



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 janvier 2007

PABAL 100 µg/ml, solution injectable
Boîte de 5 ampoules de 1 ml : 569 644-5

Laboratoire FERRING SAS FRANCE

carbétocine

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 06 juillet 2006

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

carbétocine

1.2. Originalité

La carbétocine est un analogue synthétique de l'ocytocine humaine à durée d'action plus longue (environ 5 heures au lieu de 1h 30 avec l'ocytocine). Son activité constrictive sur l'utérus débute rapidement, avec des contractions nettes obtenues en deux minutes.

1.3. Indication

Prévention de l'atonie utérine suivant un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie.

1.4. Posologie

Prélever 1 ml de PABAL dosé à 100 microgrammes de carbétocine et administrer la dose par voie intraveineuse uniquement, sous surveillance médicale adaptée, en milieu hospitalier.

La dose unique de carbétocine ne sera administrée qu'après accouchement de l'enfant né par césarienne. La carbétocine sera administrée le plus tôt possible après l'accouchement, de préférence avant l'expulsion du placenta. Aucune dose supplémentaire de carbétocine ne sera administrée.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

H : Hormones systémiques (excepté hormones sexuelles et insulines)

H01 : Hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues

H01B : Hormones du lobe postérieur de l'hypophyse

H01BB : Ocytocine et analogues

03 : Carbétocine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Il n'existe qu'un seul médicament de la même classe pharmaco-thérapeutique : SYNTOCINON 5 UI/1 ml (ocytocine). Cependant, les deux produits ne sont pas strictement comparables.

SYNTOCINON est un ocytocique de synthèse de constitution et de propriétés pharmacologiques identiques à celle de l'ocytocine naturelle alors que la carbétocine a une durée d'action plus prolongée que celle de l'ocytocine naturelle.

Pour rappel, les indications de SYNTOCINON sont :

- Insuffisance des contractions utérines en début ou en cours de travail.
- Chirurgie obstétricale (césarienne, interruption de grossesse....) : obtention d'une bonne rétraction utérine
- Atonie utérine consécutive à une hémorragie de la délivrance.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il existe d'autres médicaments pouvant provoquer des contractions utérines et/ ou augmenter le tonus de base de l'utérus mais n'ayant pas le même libellé d'indication que la carbétocine :

- dérivé de l'ergométrine - METHERGIN (méthylergométrine), indiqué en relais des ocytociques par voie parentérale, dans les hémorragies de la délivrance et du post-partum liées à une atonie utérine,
- prostaglandine - NALADOR (sulprostone), indiqué dans le traitement de l'hémorragie du post-partum par atonie utérine résistant à un traitement de première intention par l'ocytocine.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance d'une dose unique de carbétocine 100 µg après accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie ont été évaluées dans trois études cliniques dont une versus placebo (Barton S.R) et deux versus le traitement de référence : l'ocytocine (Boucher M. et al, 1998 et Dansereau J. et al, 1999).

3.1.1 Etude versus placebo

Barton S.R (Etats-Unis, non publiée)

Etude comparative versus placebo, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'une administration unique de 100 µg de carbétocine sur les contractions utérines après un accouchement par césarienne chez 119 femmes.

Le critère principal d'évaluation a été le recours à un complément ocytocique en cas de contractions utérines insuffisantes ou de saignements excessifs après l'accouchement.

Résultats

La carbétocine a été supérieure au placebo sur le critère principal : 13% des patientes traitées par carbétocine versus 72 % des patientes sous placebo ont eu recours à une dose additionnelle d'ocytocique, $p < 0,001$.

3.1.2 Etudes versus ocytocine

Boucher M. et al (Canada, 1998)¹

Etude comparative versus ocytocine, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la carbétocine sur les pertes sanguines et le maintien des contractions utérines au cours d'un accouchement par césarienne chez 57 patientes.

Les patientes ont reçu, après l'accouchement et avant l'expulsion du placenta, soit la carbétocine en une seule injection de 100 µg en bolus IV (n=29), soit l'ocytocine à la dose de 2,5 U.I. en bolus IV suivi de 30 U.I. en perfusion de 16 heures (n=28).

¹ Boucher M. et al : Double-blind, Randomized Comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing caesarean section. J. Perinatol 1998; 18:202-7.

Critères d'évaluation :

Aucun critère principal n'a été défini dans cette étude, les critères d'évaluation ont été multiples :

- perte de sang pendant l'intervention,
- tonus utérin
- type et abondance des lochies
- incidence du recours à un complément en ocytocique
- position du fond utérin

Résultats

➤ Caractéristiques des patientes :

Les caractéristiques des patientes étaient similaires dans les deux groupes : âge $30,5 \pm 4,6$ ans, poids : $73,9 \pm 12,9$ kg, antécédent de grossesse : $2,5 \pm 1,1$, antécédent de césarienne : $1 \pm 0,7$.

➤ Perte de sang pendant l'intervention :

La perte sanguine moyenne après la dose unique de 100 µg de carbétocine ne diffère pas statistiquement de celle observée après 16 heures de perfusion d'ocytocine.

Paramètres	Carbétocine (29)	Ocytocine (28)	différence
Pertes sanguines moyennes	149 +/- 74 ml	190 +/-118 ml	NS
Proportion de femmes ayant des pertes sanguines ≤ 200 ml	79%	53%	p<0,05

Une analyse en sous-groupe (purement exploratoire car non prévue a priori) a montré que la proportion de femmes ayant eu des pertes de sang ≤ 200 ml était significativement plus importante dans le groupe carbétocine que dans le groupe ocytocine.

➤ Tonus utérin, type et abondance des lochies

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

➤ Incidence du recours à un complément en ocytocique

Aucune patiente du groupe carbétocine n'a eu recours à une dose additionnelle d'ocytocique pendant les 16 heures de l'étude pour atonie utérine ou saignement excessif alors que 3 patientes du groupe ocytocine (11%) y ont eu recours.

Conclusion :

Dans cette étude, il n'a été mis en évidence aucune différence statistiquement significative entre une injection unique IV de carbétocine et un bolus IV de 2,5 U.I. suivi de 30 U.I. en perfusion de 16 heures d'ocytocine sur le maintien des contractions utérines et sur la perte de sang au cours d'un accouchement par césarienne.

Dansereau J. et al (Canada, 1999)²

Etude comparative versus ocytocine, randomisée, double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la carbétocine chez 694 femmes programmées pour un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie.

Les patientes ont reçu, après l'accouchement et avant l'expulsion du placenta, soit la carbétocine administrée en une injection unique de 100 µg en bolus IV soit l'ocytocine administrée en bolus IV de 5 U.I. suivi de 20 U.I. en perfusion de 8 heures.

Le critère principal d'efficacité a été la proportion de patientes nécessitant des doses additionnelles d'ocytocique pour l'obtention et le maintien de contractions utérines adéquates.

Résultats

Caractéristiques des patientes :

Paramètres	Carbétocine (n = 317)	Ocytocine n =318)
Age (années)	31±5	31±5
Poids (kg)	79±21	81±19
Taille (cm)	159±8	160±9
Nombre de grossesses	2,7±1,3	2,8±1,2
Antécédent de césariennes	1±0,8	1±0,8
Antécédent d'hémorragies du post-partum n,(%)	2 (0,6)	5 (1,5)
Diabète gestationnel n,(%)	11 (3,3)	28 (8,5)

Analyse séquentielle per protocole (n=635)

La proportion de patientes ayant eu recours à des doses additionnelles d'ocytocique a été de 4.7% (15/317) dans le groupe carbétocine vs 10,1% (32/318) dans le groupe ocytocine, p = 0,031.

Analyse post hoc :

Dans la population de patientes randomisées (population ITT), aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le groupe carbétocine et le groupe ocytocine. La proportion de patientes ayant nécessité des doses additionnelles d'ocytocique a été de 10.1% dans le groupe ocytocine vs 6.3% dans le groupe carbétocine, OR =1.71 (IC 95% : 0.99-2.99).

Les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter. En effet, d'une part le critère principal a été analysé sur la population per protocole (ce qui est contraire aux pratiques habituelles) à l'aide d'une analyse séquentielle, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats portant sur les autres populations ; d'autre part, les résultats sont négatifs pour la population des patientes randomisées (n=694). Il en résulte que cette étude ne permet pas de conclure à la supériorité de la carbétocine par rapport à l'ocytocine.

Remarque sur les deux études versus ocytocine :

² Dansereau J. et al : Double –blind comparison of carbetocin versus oxytocin in preventing uterine atony post caesarean. Int. J. Gyn. Obs. 1999, 46 (suppl 2) : 77

Il convient de signaler que si les doses d'ocytocine utilisées dans ces deux études sont conformes aux recommandations canadiennes, elles sont nettement supérieures à celles préconisées en France (5 à 10 UI par voie IV lente).

3.2. Tolérance

Etude versus placebo :

Aucun effet indésirable grave ou inattendu n'a été observé.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : nausées (61% sous carbétocine, vs 57% sous placebo), hypotension (45% sous carbétocine vs 38% sous placebo), vomissements (41% sous carbétocine vs 36% sous placebo).

Etude Boucher et al

Aucun effet indésirable grave ou inattendu n'a été rapporté.

Il n'a pas été observé de différence significative en termes d'effets indésirables entre le groupe carbétocine et le groupe ocytocine.

Etude Dansereau et al

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de sévérité et d'incidence entre les effets indésirables des deux groupes. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : douleurs abdominales, nausées, bouffées de chaleur, céphalées et vomissements.

Quatre effets indésirables graves ont été rapportés (deux dans chaque groupe).

- dans le groupe carbétocine, une patiente a eu une douleur intense dans le thorax et une autre un épisode transitoire de confusion ;
- dans le groupe ocytocine, un décès néonatal par anomalies congénitales incompatibles avec la vie et un arrêt cardiaque récupéré chez un autre enfant.

Par ailleurs, deux patientes de chaque groupe ont eu une hémorragie du post-partum (perte de sang < 500 ml) et ont été exclues de l'essai :

- dans le groupe carbétocine (hystérectomie d'hémostase après échec de prostaglandine F2 alpha sur utérus tricatriciel et administration de prostaglandine F2 alpha avec succès)
- deux patientes du groupe ocytocine ont récupéré sous perfusion d'ocytocine.

3.3. Conclusion

Trois études cliniques réalisées sur un effectif global de 872 patientes ont évalué l'efficacité et la tolérance de la carbétocine dans la prévention de l'atonie utérine suivant un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie.

La carbétocine administrée en bolus par voie intraveineuse de 100 µg s'est montrée supérieure au placebo sur la proportion de patientes ayant recours à un complément ocytotique en cas de contractions utérines insuffisantes ou de saignements excessifs après l'accouchement (critère principal). La proportion de patientes ayant nécessité des doses additionnelles d'ocytocine a été réduite dans le groupe carbétocine (13%) par rapport au groupe placebo (72%).

Dans deux études ayant comparé la carbétocine à l'ocytocine, aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes d'efficacité entre une injection unique de carbétocine de 100 µg et l'ocytocine administrée soit en bolus IV de 2,5 UI, suivi d'une perfusion de 30 UI pendant 16 heures ou en bolus IV de 5 UI suivi d'une perfusion de 20 UI pendant 8 heures.

Aucune analyse de fiabilité indiscutable n'a apporté la preuve d'une meilleure efficacité de la carbétocine par rapport au traitement de référence, l'ocytocine.

Par conséquent, l'intérêt potentiel de la carbétocine est de permettre une simplification du schéma d'administration par rapport au traitement par l'ocytocine. En

effet, elle permet d'obtenir une contractilité utérine de bonne qualité après une injection unique IV.

Le profil de tolérance de la carbétocine a été comparable dans les études à celui de l'ocytocine. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : nausées, douleurs abdominales, sensation de chaleur, céphalées, tremblements, prurit, hypotension.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

4.1. Service médical rendu

L'atonie utérine reste la principale cause des hémorragies du post-partum. L'hémorragie du post-partum se définit par une perte de sang de plus de 500 ml dans les 24 heures après un accouchement par voie basse et 1000 ml après une césarienne. Elle met en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

Intérêt de santé publique

Les hémorragies du post-partum, en cas d'accouchement programmé par césarienne, constituent un fardeau de santé publique faible.

Bien que leur gravité individuelle soit possible, elles ne constituent pas un problème de santé publique prioritaire. De plus, la disponibilité de traitements déjà efficaces ne peut faire considérer l'amélioration de la prévention des hémorragies du post-partum comme un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles et compte tenu des traitements existants, il n'est pas attendu de cette spécialité un impact en termes de morbidité et de qualité de vie.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PABAL.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'indication : prévention de l'atonie utérine suivant un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie, aucune différence pertinente n'a été mise en évidence en termes d'efficacité entre PABAL et SYNTOCINON sur le critère « proportion de patientes ayant recours à un complément ocytocique en cas de contractions utérines insuffisantes ou de saignements excessifs après l'accouchement ».

Par ailleurs, les profils de tolérance de ces deux spécialités semblent comparables.

La commission de la transparence considère donc que PABAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SYNTOCINON.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique³

La stratégie de prévention de l'hémorragie du post-partum s'appuie sur les recommandations du collège National des gynécologues-obstétriciens Français :

« Prévention clinique et pharmacologique de l'HPP au moment de l'accouchement

Il est recommandé de réaliser systématiquement :

— une surveillance régulière en salle de naissance pendant les deux heures qui suivent un accouchement (accord professionnel). Cette surveillance porte sur

³ Collège National des gynécologues-obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique 2004.

l'importance des pertes sanguines, la qualité du globe utérin, la fréquence cardiaque et la mesure de la pression artérielle. Ces données seront consignées dans le dossier de la patiente (accord professionnel) ;

— une prise en charge active de la délivrance qui doit comporter au minimum des gestes cliniques : au moment du décollement placentaire, traction contrôlée du cordon associée à une contrepression suspubienne à l'aide de la main abdominale. De plus, un massage de l'utérus sera effectué après l'expulsion du placenta si l'utérus est hypotonique (grade A) ;

— un examen du placenta afin de vérifier s'il est complet. La rétention de cotylédons ou de membranes indique une révision utérine (accord professionnel) ;

— une injection prophylactique d'ocytocine (grade B) ; cette administration peut être faite soit au moment du dégagement de l'épaule antérieure de l'enfant (délivrance dirigée) soit après l'expulsion du placenta (grade B). Elle consiste en l'injection par voie intraveineuse directe lente (ou intramusculaire) de 5 à 10 UI d'ocytocine ;

— une délivrance artificielle lorsque le placenta n'est pas expulsé dans un délai de 30 minutes (grade C).

La précocité du diagnostic est un élément essentiel du pronostic de toute HPP. La quantification peut être facilitée par la mise en place d'un sac de recueil placé sous la patiente dès la fin de l'expulsion foetale (grade C). Son efficacité à réduire le risque ou la gravité des HPP reste cependant à établir.

Dans cas de césarienne, les pertes sanguines sont plus importantes que lors d'un accouchement par voie basse et leur estimation est particulièrement difficile. Il est recommandé de réaliser une délivrance dirigée plutôt qu' une délivrance manuelle immédiate (grade B).

Le misoprostol n'est pas recommandé en prophylaxie de l'HPP : il est moins efficace que l'ocytocine dans cette indication et ses effets indésirables sont plus nombreux (grade A). »

Place de PABAL dans la stratégie thérapeutique :

La carbétocine est une ocytocine de synthèse de durée d'action plus longue (5h) que celle de l'ocytocine naturelle (1h30). Son intérêt potentiel est de permettre le maintien des contractions utérines et la prévention des saignements excessifs après une injection unique, alors que le traitement par l'ocytocine impose des injections répétées ou des perfusions de plusieurs heures.

Selon le RCP, la carbétocine doit être administrée en dose unique uniquement après accouchement de l'enfant né par césarienne. Elle doit être administrée le plus tôt possible après l'accouchement, de préférence avant l'expulsion du placenta. En cas de persistance de l'hypotonie ou de l'atonie utérine et de saignements excessifs associés, l'association d'ocytocine et/ou d'ergométrie doit être envisagée. Il n'existe pas de données sur l'administration de doses supplémentaires de carbétocine ni sur l'utilisation de la carbétocine en cas d'atonie utérine persistante après injection d'ocytocine.

L'efficacité de la carbétocine n'a pas été évaluée après un accouchement par voie basse.

4.4. Population cible

Selon l'INSEE (« Bilan démographique 2005 »), environ 807 000 naissances ont lieu en France chaque année.

On estime à 20 % le nombre de césariennes, soit environ 162 000 par an.

Parmi celles-ci, seules 3 à 4 % sont réalisées sous anesthésie générale, donc un total de 157 000

Etant donné, qu'il n'existe pas de facteurs de risques identifiés permettant de sélectionner avec une sensibilité et une spécificité suffisantes, les patientes devant faire l'objet de mesures préventives, la population cible de PABAL est très proche de 157 000.

Cependant, sachant que l'utilisation de PABAL est limitée aux césariennes sous anesthésie par péridurale ou rachianesthésie, cette population cible est certainement sur-estimée.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'A.M.M.