



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

03 octobre 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 06/02/2009).

PROTAMINE CHOAY 1000 U.A.H./ml, solution injectable
B/1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 310 117-3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

protamine (sulfate)

Code ATC : V03AB14 (antidote)

Liste I

Date de l'AMM (procédure nationale) : 3 février 1998
Rectificatif d'AMM du 28 février 2012.

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

Caractéristiques du médicament

Indication thérapeutique

« Neutralisation instantanée de l'action anticoagulante de l'héparine ».

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer sur les panels de prescription dont nous disposons.

Actualisation des données cliniques

➤ Efficacité

L'efficacité de la protamine pour neutralisation l'action anticoagulante de l'héparine est bien établie.

Le laboratoire n'a présenté aucune nouvelle étude clinique avec PROTAMINE CHOAY. Cependant, il a fourni 2 publications de protocoles expérimentaux visant à évaluer l'intérêt d'ajouter systématiquement la protamine aux patients recevant comme anticoagulant l'héparine pour réduire le risque de complication hémorragique au décours d'une angioplastie coronaire :

- une méta-analyse¹ qui suggère² que les patients recevant la protamine ont un risque hémorragique réduit par rapport à ceux n'en recevant pas. Des études randomisées sont nécessaires pour valider cette stratégie.
- une étude³ comparant bivalirudine versus association HNF + protamine chez des patients devant subir une angioplastie coronaire programmée et prétraités par clopidogrel et aspirine. Selon cette étude, le risque hémorragique n'est pas réduit par rapport au traitement anticoagulant à base de bivalirudine.

Au total, ces études ne permettent pas de valider le bien fondé de l'adjonction systématique de protamine à l'héparine au décours d'une angioplastie coronaire.

➤ Données de tolérance

Le laboratoire a présenté une étude⁴ évaluant l'incidence d'effets indésirables potentiels relatifs à l'utilisation de la protamine chez les patients (N= 242) subissant une ablation par cathéter pour fibrillation atriale. Cette étude a révélé des manifestations de type hypotensions sévères (1,2 %).

Aucune modification de RCP pour des raisons de tolérance n'est intervenue depuis la dernière réinscription en mai 2007. Un rectificatif d'AMM est intervenu le 28 février 2012 et concerne les rubriques :

- Grossesse et allaitement : « L'expérience de la protamine est limitée en cas de grossesse et allaitement »
- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules : « La protamine semble avoir une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules »
- Conditions de prescription et délivrance : « Liste I »

¹ Giuseppe De Luca et al. Safety and benefits of protamine administration to revert anticoagulation soon after coronary angioplasty. A meta-analysis. J Thromb Thrombolysis 2010; 30:452–458.

² La méta-analyse repose essentiellement sur des études non randomisées. Par ailleurs, la pratique a évolué depuis la réalisation des études incluses : utilisation systématique de l'association aspirine + clopidogrel, ajout chez certains patients d'un anti-GP IIb/IIIa, abord par voie radiale privilégiée par rapport à l'abord par voie fémorale.

³ Guido Parodi et al. Comparison of Bivalirudin and Unfractionated Heparin Plus Protamine in Patients With Coronary Heart Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. The American Journal of Cardiology. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.001

⁴ Karuna Chilukuri et al. Incidence and outcomes of protamine reactions in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2009; 25:175–181

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSUR couvrant la période du 1 février 2007 au 31 janvier 2010) ne modifient pas le profil de tolérance connu de la spécialité PROTAMINE CHOAY.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont été également prises en compte.

Au total, les données disponibles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence (avis du 10 octobre 2007).

Réévaluation du Service Médical Rendu

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%