'américano-centré, dans la mesure où tout le monde a suivi ce qui avait été dit par la FDA et le bon vouloir des laboratoires qui l'avaient mis sur le marché qui comptaient effectivement le développer très rapidement sans prendre en compte le nombre important d'effets indésirables qu'il y avait sur les premiers essais cliniques. Les taux d'effets indésirables étaient pas loin de 100 %, avec des effets indésirables graves autour de 30 % sur les trois essais cliniques randomisés qui ont eu lieu. Malgré tout, ce produit a été mis sur le marché. Alors qu'il avait une puissance extrêmement élevée, puisqu'on est à des doses de l'ordre du microgramme, on n'a pas pris de précautions particulières après cette mise sur le marché. Ce qui s'est passé très rapidement, c'est qu'on a vu des effets neuropsychiatriques apparaître de façon très fréquente et ce qui a quasi cassé la molécule sur sa première vie avec les laboratoires qui le commercialisaient, qui étaient Jazz aux États-Unis et Eisai en Europe.

Parallèlement, d'autres ont essayé de se servir différemment de ce médicament. D'une part, en l'introduisant, parce qu'on commençait à avoir cette notion, à des doses beaucoup plus faibles. Ce n'était pas 2,4 microgrammes, comme c'est encore le cas mentionné aujourd'hui,

ce qui est à mon avis une folie, parce qu'on a déjà, pour l'avoir fait, un certain nombre de patients qui ont des effets indésirables à ces doses. C'est à la dose de 0,5 microgramme/jour, ce qui est beaucoup plus raisonnable, et avec des incréments non pas toutes les 48 heures, mais toutes les semaines. Globalement, avec ces traitements, on arrive à contrôler. Je disais tout à l'heure au Professeur Bonnet qu'on a à peu près plus de 500 patients traités par ziconotide, on ne voit plus jamais d'effet indésirable grave, et ça depuis dix ans.

Le problème de ces dix dernières années, c'est qu'il y a pratiquement très peu de données dans la littérature, et c'est le problème de cette demande de reconsidération du laboratoire, parce qu'il prend des données qui sont d'abord anciennes, et que ses données observationnelles, il n'y a pas d'études. La plus intéressante, à mon sens, est celle de Brinzeu sur les blessés médullaires qui a été faite à Lyon, avec des titrations lentes et qui permet de montrer que c'est plus efficace.

Ensuite, ce qu'il faut bien comprendre dans l'analgésie intrathécale, c'est que vous n'avez pas qu'un seul récepteur. Au début de l'histoire de l'intrathécale, on pensait que la morphine intrathécale allait régler tous les problèmes. Non, puisqu'il y a de nombreux récepteurs qui modulent la transmission du signal nociceptif au niveau médullaire. C'est un peu comme dans le SIDA, on a réussi à avoir le traitement en faisant la polythérapie. Pour l'analgésie intrathécale, c'est la même chose. En ciblant plusieurs cibles, on est beaucoup plus efficace. Cela a été prouvé pour le ziconotide. C'est vraiment dommage que le laboratoire n'ait pas été capable de nommer ces études. Il y a notamment une étude qui a été publiée chez l'animal dans *inaudible 0.28.13 audio AM* qui prouve le côté synergique de l'étude, et l'étude d'Alicino en Italie qui prouve aussi l'effet synergique chez l'homme. Il y a d'autres études observationnelles, dont celle que l'on avait faite dans trois centres de lutte contre le cancer en France en 2012 et que l'on avait publiée dans *Pain Physician*, qui montrent aussi qu'on limite largement les effets indésirables.

La dernière chose sur le produit, c'est qu'il est extrêmement concentré dans les ampoules, 100 microgrammes par millilitre, c'est des ampoules d'un millilitre. Une grande partie des erreurs et des surdosages viennent d'un surdosage accidentel lors des préparations, parce que les préparations ne sont pas précises. Pour cela, depuis le départ de notre activité en analgésie intrathécale, nous avons toujours utilisé la pharmacie hospitalière avec une préparation sous hotte à flux laminaire pour être stérile, et ce qui est recommandé maintenant par tout le monde, et depuis 2013, un dosage systématique de toutes les préparations, justement pour le ziconotide. On a publié aussi, dans *Neuromodulation*, le fait que lorsqu'on a fait ces premiers dosages, même avec une préparation pharmaceutique, on observait des surdosages de plus de 200 %, ce qui, quand vous avez une molécule avec une fenêtre thérapeutique étroite, est extrêmement gênant. L'ensemble de ces choses, quand on fait ces précautions, on a des résultats positifs avec notre l'intrathécale.

Reste une dernière chose, c'est sa position vis-à-vis de la morphine. Aujourd'hui, et c'est pour cela qu'on le retrouve en première ligne dans les recommandations, notamment internationales, c'est parce que sur le long terme, il y a peu d'indications pour cela, il y a peu de gens qui le font correctement, surtout, il faut beaucoup de temps pour titrer ces patients.

Si on le fait correctement, par contre, il devient supérieur à la morphine. Cela peut être un objet de la discussion.

C'est un peu le sens de ma conclusion ensuite. Pourquoi il devient supérieur ? Parce que si on contrôle les effets secondaires indésirables neuropsychiques lors de la titration, on ne les observe plus après. On peut même parfois, on l'a vu fréquemment, avoir des effets indésirables mineurs lors de la titration. Si on ralentit la titration, on peut passer au-dessus de cette dose et ne plus observer ces effets indésirables. Par contre, sur le long terme, c'est un produit qui n'a pas de toxicité médullaire, qui n'a pas de tachyphylaxie. À partir du moment où vous avez la dose, vous restez à cette dose, toujours et sans avoir besoin de les augmenter. On n'a pas les risques à long terme de la morphine intrathécale, les effets endocriniens, les syndromes de masse spinale, qui sont des basses 0.31.19 audio AM inflammatoires qui sont dans le canal médullaire et qui peuvent entraîner des compressions médullaires et même des paraplégies. On n'a pas non plus les effets endocriniens, qui sont parfois extrêmement gênants avec la morphine intrathécale. C'était le sens de la modification de l'ASMR sur ma conclusion du dossier.

De plus, dans la commission de 2018, il y avait quelques erreurs, notamment qui étaient normales, puisqu'ils avaient peu d'éléments pour pouvoir juger à ce niveau, puisque le peu de patients qui avaient continué les études, ou le peu d'études qui avaient été menées ne permettaient pas de conclure à ce niveau. La seule chose, c'est qu'il n'y a pas du tout de données sur le risque de méningite. On n'a pas de 30 000 remplissages de pompes, on n'a jamais eu une méningite sur ces patients, le risque est faible et il n'y a rien dans la littérature sur le sujet, donc ça, c'est faux. Le dosage des CPK, au début, s'était marqué dans les précautions à prendre par le laboratoire. Aujourd'hui, même la PACC, la *Polyanalgesic Conference Consensus*, dit bien qu'il faut éventuellement faire le dosage initialement, mais qu'il n'y a pas besoin de le faire à suivre. Nous ne le faisons plus, jamais, on n'a jamais eu un problème d'augmentation de CPK. Je pense que c'était un problème de surdosage.

Pour finir, le PRIALT n'a pas de doses mortelles. Il y a eu des surdosages accidentels massifs avec des effets indésirables. Ces effets indésirables sont toujours régressifs en deux ou à trois jours parce que le PRIALT est métabolisé par des peptidases ubiquitaires. Il n'y a jamais de surdosage à long terme et il n'y a pas de doses mortelles, contrairement à la morphine qui, lors de surdosage, peut entraîner une insuffisance respiratoire aiguë et le décès du patient.

C'est pour cela que j'avais dans ma conclusion, revenir à une ASMR IV paraissait raisonnable. Par contre, c'est la modification par rapport à la morphine intrathécale et dire qu'il ne faut pas l'utiliser après la morphine intrathécale parce que dans les recommandations internationales, aujourd'hui, il n'est pas placé après la morphine intrathécale. Ce qui manque aussi dans l'ASMR pour le laboratoire, ce qui serait innovant, je pense, et dans le sens de ce qu'est l'activité de l'analgésie intrathécale, c'est : seul ou en association. Le laboratoire ne le demande pas, ce qui est bien dommage à mon sens parce que la place de ce produit est largement en association. Notamment chez des patients qui me sont adressés pour des douleurs non-cancéreuses très compliquées, simplement à cause de l'expertise ancienne qu'on a au centre, on s'aperçoit qu'on arrive à les soulager sur le long terme avec du PRIALT. Cela demande des mois pour cela, mais après, par contre, on a des patients qui sont améliorés

pour très longtemps. On n'a pas d'effet d'épuisement qu'on peut avoir avec d'autres techniques comme la neuro-stimulation, par exemple.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Francis.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Vous avez compris que le ziconotide était un produit qui n'était pas facile à utiliser et qui est réservé à des centres experts, notamment des experts comme le docteur Dupoirion qui travaille dans les centres anti-cancéreux et à l'hôpital hospitaliers. Il n'est tout de même pas dénué d'effets secondaires, même si on entend effectivement qu'avec une expertise et une manière d'administrer le produit on arrive à réduire l'incidence de ces effets secondaires.

Voici le petit escargot marin dont est originaire le produit. C'est un produit synthétisé, mais qui vient à partir du venin de ce petit *Conus magus*. Son point d'impact, c'est la corne postérieure de la moelle sur des canaux qui sont dits calciques voltage-dépendant et qui vont bloquer la transmission synaptique qui arrive à partir des nocicepteurs périphériques.

Ce sont les recommandations qui viennent de la PACC dont il a été fait état, je ne reviens pas dessus, sur la dose maximum, etc. Et sur le fait que la recommandation sur la dose initiale était de réduire cette dose, qui était initialement de 2,4 microgrammes par jour. On a compris qu'il ne fallait effectivement pas démarrer avec une dose aussi importante.

Voilà les études princeps qui sont dites « contre placebo », placebo, dans le contexte. Il y a deux types d'indications. Globalement, ce sont des douleurs réfractaires. Ensuite, c'est une douleur réfractaire à différents traitements. Ce n'est pas un traitement de première ligne, ce n'est pas un traitement de deuxième ligne, c'est un traitement pour des patients qui résistent à différentes approches analgésiques. Ces douleurs réfractaires peuvent être d'origine carcinologique et ça correspond probablement beaucoup à ce qui s'est fait en France, notamment, et d'origine non carcinologique. Que sont des douleurs réfractaires non carcinologiques ? C'est un certain nombre de douleurs neuropathiques diverses et variées, et pas mal de douleurs de rachialgie sur ce qu'on appelle les *fail-back syndroms*, c'est-à-dire des patients opérés du rachis qui restent complexes et qui restent douloureux. Mais en France, on a surtout l'expérience de la première catégorie de patients. Les études contre placebo, ce sont probablement des patients qui gardent une analgésie systémique et qui, en plus, vont avoir du ziconotide.

Ce que vous voyez, par exemple, dans ces deux études, publiées en 2004 et 2006, contre placebo, c'est que déjà, les scores d'intensité douloureuse à l'inclusion sont élevés, 90, 75, ce sont des scores très élevés. Ensuite, en fin de titration, on se rend compte qu'on n'atteint pas l'absence de douleur, c'est-à-dire qu'on ne contrôle pas complètement la douleur avec le ziconotide, je ne parle pas du placebo, bien sûr. Mais je dois nuancer ce propos parce que pour ce type de patient, ce qui peut compter, c'est l'amélioration. C'est-à-dire le simple fait d'améliorer la douleur, par exemple de 30 %, pour chiffrer les choses, peut être ressenti comme assez bénéfique. Même si on a 50 sur un score EVA, ça peut paraître un score élevé, mais ça peut être bien ressenti par les patients. En dessous, vous avez le nombre de répondeurs. Là encore, ce n'est pas 100 % de répondeurs, c'est entre un grand tiers et la

moitié, sachant qu'un répondeur, ça se définit par rapport à une diminution de l'intensité douloureuse de plus de 50 %.

L'autre étude, celle de Rauck, publiée en 2006. Ce que j'ai oublié de vous dire, c'est que les deux premières études étaient avec un recul sur quelques jours. Celle-là a un peu plus de recul, sur un mois environ. Ce sont les patients qui sont déjà sous médication intrathécale, qui est substituée avant l'entrée dans l'étude, mais qui ont des douleurs non cancéreuses. Là encore, c'est versus placebo. Il y a des EVA à l'inclusion très élevées, des EVA en fin de titration qui ne sont pas « nulles », c'est-à-dire qui restent élevés, mais une amélioration qui existe, même si elle n'est pas spectaculaire.

Ce qui a pu donner lieu aux recommandations, en dehors de l'expérience clinique qu'on a entendue, de l'utiliser « en première ligne » dans la voie intrathécale du ziconotide par rapport à la morphine, c'est notamment cette étude rétrospective. Elle montre que ce sont des patients qui ont été traités avec le ziconotide en première intention par rapport à la morphine intrathécale, encore une fois. On avait un pourcentage de répondeurs qui était supérieur aux autres, mais c'est une étude rétrospective.

Ici, vous avez le pourcentage de variation de l'intensité de la douleur selon que vous recevez le ziconotide en première ligne ou pas, ça paraît supérieur à ce que les patients peuvent expérimenter quand ils reçoivent la morphine intrathécale d'abord. Je rappelle que cette étude est rétrospective.

À côté de cela, il y a des effets secondaires, on vient d'en parler. Le principal effet secondaire sont des perturbations psychiques. Essentiellement, il faut savoir que ces effets sont fréquents dans les études, au moins. Ils sont fréquents à l'institution du traitement. Ils peuvent conduire, dans les études aussi, je vais vous montrer, à l'arrêt de ce traitement. Peut-être qu'avec l'expérience, on apprend à mieux manipuler le produit. On a compris également qu'on avait réduit les doses initiales et on les avait espacées, ce qui fait une *escalation* comme disent les Anglo-saxons, qui est tout de même sur presque plusieurs semaines. Bien sûr, les situations sont encore une fois des patients qui souffrent depuis des mois, voire des années pour certains. Il n'y a pas de baguette magique qui permette de régler le problème en 24 heures, mais cela prend un certain temps avant d'agir.

Ce que j'ai oublié de vous dire sur celle-là, c'est que ce que l'on pouvait considérer comme les comparateurs, c'est bien sûr la morphine intrathécale. Ce qui a aussi l'AMM par voie intrathécale, c'est le baclofène, mais qui d'ailleurs peut agir comme un antalgique dans le contexte des scléroses en plaques chez les patients qui ont des douleurs, de type crampes douloureuses, etc. Mais là, ce n'est pas le contexte du tout. Le dernier point, c'est les anesthésiques locaux. J'ai mis la bupivacaïne, cela pourrait être un autre anesthésique local. Un certain nombre de patients, notamment cancéreux, reçoivent également en association avec le ziconotide, et avec la morphine en intrathécale, des faibles doses d'anesthésiques locaux, qui ont par ailleurs l'AMM pour l'indication intrathécale, bien sûr, mais dans un autre contexte. Ces anesthésiques locaux ne peuvent néanmoins pas être considérés comme des comparateurs. À ma connaissance, personne n'utilise par exemple la bupivacaïne comme seul

produit intrathécale pour gérer ce type de problèmes, c'est-à-dire les douleurs chroniques réfractaires.

Maintenant, je vous ai mis, non pas une revue de littérature, mais j'ai tout de même regroupé un certain nombre d'études. Il va y avoir deux tableaux : le premier tableau correspond aux douleurs cancéreuses, le deuxième, aux douleurs non cancéreuses. Quelque part, la plupart de la littérature est sur des douleurs non cancéreuses. On va voir ce qu'il faut en penser.

En ce qui concerne les douleurs cancéreuses, vous voyez qu'il y a des études multicentriques, il y a des petites cohortes. Pour l'essentiel, ce sont des petites cohortes, qui ne dépassent pas une centaine de patients. Pour l'inclusion, ce sont des « bons » critères d'inclusion, c'est-à-dire que ce sont des patients qui ont des scores de douleur élevés, qui sont en échec des traitements et pour certains, en échec de traitement de la morphine intrathécale.

Ce que vous pouvez voir, c'est que dans un certain nombre d'études, par exemple ici, dans trois études sur cinq, le ziconotide n'est pas donné seul, mais en association, notamment avec la morphine intrathécale et éventuellement avec d'autres produits, la ropivacaïne et même la clonidine, qui est un α -2 agoniste qui a aussi des effets analgésiques sur la inaudible 0.45.01 audio AM de la moelle.

En ce qui concerne les résultats, l'intérêt de ces études par rapport aux principes, c'est qu'on a un peu plus de recul sur plusieurs mois. Néanmoins, on a aussi une diminution de la douleur entre 30 et 50 %, un peu plus dans l'étude d'Aicino. Il y a aussi beaucoup d'effets secondaires, néanmoins, dans ces études de « vraie vie », ce sont des cohortes, avec plus de la moitié de patients qui ont des effets secondaires. Voilà pour le contexte des études en milieu carcinologique qui correspond à nos pratiques pour l'essentiel.

Le deuxième tableau, ce sont des études qui sont faites sur des douleurs non carcinologiques diverses, notamment beaucoup de rachialgie, ce qui constitue tout de même l'essentiel de la littérature, en sachant que ce n'est pas une pratique très française. Vous avez là encore des études avec peu de patients, une quinzaine, une vingtaine de patients. Il y a quelques études qui approchent la centaine, notamment l'étude de McDowell dont on a parlé, avec 93 patients qui est une étude multicentrique nord-américaine, avec un recul sur 18 mois. C'est l'intérêt de ces travaux. Il y a beaucoup de rachialgie, effectivement. Vous avez aussi des douleurs neuropathiques. Les CRPS, c'est ce qu'on pourrait appeler en langage vernaculaire des algodystrophies. Les posologies ne comptent pas, mais simplement pour vous dire à nouveau qu'il y a pas mal de patients qui ont le ziconotide, non pas seul, mais en association avec d'autres produits. L'étude de McDowell, avec ses 93 patients, vous avez moins de la moitié qui ont le ziconotide seul et plus de la moitié qui ont des opioïdes en intrathécale et de la bupivacaïne.

Les résultats, oui, il y a des patients qui sont « répondeurs », pas tous, là aussi, avec des diminutions des scores d'intensité douloureuse qui ne les amènent pas à zéro. Vous avez des diminutions de scores qui sont pris comme objectif à -30 %. Cela peut paraître pas très ambitieux pour le patient, cela peut même être inaudible 0.47.22 audio AM. Enfin, une étude très longue, celle de Herring, publiée dans *Pain medicine*. C'est une petite cohorte également,

mais une étude longue en bithérapie. C'est noté comme pas d'amélioration à long terme, cela veut dire aussi, stabilité. On peut dire pas d'amélioration, mais comme le verre à moitié plein et à moitié vide, on peut aussi dire qu'il n'y a pas de tachyphylaxie avec ce type de produit, comme on peut parfois l'observer avec la morphine intrathécale.

Pour conclure, je n'ai pas conclu dans mon rapport parce que cela s'ouvrait à la discussion évidemment. C'est sûr que sur le plan méthodologique, on n'est pas dans l'étude randomisée double aveugle, etc. Maintenant, il y a un contexte un peu particulier. Ce sont des recommandations d'utilisation, mais on peut passer.

Ce qu'on peut dire, c'est tout de même que, certes, en matière de douleurs l'effet placebo existe, mais il y a aussi des patients, il y a un avant et un après, qui sont probablement, dans un contexte difficile, tout à fait soulagés par le passage à la voie intrathécale. C'est une chose. De là à conclure que le ziconotide est supérieur à la morphine intrathécale, j'entends, c'est un peu difficile en absence vraiment d'études randomisées en double aveugle et du fait que, dans la vraie vie, comme on dit, beaucoup de patients ont une bithérapie à la fois ziconotide et morphine. Je ne suis pas trop favorable à l'idée d'une ASMR IV, par exemple, pour le ziconotide par rapport à la morphine intrathécale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci à tous les deux. Il y a plein de mains levées, mais je vais vous limiter parce qu'on va déjà dépasser le temps à partir. Je voulais juste résumer, si j'ai bien compris, en disant que la question reste un peu ouverte pour les comparateurs cliniquement pertinents, parce que la morphine n'est pas non plus de manière évidente un comparateur cliniquement pertinent et que le traitement vient souvent en add-on en pratique ; qu'il y a des problèmes assez importants liés au conditionnement, d'après ce que vous avez dit, qui sont même majeurs et source d'erreur ; et que la titration, lorsqu'elle est bien faite, permet tout de même de contrôler pas mal des effets secondaires qui sont malgré tout des points importants avec ce produit. Je passe la parole aux questions.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais rajouter un mot sur le conditionnement. Il y a une spécialité à 25 microgrammes par millilitre, qui a l'AMM, qui n'a jamais été inscrite.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est intéressant, c'est vrai.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En termes de DP, c'est peut-être ce que la Commission peut souhaiter.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Monsieur Dupoiron.

M. DUPOIRON.- J'aurais une dernière remarque, c'est effectivement le fait que, comme vous le dites, je pense que le comparatif vis-à-vis de la morphine intrathécale n'a absolument aucun sens. Il faut savoir que 98 % des patients qui reçoivent de l'intrathécale en cancérologie ont des associations et plus de 80 % pour les non-cancers. Actuellement, la comparaison avec la morphine seule, la dernière conférence de consensus de 2004 le dit bien, c'est-à-dire que c'est le comparateur avec la morphine qui n'est pas pertinent. On est plus dans la polythérapie que dans la monothérapie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mathieu.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Merci beaucoup pour ces rapports. J'avais une question sur la dose. Si j'ai bien suivi ce que vous disiez, c'est que la dose de 2,4 microgrammes, c'est celle qu'on a dans l'essai randomisé pivot, qui correspond à l'AMM, mais vous commencez beaucoup plus bas.

M. DUPOIRON.- Oui, bien sûr. Plus personne ne commence, à part quelques uns, à 2,4 microgrammes. Tout le monde commence maintenant, et c'est admis dans la dernière conférence de consensus, à 0,5 avec des pas d'augmentation de jamais plus d'une semaine.

Une dernière remarque sur ce sujet, sur les essais, parce que ça vient des États-Unis, le fait de faire un essai pour savoir si c'est efficace, je le mets dans mon rapport ça n'a absolument aucun sens et on sait qu'il n'y a aucun essai, ou une façon de le faire qui soit correcte. Pourquoi ? Parce que la distribution des drogues dans le liquide céphalo-rachidien est extrêmement limitée et si on n'est pas au bon niveau, ça ne marche pas. Ce n'est pas qu'il y a des répondeurs et des non-répondeurs, mais c'est surtout que la drogue n'est pas au bon endroit. Les thérapies ciblées doivent être près de la cible.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Juste la suite de ma question, c'est tout de même que l'efficacité dans cet essai, c'était versus placebo. On avait une baisse de 14 % de l'EVA, ce qui correspondait en gros à 0,7 point de différence par rapport au placebo. Ça me semble très en deçà de ce que Francis, tu qualifiais de réponse cliniquement pertinente, et c'était à la dose iatrogène. À une dose cinq fois inférieure a-t-on des données d'efficacité, tout simplement, même versus placebo ?

M. DUPOIRON.- Cette étude, c'est celle de Rauck, et je suis d'accord, les résultats ne sont pas importants. Mais encore une fois, le problème aujourd'hui, c'est qu'on n'arrive plus à faire des études randomisées qu'ils ont pu faire il y a presque 20 ans, ce n'est plus possible. On ne peut pas randomiser, on n'a pas la possibilité de randomiser avec un seul produit chez les patients. C'est pour cela que la suite, c'est une étude que je ne vous présenterai pas aujourd'hui, qui arrivera : c'est le registre français avec plus de 200 patients, mais c'est autre chose. Effectivement, l'étude de Rauck n'est pas significative, et les autres ont mis des doses plus importantes pour avoir des résultats significatifs. 14 %, pour moi, c'est un effet de placebo, ce n'est pas mieux, je suis d'accord avec vous.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Patrick. Une dernière question, après je serai obligé d'arrêter la discussion.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est pour revenir sur la présentation, je ne comprends pas. On a des présentations à 100 microgrammes par millilitre et on injecte 0,5 microgramme, ce sont des sources d'erreur considérables. Ne faut-il pas dans l'avis insister pour avoir des préparations beaucoup moins dosées, même 25, c'est très fortement dosé.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il n'y a pas d'autres spécialités qui ont l'AMM, il y a celles de 100 et celles de 25.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je rejoins Patrick pour qu'on le mette dans l'avis aussi, c'est tout de même une grosse réserve. C'est déjà noté.

M. DUPOIRON.- Ce qui est vrai, vous avez totalement raison, le problème, c'est la stabilité du produit à dose. Les ampoules contiennent de la méthionine, il y a trois ponts de disulfure sur la molécule qui ne sont pas très stables, ils sont stabilisés par une dose de méthionine dans l'ampoule et c'est pour cela qu'il y a 100 microgrammes par millilitre. L'autre chose, c'est qu'effectivement, s'il y a une préparation au lit du patient, c'est extrêmement dangereux et je partage totalement votre opinion. Il est recommandé, même dans la PACC aujourd'hui, de faire des préparations pharmaceutiques, comme on le fait, avec un dosage du mélange ou de la concentration finale pour être sûr qu'on n'est pas surdosé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cela n'altère pas l'effet de la méthionine dans ces cas ?

M. DUPOIRON.- Oui, mais on l'a publié aussi, c'est des études qui viennent de notre pharmacie. On a publié le taux de dégradation dans le temps, et on fait les remplissages en fonction de cela, c'est-à-dire que jamais plus d'un mois entre deux remplissages de pompes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Monsieur Dupoirion, on vous remercie. On va ensuite délibérer et voter.

(Denis Dupoirion quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé on a déjà pas mal de retard. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Francis, je ne comprends pas pourquoi il dit que les essais randomisés ne sont pas possibles. Il a dit que dans 95 %, le cathéter intrathécale était déjà en place avec la morphine. Je ne vois pas quelles seraient les limites à ne pas faire un essai randomisé, c'est la première chose.

La deuxième question est courte, c'est qu'est-ce une douleur réfractaire ? À partir de quand on considère que la morphine n'est plus efficace en sachant qu'elle va agir sur des récepteurs qui sont différents de celui du ziconotide ? Globalement, c'est pour cela que vous mettez les deux. La définition est-elle consensuelle, puisque dans le libellé, on va parler de réfractaire à la morphine ? Est-ce très clair pour tout le monde, ce qu'est la douleur réfractaire ?

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- C'est assez clair. La notion de douleur réfractaire, d'ailleurs, ce qui me pose le moindre problème dans les études, ce sont les critères d'inclusion selon la base de l'intensité de la douleur. On voit bien que ce sont des gens qui ont des douleurs importantes au-dessus de 50 ou au-dessus de 5 selon l'échelle que l'on veut prendre. La deuxième chose, ce sont des patients qui reçoivent une analgésie systémique multimodale, c'est-à-dire pas seulement de la morphine. Ce qui devient confortable souvent sur ce type de patient, c'est le fait que les doses de morphine par voie systémique sont importantes, avec un cortège d'effets secondaires qui rendent la vie quotidienne difficile. C'est ce qui motive le

passage à la voie intrathécale. C'est vrai que les doses administrées sont moins importantes et on a un meilleur contrôle de la douleur parce qu'on agit directement sur la cible. Je parle de la morphine, le ziconotide d'ailleurs, c'est pareil puisque sa cible se trouve sur la corne postérieure.

Sur l'idée du placement du cathéter, juste pour dire, en termes de pharmacocinétique, la morphine, ça circule, c'est-à-dire que ce n'est pas parce qu'on en met par exemple à l'étage lombaire qu'on ne va pas en trouver au niveau encéphalique parce que le liquide céphalo-rachidien a des mouvements. Simplement, les concentrations qu'on aura au niveau encéphalique seront largement inférieures. Mais ce n'est pas un risque de dépression respiratoire ou quoi que ce soit puisque ce sont des gens qui sont déjà souvent sous morphine depuis longtemps.

Donc oui, ça existe, les douleurs réfractaires en pathologie cancéreuse bien sûr, en pathologie rachidienne notamment également, et pour ce qui est d'un certain nombre de neuropathies aussi. Maintenant, je comprends le passage à la voie intrathécale en pathologie cancéreuse, mais on n'a pas beaucoup d'expérience de la voie intrathécale pour les douleurs de type rachialgique, douleurs rachidiennes. Les *failed back syndrome*, on en voit bien sûr, ils sont traités beaucoup par voie systémique. Le « recrutement » aux États-Unis où sont faites la plupart des études est peut-être plus important parce que, disons qu'il y a une attitude un peu plus agressive des thérapeutes, notamment orthopédistes, sur les rachis, avec des douleurs résiduelles qui sont réfractaires. Mais c'est un peu différent parce que le sujet, c'est aussi que quand on donne ce type de produit à un patient qui a une pathologie oncologique, malheureusement, on va être amené à le donner un, plusieurs mois dans le meilleur des cas. En matière de rachialgie, ce qui me laisse un peu dubitatif, c'est qu'en principe, il n'y a pas de menace sur le pronostic vital, donc c'est vraiment du long, long, long terme, a priori.

M. Le Pr COCHAT, Président. Très bien on va s'en tenir là. Je vous propose qu'on passe au vote. Pour mémoire, l'évaluation de 2018, c'était faible, V dans l'indication restreinte. Le laboratoire demande un important, IV.

Une cheffe de projet pour la HAS. Le libellé est important, parce que là le laboratoire demande dans l'indication, et le SMR et l'ASMR qu'on avait donné étaient dans l'indication traitement des douleurs chroniques restreintes, c'est-à-dire réfractaires, y compris après la morphine intrathécale.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT. Si je peux faire un dernier commentaire sur la faiblesse méthodologique, au sens strict, oui, elle est là, bien sûr, et on souhaiterait qu'il y ait des études randomisées. À l'inverse, dans le contexte, c'est vrai qu'il faut entendre l'expérience clinique. Quand des patients ont des douleurs réfractaires, selon la définition, et qu'ils sont soulagés, bien sûr qu'il y a un effet placebo, c'est évident. Maintenant, un effet placebo qui soulage les gens de façon importante, je ne sais pas si cela existe. Quand on tourne autour de 30 %, mais même 30 %, dans ce contexte, de douleurs réfractaires, le placebo a parfois du mal à y aller. Évidemment, c'est juste de l'expérience clinique, mais il faut entendre tout de même l'expérience clinique du Docteur Dupoirion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le laboratoire revendiquait un important, IV. Le bureau ne s'est pas tellement prononcé parce qu'on attendait vraiment l'avis des experts. On restait sur un SMR faible ou modéré, selon les discussions qu'on devait avoir, et on ne s'était pas vraiment prononcé sur l'ASMR. Je vous laisse voter et je passe la main à Stéphanie. L'ISP aussi.

Intervention inaudible

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut garder le même libellé. Non ? Tu n'es pas d'accord. Le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques, y compris la morphine par voie intrathécale.

Intervention inaudible

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, il faudra donner un miroir. On l'avait fait l'autre fois, le miroir, je ne l'ai pas vu ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut le faire cette fois-ci. Il faut donner un miroir.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Juste quand on dit « réfractaires, y compris à la morphine intrathécale », ça suppose qu'on introduit le produit après la morphine intrathécale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est vrai que ça va un peu contre la diapositive qu'on nous a montré où il y avait un bénéfice tout de même qui était prédominant.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Qui n'était pas une étude randomisée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. Qui était rétrospective.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- C'est la petite différence qu'on a tous les deux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Mais qui était méthodologique...

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Ça ne me dérange pas qu'on dise y compris la morphine intrathécale, parce que si on est dans une impasse avec la morphine intrathécale, en tant clinicien on a le droit éventuellement de...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ça veut dire aussi qu'on l'exclut d'un traitement de première ligne. Peut-être que c'est gênant de l'exclure d'une première ligne.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Il ne faut pas l'exclure d'une première ligne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais si on fait ça, ça veut dire qu'on a SMRI en première ligne.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Non.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, « y compris la morphine ». D'accord, oui, on laisse ça. Mais qu'est-ce qui va rester dans le miroir ? Il ne restera pas grand-chose. Je reprends le libellé de l'AMM.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Une analgésie intrarachidienne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est plus souple, on ne précise pas. À la réflexion, je suis d'accord. On reste à l'indication de l'AMM que je n'avais pas relue. La cheffe de projet est d'accord ? Oui, OK. Je vous le redis : Traitement des douleurs intenses chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 22 voix pour pas d'ISP. Concernant le SMR, j'ai 15 voix pour modéré, 6 voix pour faible, une voix pour important. Concernant l'ASMR, 22 voix pour un niveau V.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- Dans l'avis serait-il possible de mentionner les remarques qui ont été faites sur les posologies ? Parce que là, dans l'avis actuel, il est écrit « maximum 2,4 ».

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, je ne peux pas changer le RCP du produit. Par contre, il est bien mentionné dans l'avis ce qui reconnaît maintenant les recommandations internationales, c'est-à-dire une posologie d'instauration entre 0,5 et 1 microgramme par jour. C'est bien précisé dans l'avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien.

Index

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

basses, 7

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