



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 mai 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. PABAL 100 µg/ml – Extension d'indication

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Dominique arrive. Souhaitez-vous que [REDACTED] présente les indications ?

[REDACTED], **pour la HAS.-** C'est une demande d'inscription sur la liste des collectivités...

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour Pabal, M. Daubert ne peut pas assister au débat ni voter.

[REDACTED], **pour la HAS.-** C'est une demande d'inscription sur la liste agréée aux collectivités d'une extension d'indication de Pabal, la carbétocine, dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine. Nous sommes spécifiquement dans le contexte d'un accouchement par voie vaginale. En 2007, la Commission avait déjà rendu un avis pour accouchement par césarienne et avait octroyé un SMR important et une ASMR de niveau V par rapport à Syntocinon, l'oxytocine.

Le laboratoire a fourni deux études cliniques et une méta-analyse en réseau à l'appui de sa demande. La première étude clinique est de phase III, randomisée en double aveugle, multicentrique de non-infériorité, incluant près de 30 000 femmes dans six pays dans le monde, sans facteur de risque hémorragique connu. L'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité de la carbétocine sur l'oxytocine, sur deux co-critères de jugement principaux : les femmes ayant une hémorragie de plus de 500 ml ou ayant recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire. Pour ce premier co-critère, la non-infériorité a été démontrée. Le deuxième co-critère, c'était les femmes ayant eu une hémorragie de plus de 1 000 ml ou pour lesquelles nous avons eu besoin de faire un recours à un traitement utéro-tonique. La non-infériorité n'a pas été démontrée, avec un risque relatif de 1,04 et une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 1,25, alors que le seuil établi était de 1,23.

Nous avons une deuxième étude de phase III, randomisée en double aveugle, monocentrique et de non-infériorité, réalisée chez 160 femmes avec un haut risque d'hémorragie du post-partum. Ce n'est pas tout à fait l'indication de notre AMM, c'est plus restreint. Le critère de jugement principal était le besoin d'un traitement utéro-tonique supplémentaire. Nous avons les résultats sur l'odds ratio sans connaître le seuil de non-infériorité attendu. L'odds ratio était de 0,91 avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 0,38 et 2,18.

Enfin, la méta-analyse en réseau Cochrane, incluant 196 études dans 53 pays avec plus de 130 000 femmes au total. Nous avons 33 études sur la carbétocine. Les résultats sur la prévention de l'hémorragie du post-partum, pour les cas d'hémorragie de plus de 500 ml, nous retrouvons la carbétocine dans les trois agents utéro-toniques les plus efficaces, avec l'ergométrine associée à l'oxytocine ou le misoprostol associé à l'oxytocine. Les résultats de la carbétocine par rapport à l'oxytocine ont suggéré un risque relatif de 0,72. Dans la prévention de l'hémorragie du post-partum de plus de 1 000 ml, les résultats de la carbétocine par rapport à l'oxytocine seule ont suggéré un risque relatif de 0,82.

Sur la tolérance, rien de particulier. Des effets indésirables attendus que sont douleurs thoraciques, vomissements, douleurs abdominales.

Dans l'étude qui a inclus près de 30 000 femmes, nous avons eu quatre cas de décès dans le groupe carbétocine et deux cas dans le groupe oxytocine. Voilà pour les données cliniques.

Je ne sais pas si Dominique Luton nous a rejoints et s'il veut présenter son rapport.

M. Le P^r LUTON. - Je vous ai rejoints. Je peux présenter mon rapport, sans dire plus ou mieux que

L'oxytocine, cela restait le gold standard dans la prévention du traitement des hémorragies de la délivrance. La carbétocine a déjà été évaluée pour les accouchements par césarienne par la Commission de la Transparence. Le SMR était important, sans amélioration du service médical rendu, dans l'indication prévention de l'hémorragie du post-partum.

Le laboratoire revendique dans l'indication prévention de l'hémorragie du post-partum après accouchement par voie basse un SMR important, mais une ASMR IV. La carbétocine n'est pas une molécule nouvelle. Nous la connaissons depuis au moins l'an 2000. Il y avait eu des études, en particulier dans la prévention de l'hémorragie dans la délivrance par césarienne ou voie basse, montrant des effets au moins aussi efficaces que l'oxytocine.

En 98, nous avons déjà démontré la non-infériorité de la carbétocine dans l'indication per-césarienne. Cela a été retrouvé dans une revue du British Journal en 2010, sur une étude randomisée en double aveugle. Il y avait environ 200 patientes dans chaque bras.

Le laboratoire s'appuie sur quatre études principales. Il y a une étude de phase I, montrant qu'en termes de bioéquivalence, il n'y a pas de différence entre l'IV et l'IM pour la carbétocine. Cela veut dire que ce que nous savons de la biodisponibilité de la carbétocine, quelle que soit la voie d'injection, est équivalente.

La deuxième étude, c'était de comparer l'efficacité de carbétocine 100 par voie intramusculaire à l'oxytocine par voie intramusculaire à 10 unités, avec une étude montrant des résultats équivalents.

Finalement, l'étude phare dans cette problématique, c'est l'étude CHAMPION, récente, de 2019, dans le New England Journal. Elle compare la dose d'oxytocine, aux alentours de 10 unités, comparée à 100 µg de carbétocine par voie IM. D'où l'importance de l'étude citée précédemment qui montrait que l'IM et l'IV ont la même biodisponibilité.

Dans cette étude déjà citée par [REDACTED], la carbétocine est au moins aussi efficace que l'oxytocine, en particulier dans la prévention des hémorragies supérieures à 500 cc.

Le deuxième objectif, en termes de volume d'hémorragie de la délivrance, c'était 1 000 cc. Il n'y a pas eu de démonstration de non-infériorité. Sachant que, probablement, pour les 1 000 cc, nous

sommes dilués dans les résultats. L'occurrence de 1 000 cc est moins importante que celle de 500 cc. Quelque part, les résultats des 500 cc contiennent ceux des 1 000.

En gros, les auteurs, dans cette étude, je le souligne, qui, sur le plan méthodologique, dans le champ d'obstétrique, est bien faite, concluent à la non-infériorité de la carbétocine par voie basse.

Ils ajoutent un autre intérêt, mais cela n'a pas tellement d'importance dans notre pratique, c'est que la carbétocine est non thermolabile. Cela peut avoir un intérêt dans des situations d'exercice différentes des nôtres.

En gros, la carbétocine est une bonne alternative. Il n'y a pas d'effets secondaires particuliers, supérieurs à l'oxytocine. Les études vont dans le même sens. Il n'y a pas d'infériorité de la carbétocine sur l'oxytocine.

Il y a aussi une étude COCHRANE, récente, de 2018, retrouvant exactement les mêmes résultats. La carbétocine n'est pas révolutionnaire dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance, mais cela peut avoir toute sa place, et cela donne un moyen supplémentaire de la prévenir. Pour être complet, la carbétocine s'inscrit en particulier dans le domaine de la césarienne, dans une dynamique de réhabilitation post-chirurgicale accélérée. Il n'y a qu'une seule injection, donc cela permet vite de dé-perfuser rapidement la patiente. L'oxytocine est par voie IV lente et répétée.

La carbétocine a sa place dans la prévention de l'hémorragie de la délivrance, en particulier par voie basse. Au vu des éléments présentés dans le dossier et relatés en partie ici, cela plaide en faveur d'un SMR important. L'ASMR V paraît tout à fait justifiée.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, Dominique. Sylvie Chevret avait donné son avis.

██████████, pour la HAS.- Je l'avais sollicitée spécifiquement pour trois questions sur la méthodologie des études. C'est intégré dans le document préparatoire. C'étaient plus des interrogations pour enrichir le dossier. Je ne sais pas si vous voulez que je les partage.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu veux. Si cela n'apporte rien de particulier par rapport à ce qu'a dit Dominique, ce n'est pas utile.

██████████, pour la HAS.- C'étaient des clarifications sur le calcul du nombre de patients nécessaire.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci. Avez-vous une question ?

M. le Dr KOUZAN.- Dominique, dans son rapport, parlait du fait que le générique était thermolabile. Est-ce le générique du médicament dont on parle ?

M. Le Pr LUTON.- C'est une notion que j'ai retrouvée dans le dossier. La carbétocine est non thermolabile, ce qui a un intérêt dans certaines situations d'exercice. Le générique ne le serait pas, mais cela n'a pas beaucoup d'incidences sur la décision.

M. le D^r KOUZAN.- C'est un point à souligner dans la mesure où il y en a un qu'il faut garder au frigo, et l'autre que l'on peut garder à température ambiante. Il peut y avoir des risques de confusion. Normalement, quand nous parlons de générique, nous disons que l'un est substituable à l'autre. Cela m'interroge.

M. Le P^r LUTON.- Cela mérite juste d'être explicité dans les notices pour chaque médicament.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. [REDACTED], tu voulais prendre la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Je voulais clarifier les revendications, mais M. Luton les a citées, SMR important et ASMR V.

M. le D^r BLONDON.- Dominique, tu penses qu'il n'y a pas lieu de tenir compte du petit signal en faveur d'une surmortalité sous carbétocine ?

M. le D^r KOUZAN.- 4, versus 2, sur ces chiffres, je ne sais plus si c'était significatif, mais même, nous sommes par rapport à 15 000 dans chaque bras, nous sommes sur des chiffres où il suffit d'un autre accident obstétrical qui s'ajoute... Il paraît compliqué qu'il y ait un signal de surmortalité dans la carbétocine.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes dans les grands nombres. C'est vrai.

M^{me} le D^r GARNIER.- J'avais une question sur l'oxytocine. Nous ne sommes pas dans le même cadre d'indication. L'oxytocine n'est pas indiquée en prévention dans le cadre de cette indication, contrairement à la carbétocine. Les critères prédictifs d'une hémorragie du post-partum dans ce cadre sont-ils suffisamment étayés pour qu'il n'y ait pas le risque d'une systématisation de son utilisation ? Et, ce, du fait de la température ambiante, c'est facile, l'intramusculaire...

M. Le P^r LUTON.- Les recommandations des sociétés savantes et du Collège de gynécologie obstétrique, c'est de faire une prévention systématique au moment de la délivrance, par l'injection d'oxytocine pour prévenir l'hémorragie de la délivrance. Peut-être qu'étant une vieille molécule, elle n'a pas dans sa fiche cette indication précise. Mais dans les faits, c'est ce qui se passe depuis des dizaines d'années.

M. LE PRÉSIDENT.- OK.

M. Le P^r LUTON.- Il y a 20 ans, c'est le Methergin que l'on faisait en intramusculaire.

M. Le P^r MERCIER.- Quel est le rôle de l'acide tranexamique ? Il y a d'un côté la tonicité utérine et le système fibrinolytique ?

M. Le P^r LUTON.- L'acide tranexamique arrive en deuxième ligne, face à un début de l'hémorragie de la délivrance avérée. À ce moment, il a sa place dans la pharmacopée pour prévenir que cela se dégrade du côté de l'hémostase en plus de la problématique de l'atonie.

M. Le P^r MERCIER.- Dans la stratégie, faut-il faire allusion à cela ? Il y a à la fois le médicament et la stratégie post-partum bleeding ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas notre problème.

M. Le P^r LUTON.- J'allais le dire. La stratégie post-partum bleeding, c'est après. La question que l'on nous pose, c'est que nous avons une molécule pour prévenir l'hémorragie de la délivrance par atonie utérine.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Sur les décès, ce sont de grands effectifs. Ce sont deux sur 29 000.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est survenu dans trois pays, Ouganda, Nigéria et Inde, où la prise en charge des patientes n'est pas la même que chez nous.

M. LE PRÉSIDENT.- Si vous voulez bien, nous allons passer au vote. Le produit paraît assez bien défini. Les indications sont claires. Dominique a fait un exposé détaillé. Nous pouvons passer au vote.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important et une ASMR V. Cela correspond aux produits du même type mis à disposition actuellement.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Est-ce qu'il y a de l'ISP ?

M. LE PRÉSIDENT.- Non.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 19 voix

ASMR V : 19 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous adoptons Pabal sur table. Nous avons noté le point dans les recommandations sur la conversation à température ambiante par rapport à l'autre qui est au réfrigérateur. La maladie est grave. Nous renseignerons tous les items du SMR sans l'ISP. Êtes-vous d'accord ?

(Réponse positive)