



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 juin 2021

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.

1. ROPIVACAINE B. BRAUN – Extension d’indication

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il y a un déport : Monsieur Blondon.

Françoise Degos, la vice-présidente.- C’est Chloé et Asmaa qui nous présentent ROPIVACAINE et c’est Francis Bonnet qui est le rapporteur. C’est Asmaa qui présente ?

M^{me} Damou, pour la HAS.- Oui, merci. Vous allez examiner une demande d’extension d’indication des spécialités ROPIVACAINE B. BRAUN 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans le traitement de la douleur aiguë en pédiatrie par bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants à partir d’un an et les enfants de moins de 12 ans.

Pour rappel, les spécialités ROPIVACAINE B. BRAUN 2 mg/ml sont des génériques des spécialités NAROPEINE 2 mg/ml. Toutefois, les spécialités ROPIVACAINE B. BRAUN disposent depuis le 16 mai 2018 d’une extension d’indication dans le traitement de la douleur aiguë par bloc nerveux unique et continu chez les jeunes enfants à partir de 1 an et les enfants de moins de 12 ans qui n’est pas validée pour le princeps NAROPEINE. La demande concerne donc l’évaluation de cette extension d’indication pédiatrique.

Il est à noter que les spécialités ROPIVACAINE B. BRAUN disposent déjà de l’indication chez l’adulte et l’adolescent de plus de 12 ans dans le traitement de la douleur aiguë par bloc périphérique nerveux continu, soit par perfusion continue soit par administration intermittente en bolus. Dans cette indication la commission avait octroyé à ROPIVACAINE B. BRAUN un SMR important et une ASMR 4 par rapport au princeps NAROPEINE dans son avis du 21 septembre 2011.

Le laboratoire revendique, pour l’extension de l’indication en pédiatrie, un service médical rendu important, une ASMR 1 et un ISP. Cette évaluation repose principalement sur un dossier bibliographique fourni par le laboratoire, qui a également contribué à l’attribution de l’AMM, donc l’autorisation de mise sur le marché par procédure décentralisée. Ce dossier bibliographique comprend 24 publications publiées entre 1999 et 2010, ayant inclus près de 693 patients en pédiatrie pour divers blocs nerveux et périphériques.

Je laisse maintenant la parole à Monsieur Bonnet, que nous avons sollicité pour l’expertise de ce dossier.

M. Bonnet, membre de la CT.- Juste pour reprendre le problème de façon générale, quand on fait de l’anesthésie, on va faire de l’anesthésie générale ou de l’anesthésie locorégionale, c’est-à-dire en utilisant un bloc soit central, comme une péridurale, ou un bloc nerveux périphérique. En tout cas, c’est comme cela que ça se passe chez l’adulte. Mais, chez l’enfant, quand on fait de l’anesthésie locorégionale, on a toujours une anesthésie générale associée.

D’autre part, les techniques d’anesthésie locorégionales peuvent servir en peropératoire et peuvent servir pour l’algésie postopératoire. Donc, là, c’est l’indication qui est proposée pour la ropivacaïne. Parmi les anesthésiques locaux dits de longue durée d’action, la

ropivacaïne est le plus utilisé. Initialement, le produit de référence, c'était la bupivacaïne, qui est un mélange racémique lévogyre/dextrogyre, mais qui avait une cardiotoxicité et une marge thérapeutique étroite.

Il y a un certain nombre de produits qui ont été développés depuis, dont la ropivacaïne et la lévobupivacaïne, qui est une forme lévogyre. Tout ce qui est bupivacaïne ou lévobupivacaïne peut servir éventuellement de comparateur.

Les études qui ont été faites, elles sont faites avec des concentrations – cela a été dit – de 2 mg/ml qui sont des concentrations analgésiques, et il y a des formes commercialisées qui ne nous concernent pas, mais qui sont à forte concentration pour faire de l'anesthésie.

Et ensuite, lorsque l'on fait un bloc périphérique, on peut faire un bolus simple, c'est-à-dire un bloc, une injection, ou alors mettre en place un cathéter et continuer sur une perfusion continue, comme cela a été proposé dans un certain nombre d'études.

L'analyse de la littérature, d'abord, c'est une littérature académique. Il n'y a pas de développement clinique suscité par l'industrie. Et d'autre part, de ce fait, ce sont soit des études de cohorte, soit des comparaisons, mais qui sont des comparaisons « tel bloc versus tel autre », donc cela ne rentre pas tellement dans le champ de validation finalement de la ropivacaïne.

Les études de cohorte les plus fournies, c'est le groupe de Montpellier qui les a faites. Elles sont signées par Christophe Dadure comme premier auteur. Elles concernent soit des blocs continus sur le membre supérieur, pour de la chirurgie du membre supérieur, ou du membre inférieur. En fait, ce qui est démontré, c'est que quand on perfuse de façon continue une solution d'anesthésique local dans une solution de ropivacaïne, d'abord, on peut le faire. Ensuite, on peut le faire de façon prolongée de 48 à 60 heures. Et aussi, on peut le faire avec des résultats qui sont de qualité en matière de contrôle de la douleur, mais cela ne va pas plus loin comme démonstration.

En particulier, finalement, on ne retrouve pas de démonstration en termes de morbi-mortalité. Pourtant, il y a un fort intérêt dans ce domaine-là. Notamment en pathologie adulte, on pense que ces techniques d'analgésie s'inscrivent dans un ensemble qui s'appelle les techniques de soins, de support et de réhabilitation post opératoire, qui ont probablement un impact sur la mortalité et la morbidité postopératoire. Cependant, en matière de chirurgie pédiatrique, les cohortes que l'on a sont largement insuffisantes pour avoir la démonstration de cet effet.

Moi, je dirais, pour résumer, que l'on a des études qui ne font que refléter une pratique clinique actuelle. Elles montrent la faisabilité. Elles montrent qu'en matière d'expérience clinique, on arrive à avoir un contrôle de la douleur post-opératoire dans le domaine de la chirurgie pédiatrique de bonne qualité, en utilisant des techniques de blocs avec la ropivacaïne et notamment en perfusion continue.

Enfin, le dernier point. D'une façon générale, les anesthésiques locaux ont une marge thérapeutique assez étroite. Ces études de cohorte, même si elles ne portent pas sur des chiffres énormes de patients, montrent qu'en termes d'effets secondaires, il n'y a pas eu de

problème majeur. Il y a une étude qui montre des concentrations un peu élevées, mais finalement, les posologies qui étaient administrées étaient supérieures à celles qui étaient recommandées, c'est-à-dire de 2 mg/kg.

Voilà ce que je pourrais dire sur ce sujet-là. Et terminer par la population cible qui, dans la proposition de l'industriel, me paraissait un peu surestimée, puisqu'elle a été estimée à 50 000 enfants. Cela voulait dire que 50 % des enfants opérés dans la tranche d'âge auraient eu ce type de technique. On peut tabler plus vraisemblablement sur 10 %. Donc cela fait une dizaine de milliers de patients au mieux par an qui pourraient bénéficier de ces techniques avec ce produit.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Jean-Christophe, à toi, question des pédiatres.

M. Mercier, membre de la CT.- La vraie question, c'est la suivante : tu as dit, Francis, qu'il y avait une posologie en termes de milligrammes par kilo, c'est-à-dire proportionnelle au poids. Est-ce que cette proportionnalité au poids est chez les enfants jusqu'à 25, 30 kilos et ensuite devient linéaire, comme souvent dans les posologies pédiatriques ?

M. Bonnet, membre de la CT.- C'est-à-dire ? Je ne comprends pas bien.

M. Mercier, membre de la CT.- Une dose de diazépam s'exprime en mg/kg jusqu'à l'âge de 5 ans ou 6 ans, 20 kilos, parce qu'après, il serait déraisonnable de donner une proportionnalité entre la dose de diazépam chez les adultes qui pèsent 70 ou 120 kilos. Donc en fait, on s'aperçoit qu'il y a une proportionnalité des posologies pédiatriques qui se perd à partir de l'âge de 7 ans et d'environ 25 kilos. Est-ce que c'est la même chose ?

M. Bonnet, membre de la CT.- Je suis d'accord. L'anesthésie pédiatrique, c'est l'enfant de moins de 5 ans et après, cela se rapproche beaucoup de l'anesthésie adulte. Cela ne veut pas dire que pour un enfant de 15 kg, on fera la même chose que pour un adulte de 80 kg. On garde en tête le dosage en mg/kg. Mais disons que plus on va vers l'adolescence, évidemment, plus on se rapproche des posologies standard.

M. Mercier, membre de la CT.- D'accord. Deuxième question. J'ai cru comprendre qu'en fonction de la posologie, on pouvait avoir des (inaudible – 1 :49 :00) bloqueurs sur la sensibilité du membre et que, pour autant, la motricité du membre était conservée. Est-ce qu'il y a une dissociation en fonction de la dose entre l'anesthésie sensitive et l'anesthésie motrice ?

M. Bonnet, membre de la CT.- Parfaitement, c'est ce que l'on appelle un bloc différentiel. D'ailleurs, on joue là-dessus en clinique. Les fibres, elles sont d'autant plus bloquées qu'elles sont de calibre faible. Donc, les fibres motrices alpha avec des gaines de myéline costaudes, elles ont du mal à être bloquées par les anesthésiques locaux et à l'inverse, des fibres A-delta, et *a fortiori* C qui sont non-myélinisées, sont facilement bloquées.

Du coup, en fonction de la nature du produit, mais aussi en fonction de la concentration pour un produit donné, on va avoir un bloc complet ou un bloc différentiel. Et le bloc différentiel, évidemment, cela intéresse en matière d'analgésie, puisque l'on souhaite bloquer des fibres A-delta et C et pas des fibres motrices, par exemple.

La ropivacaïne, par exemple, par rapport à la bupivacaïne, elle a une puissance d'action moindre et donc elle a plus de blocs différentiels. Et ensuite, quand on veut faire de l'anesthésie, c'est-à-dire un bloc complet avec la ropivacaïne, on utilise chez l'adulte des posologies jusqu'à 7,5 mg/ml et donc avec des posologies de 1 à 2 mg/l, on est dans des posologies analgésiques sur un bloc différentiel.

M. Mercier, membre de la CT.- D'accord. Donc, finalement, premièrement, la posologie est importante et, deuxièmement, on essaie ou vous essayez d'avoir une analgésie différentielle en fonction de la posologie et de l'indication, bien sûr. En tout cas, une des indications extraordinaires, c'est toutes les réductions de fractures de membres aux urgences pédiatriques. Donc ce serait intéressant que ceci soit développé plus, en tout cas c'est noté de Robert-Debré. Mais ça, c'est à mon successeur de le faire.

M. Bonnet, membre de la CT.- Je voudrais dire que les pionniers en matière d'anesthésie locorégionale pédiatrique, ils ne sont pas à Paris justement.

M. Mercier, membre de la CT.- Justement, d'où l'intérêt de se rassembler.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Bernard Guillot, qui n'est pas à Paris.

M. Guillot, membre de la CT.- Effectivement. C'est une question à Francis. La ropivacaïne, est-ce qu'elle a d'autres indications que les blocs ? Est-ce qu'elle est déjà utilisée chez l'enfant dans d'autres indications ? Est-ce que l'on a des signaux de toxicité particuliers de ce produit par rapport à d'autres **(inaudible – 1 :51 :47)** ? Ce n'est pas tellement le résultat ou l'efficacité qui nous posent problème. Ce sont plutôt les signaux éventuels de toxicité et est-ce qu'on a un moyen plus ou moins détourné de savoir qu'il y a ou qu'il n'y a pas de signaux particuliers de toxicité ?

M. Bonnet, membre de la CT.- C'est une bonne question. D'abord, sur les indications, il y a une utilisation dans les blocs périphériques et aussi dans les blocs centraux. Les blocs centraux, ce sont les péridurales et les rachianesthésies.

Après, en matière d'anesthésie pédiatrique, les blocs centraux, je ne veux pas dire que c'est anecdotique, parce qu'il y a des équipes qui en font, mais ce sont vraiment des équipes spécialisées, etc. La chirurgie du rachis chez l'enfant, ce sont vraiment des niches.

En ce qui concerne la toxicité de la ropivacaïne, elle est un peu différente de celle de la bupivacaïne, à savoir que la bupivacaïne est cardiotoxique. Il y a tout un historique autour de cela. La cardiotoxicité de la bupivacaïne a été démontrée initialement en obstétrique, où l'on faisait des doses importantes dans les années 1970, pour tout dire. Ensuite, cela a donné lieu à une réduction de posologie pour les péridurales obstétricales. Et également, cela a été à l'origine de la recherche de produits moins cardiotoxiques, d'où la ropivacaïne et la lévobupivacaïne.

Cependant, la ropivacaïne, elle garde une cardiotoxicité et une toxicité sur le système nerveux central également. Maintenant, cette toxicité, elle ne s'exprime que si l'on fait soit une injection intravasculaire accidentelle – ça, ça peut arriver – ou si l'on dépasse la posologie ou si on injecte le produit dans une zone de très forte absorption. Tous ces

éléments-là sont absolument connus, intégrés, etc., par les médecins anesthésistes qui pratiquent. Je ne rentre pas dans le détail de la prévention, mais il n'y a pas de spécificité à l'usage pédiatrique dans ce cadre-là. Il n'y a pas une toxicité spéciale chez l'enfant.

Et enfin, on a un antidote, en cas de problème, qui est en fait l'intralipide, qui capte le produit qui est en circulation et donc cela inverse les concentrations au niveau tissulaire.

M. Guillot, membre de la CT.- OK. Donc, il y a un filet de sécurité. Merci beaucoup.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Michel Clanet, question.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ma question portait sur les blocs centraux, sur les rachianesthésies et les péridurales. Donc, vous l'utilisez dans ce contexte. Est-ce qu'éventuellement, vous avez des complications type arachnoïdite ou des choses comme cela, particulièrement avec ce produit ?

M. Bonnet, membre de la CT.- D'abord, les rachianesthésies avec les anesthésiques locaux, c'est surtout de l'adulte. Cependant, il y a une pratique pédiatrique. Moi, je ne suis pas anesthésiste pédiatre, donc je crois que cette pratique est plutôt en régression, mais je ne voudrais pas dire une bêtise. Les arachnoïdites, effectivement, c'était plus un problème de solvant que d'anesthésique local. En tout cas, à ma connaissance, avec les solutions de ropivacaïne qui ont été proposées, il n'y a pas de cas d'arachnoïdites qui ont pu être décrits, enfin en tout cas de façon réitérée. Je peux raconter d'autres d'histoire de neurotoxicité, mais pas ça.

Michel Clanet, le Vice-Président.- D'accord. Merci.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Une question, Francis. Vous trouvez que la population cible avait été surévaluée à 50 000 et vous l'avez donnée à peu près à 10 000. Est-ce que vous voulez que l'on change cela dans l'indication du médicament ?

M. Bonnet, membre de la CT.- Je ne sais pas l'incidence que cela peut avoir. Mais oui, j'avais proposé quand on en avait discuté.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On va l'intégrer, ça.

M. Bonnet, membre de la CT.- Oui, on peut.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Donc, on va voter. Le laboratoire demande un SMR important, une ASMR V. Cela paraît raisonnable.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est un alignement, Françoise.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Alignement sur l'adulte. Asmaa, il faudra donc changer cette histoire de population cible, la restreindre autour de 10 000.

M^{me} Damou, pour la HAS.- D'accord. OK.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Et puis on va passer au vote.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Il y a une demande d'ISP. Est-ce que c'est légitime ou pas ? Cela ne me paraît pas évident.

M. Bonnet, membre de la CT.- Non, ce n'est pas légitime.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Et l'ISP, vous allez voter.

Michel Clanet, le Vice-Président.- ISP et alignement, c'est ça ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- ISP, alignement, réduction population cible. Elisabeth, on peut y aller.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Donc nous avons 17 voix pour une absence d'ISP, 17 voix pour l'alignement avec l'adulte et 17 voix pour la réduction de la population cible.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien.

M^{me} Putzolu, pour la HAS.- Vous voulez bien l'adopter sur table ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, tout à fait. Adopté sur table.

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