



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. CADDERA – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne n'a à quitter la salle.

M. LE PRÉSIDENT.- Le rapporteur est Patrick Niaudet. [REDACTED] est en place.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour CADDERA, c'est l'examen de la demande d'inscription de cette spécialité sur la liste agréée aux collectivités. CADDERA est utilisé comme supplémentation calcique dans le cadre de trois indications : l'épuration extra-rénale continue, la dialyse prolongée à efficacité réduite, et dans le cadre d'échange plasmatique thérapeutique, à chaque fois quand ces techniques utilisent une anticoagulation au citrate.

Cette spécialité à base de chlorure de calcium dihydraté a obtenu son AMM dans la base d'un usage médical bien établi. C'est une solution pour une perfusion qui est dans une poche de solution prête à l'emploi tandis que les autres présentations de supplémentation calcique pour perfusion se présentent sous forme d'ampoules de 10 ml.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau IV en se basant sur des caractéristiques d'efficacité et de tolérance comparées aux autres solutions de substitution calcique, une indication entrant davantage dans le cadre d'une thérapie prophylactique pour empêcher la survenue d'une hypocalcémie et des caractéristiques de conditionnement différentes des autres substitutions calciques, puisque c'est une solution prête à l'emploi.

Au niveau des données, il y avait une vingtaine d'études bibliographiques donc non détaillées dans le document préparatoire, étant donné que l'objectif était en général d'établir des protocoles thérapeutiques de circulation extracorporelle en validant différents paramètres comme le débit sanguin, le débit de perfusion de citrate et de calcium et la fréquence des mesures de calcémie. Il n'y avait pas d'étude comparative randomisée comparant l'efficacité des solutions de calcium entre elles dans un contexte d'anticoagulation au citrate. Les données ne permettent pas de différencier les différentes solutions de calcium entre elles.

Je laisse M. Niaudet présenter son rapport.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le Dr NIAUDET.- Juste pour rappeler que la grande majorité des techniques d'épuration extra-rénale concernent les patients en insuffisance rénale chronique qui sont traités par des séances d'hémodialyse trois fois par semaine jusqu'à la transplantation rénale et que l'anticoagulation du circuit extracorporel chez ces patients est indispensable pour éviter la formation de caillots qui vont diminuer l'efficacité de la dialyse et éventuellement être la source de pertes sanguines importantes.

Chez ces patients, la plupart du temps, on utilise comme anticoagulation de l'héparine ou des héparines de bas poids moléculaire et donc on n'a pas besoin de citrate.

En revanche, chez les patients traités pour épuration extrarénale dans le cadre de réanimations, des insuffisances rénales aiguës, le plus souvent, ce sont des patients fragiles chez lesquels très fréquemment l'anticoagulation est contre-indiquée. Dans ces cas-là, nous avons recours à une anticoagulation régionale du circuit extracorporel par le citrate.

Le citrate, qui est administré en amont du filtre, va entraîner une baisse de la calcémie. Or le calcium ionisé est indispensable à la cascade de coagulation, à l'activation des plaquettes. En l'absence de calcium ionisé au niveau du circuit extracorporel, nous évitons les phénomènes de coagulation.

Pour avoir une anticoagulation efficace, nous ajoutons 4 à 5 mmol de citrate par litre de sang qui permet de diminuer le calcium ionisé à moins de 0,3 mmol/l. Vous imaginez bien qu'il est indispensable d'administrer du calcium sur la voie de retour pour éviter les hypocalcémies. Donc, on utilise pour ceci des solutions de calcium, la plupart du temps de chlorure de calcium, pour maintenir au niveau, chez le patient, une calcémie ionisée dans des concentrations physiologiques d'au moins 1,1 mmol/l.

On peut utiliser le gluconate de calcium, en théorie, mais les simulations de compensation ont été réalisées avec le chlorure de calcium qui est plus concentré que le gluconate. Si on utilise le gluconate de calcium, il faut modifier les protocoles qui sont le plus souvent intégrés dans le logiciel des générateurs, que ce soit Fresenius, Baxter ou Braun, en France.

Dans le cadre des machines PrismaFlex, qui sont très fréquemment utilisées en réanimation, le calcium est injecté soit par une seringue électrique ou dilué dans une solution de chlorure de sodium à 500 ml auquel on ajoute le chlorure de calcium.

Ce système de PrismaFlex de Baxter est utilisé par les patients en réanimation pour des hémofiltrations veino-veineuses continues, hémodialyses veino-veineuses continues, hémofiltration veino-veineuse continue, hémofiltration veino-veineuse ou ultrafiltration continue lente.

Actuellement, le protocole proposé par Fresenius impose la préparation d'une solution de chlorure de sodium, des flacons de 500 ml auxquels on ajoute 14 ampoules de chlorure de calcium 10 ml. La proposition qui est faite par Fresenius d'une solution déjà prête à l'emploi va offrir plusieurs avantages : d'une part une plus grande simplicité et un gain de temps pour les infirmières qui n'ont pas besoin de préparer les solutions, ce qui doit être fait environ toutes les 12 heures aux posologies de dialyse habituelles ; surtout en termes de sécurité : absence d'erreur de préparation liée à une erreur du nombre d'ampoules de chlorure de calcium, du type de calcium utilisé (gluconate ou chlorure) ou éventuellement une erreur d'ampoule, ce qui peut se produire ; enfin, éviter un risque de contamination bactériologique des poches qui est important avec des manipulations multiples liées aux injections de calcium dans les poches.

Concernant les échanges plasmatiques, l'anticoagulation au citrate est le plus souvent utilisée pour les échanges plasmatiques réalisés par centrifugation. Par contre, quand c'est des échanges plasmatiques par filtration, nous pouvons utiliser l'héparine s'il n'y a pas de contre-indication.

Donc, la seule chose qui sera importante à signaler, c'est que la proposition de Fresenius d'avoir une proposition de chlorure de calcium à la concentration 100 mmol/l implique de reprogrammer la plupart des machines qui sont généralement programmées pour une concentration de 91 mmol/l.

Au vu de ces éléments, je pense justifié que CADDERA soit proposé au remboursement. Il reste à évaluer l'ASMR. IV ou V, c'est à discuter.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. En termes de facilité d'emploi, c'est quelque chose de majeur. C'est important. Tu le dis. Nous nous étions posé la question de la dialyse à domicile en bureau.

M. le P^r NIAUDET.- La plupart des dialyses à domicile, ce sont des dialyses péritonéales. Il y a des patients en hémodialyse à domicile. Il est hors de question de faire des anticoagulations régionales au citrate, puisqu'il est indispensable au cours de la dialyse de vérifier le taux de calcémie ionisée chez les patients. Cela sort complètement du champ.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas un problème, ce n'est pas le sujet. D'accord.

M. le D^r DARMIAN.- Merci pour le rapport. Je souscris tout à fait à tout ce qui est dedans. Pour la partie réanimation, le problème du citrate, c'est souvent la gestion du calcium avec de nombreux dosages de calcémie, de gaz du sang réguliers, répétés. J'ai plus l'expérience du système PrismaFlex, car c'est ce qui est le plus développé en réanimation, mais de plus en plus, de réanimation basculent vers le système Fresenius, car il semblerait plus stable, mieux toléré et surtout, pour le contrôle du calcium plus adapté.

Je suis d'accord avec le rapport. Il paraît intéressant et important que CADDERA soit disponible pour les services pour pouvoir développer ces systèmes. Le problème au niveau de l'ASMR, c'est que cela reste une dilution de calcium et d'eau salée. Il me paraît difficile de donner plus qu'un ASMR V, surtout qu'il n'y a pas d'étude comparative. Il y a des avantages clairs en termes de gain de sécurité, c'est sûr, de simplicité, c'est sûr. Le moins de manipulations, c'est toujours bien pour ce genre de produit.

M. le P^r NIAUDET.- Nous pouvons dire que c'est une amélioration par rapport à ce qui existe.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans la doctrine, quand il y a une commodité d'usage, ce n'est pas valorisé pour l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est la présentation qui n'est pas valorisée. Commodité d'usage, cela se discute parfois, mais ce n'est pas classique.

M. Le P^r MERCIER.- Tu dis que cette concentration à 100 non plus 91 mmol doit reprogrammer les machines utilisées en réanimation telle que la Prisma de Baxter.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas un problème. Il suffit que les personnes qui utilisent sachent le faire. Il faut juste signaler que cela doit attirer l'attention des réanimateurs qui vont utiliser la solution.

M. le D^r DARMIAN.- Sur le système PrismaFlex, ce qui fait le plus généralement, ce n'est pas d'utiliser des poches préparées mais des pousse-seringues de calcium pur dont le débit est asservi au débit réglé sur les machines. On règle une compensation en pourcentage de 90 %, 100 ou 120 % par rapport aux calcémies dosées. Le problème ne se posera pas tellement avec le système Baxter mais avec le système Fresenius qui commence à se développer et qui est vraiment de la dialyse, puisque Baxter, c'est plus de l'hémofiltration. Avec la dialyse, des machines sont préprogrammées à 91, mais avec le contact avec le commercial et l'ingénieur, ce n'est pas un problème, car les machines sont réglées régulièrement. Cela ne me semble pas être une limite mais un point important à signaler. Quand on va passer à cette poche, il faudra bien régler la machine.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre intervention, nous pouvons passer à l'avis.

Le SMR demandé est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 19 voix

SMR modéré : 2 voix

Nous passons à l'ASMR. Celui revendiqué est IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 3 voix

ASMR V : 18 voix

On vient de me signaler que le laboratoire demandait un ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, notamment par l'impact sur l'organisation des soins.

M. Le P^r THIERRY.- Le comparateur dans une perspective de valorisation d'ASMR V, ce n'est pas une ampoule de chlorure de calcium mais 14 ampoules de chlorure de calcium.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous soulignerons dans tous les cas l'importance de cette mise à disposition qui facilite l'administration.

M. le D^r VANIER.- Puisqu'il y a l'air d'avoir un débat sur l'ASMR, je vais justifier mon V. Pour moi, je vois difficilement comment placer ici un ASMR IV. Quand on regarde la doctrine, l'ASMR est sur un bénéfice clinique pour le patient. Ici, il faudrait des résultats qui montrent soit que cela améliore la sécurité, soit que cela améliore les infections. Il n'y a pas de résultats montrant que pour le patient, c'est mieux.

M. le P^r NIAUDET.- Cela améliore la sécurité.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous nous sommes expliqués et nous avons voté. On ne va pas expliquer son vote.

Nous passons à l'ISP. Il se discute compte tenu de la facilité d'emploi, dans le cadre d'un parcours de soins... Évidemment en termes de morbi-mortalité, il n'y a rien à dire.

M. Le P^r MERCIER.- À combien estime-t-on le nombre d'hémodialyses ou d'hémofiltrations continues en réanimation ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est dans la population cible : 19 000 patients identifiés sur l'année 2018.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est 19 000 patients pris en charge ou 19 000 séances ?

[REDACTED], pour la HAS.- C'est le nombre de patients.

M. Le P^r MERCIER.- Cela veut dire qu'il y a quand même un impact sur un nombre non négligeable de patients.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et d'infirmières.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons donc voter. Nous devons prendre en considération le parcours de santé et les facilités d'utilisation pour le soin apporté au patient. C'est évident.

Qui est pour un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Pour un ISP : 9 voix

Contre un ISP : 12 voix.

M. LE PRÉSIDENT.- Donc il n'y a pas d'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous êtes d'accord quand même pour souligner l'importance dans vos recommandations et dans la place de la stratégie.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, et l'intérêt reconnu que représente cette nouvelle présentation.

