



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juillet 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. PERISOC (ATUp) (calcium (chlorure de) dihydraté histidine (CT-19203) SERB
Inscription (CT)

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous allons passer au PERISOC. Je pense qu'il y a un expert externe qui est là. Monsieur Vincentelli.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier. Concernant le Professeur Vincentelli, il n'y a pas de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts. Je le fais rentrer.

(André Vincentelli rejoint la séance.)

Michel Clanet, le Vice-Président.- Bonjour Monsieur Vincentelli on vous remercie de votre présence. Nous allons examiner le PERISOC. Notre chef de projet va nous présenter le dossier, ensuite, on vous écoutera et on écoutera votre rapport et vos commentaires aux questions.

Le chef de projet pour la HAS.- C'est une demande d'inscription du laboratoire SERB de PERISOC, uniquement aux collectivités. PERISOC, à la base c'est de l'électrolyte de mannitol tryptophane et alpha-cétoglutarate et histidine. Ce produit est indiqué en cardioplégie au cours des interventions de chirurgie cardiaque dans la protection des organes dans des interventions en champ opératoire exsangue, le cœur, le rein et le foie. Enfin, la troisième indication, c'est la conservation des organes destinés à la transplantation.

Il faut dire que ce produit a une histoire réglementaire à un peu longue. Aujourd'hui, deux autres produits sont sur le marché, et ont exactement la même composition qualitative et quantitative que Périssol. Il s'agit de CUSTODIOL, qui a un statut de dispositif médical, il est utilisé dans la protection et la conservation des organes, et de BRETSCHNEIDER, qui est en ATU de cohorte et qui est utilisé en cardioplégie. C'est un produit qui est connu depuis longtemps dans ces différentes indications.

Je vais laisser Monsieur Vincentelli nous présenter ce qu'il en pense. Ce que je vous dirai juste avant, c'est que le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR IV dans une sous-indication qui est dans la cardioplégie au cours des interventions de chirurgie cardiaque, dont le temps de clampage est supérieur à 90 minutes, et dans les autres indications, d'une ASMR V. Il ne revendique pas d'ISP. Monsieur Vincentelli, si vous voulez bien.

M. Vincentelli.- Merci de m'avoir confié cette expertise. Comme l'a rappelé le chef de projet, PERISOC c'est une longue histoire. C'est l'une des premières solutions de cardioplégie en chirurgie cardiaque, puisque c'est la solution dite de Bretschneider. La chirurgie cardiaque nécessite une solution pour arrêter le cœur et une solution qui permet de protéger le cœur pendant le moment où il est en ischémie.

Initialement, au tout début de la chirurgie cardiaque, on avait mis au point certaines solutions hyperpotassiques cristalloïdes, dont entre autres la solution Bretschneider. Le Bretschneider a accompagné le début de la chirurgie cardiaque. Ensuite, on a évolué petit à petit, des équipes ont toujours continué à utiliser les solutions cristalloïdes. Les travaux de Beudberg ont permis

d'utiliser la solution de cardioplégie hyperpotassique au sang. Après, il y a eu des variantes qui étaient des solutions au sang, mais tièdes, continues, intermittentes.

La cardioplégie a permis d'écrire des centaines et des centaines de papiers en chirurgie cardiaque dans les années 80, dans les années 90. Ça s'est un peu calmé maintenant. C'était intéressant de voir qu'on reparlait de la solution de Bretschneider.

Il faut savoir qu'il y a quelques années, les laboratoires étaient revenus à la charge en présentant le CUSTODIOL, qui n'était rien d'autre que le Bretschneider, mais avec une présentation commerciale qui était assez limite. Globalement, cette solution de Bretschneider avait été vendue sous le terme CUSTODIOL et trouvait un nouvel intérêt pour les chirurgiens. Effectivement, elle permet, avec le développement des techniques dites mini-invasives, c'est-à-dire des chirurgies qui se font sans sternotomie, en général par des mini thoracotomies, ou des mini sternotomies, on fait une injection de solution cristalloïde. On a à peu près 90 minutes de tranquillité, de sécurité, avant de réinjecter un complément de dose si jamais le temps de clampage est plus long.

Il faut savoir que quand on fait une chirurgie cardiaque par mini abord, c'est vrai que la gestion de la cardioplégie peut être compliquée si l'on doit la réinjecter toutes les 30 minutes. Cela veut dire qu'il faut effectivement se désinstaller en général pour pouvoir procéder à une réinjection de 100 potassique, ou si l'on a opté pour du sang chaud, c'est-à-dire que l'on a une irrigation permanente du cœur avec du sang tiède et un peu de potassium. Le champ n'est donc jamais tout à fait exsangue.

Les solutions cristalloïdes permettaient de faire une cardioplégie et d'apporter une certaine tranquillité à l'opérateur pendant environ 90 minutes. Là, on a eu une première zone de floue, c'est que l'on dit : 90 minutes. 90 minutes, cela permet de faire la majorité des gestes de chirurgie cardiaque, de chirurgie valvulaire, des réparations de valve mitrale, ou des choses comme cela.

Après lorsque l'on a des gestes plus complexes, on étend le temps d'ischémie, et là, on ne sait plus très bien forcément ce que l'on fait. Mais globalement, comme souvent en chirurgie, il y a des croyances, et on trouve que les cristalloïdes c'est pas mal. Globalement, ce qui avait toujours fait défaut à l'équipe qui soutenait le CUSTODIOL, c'étaient les papiers, les écrits qui permettaient de définir et de soutenir le fait que cela pouvait être une solution intéressante.

Maintenant, on a, dans ce qui nous a été présenté, quelques papiers qui soulignent l'intérêt de cette solution pour justement ces gestes de chirurgie par mini abord. Mais encore une fois, ce n'est pas d'une très grande précision scientifique, parce que quand on dit : temps de clampage de moins de 90 minutes, ou de plus de 90 minutes, on ne sait pas quel est le maximum, et on ne sait pas à partir de quand il faut ajouter une nouvelle solution. Si jamais vous avez la curiosité de voir les papiers, vous vous rendrez compte qu'effectivement, ce sont des papiers qui sont de la chirurgie de tous les jours, mais les temps de clampage sont en général de 90 ou 100 minutes. Ce ne sont pas des temps de clampage très élevés.

Par contre, on est quasiment sûr que dans cette activité de niche, qui est la chirurgie avec des mini abords, si on reste aux alentours de 90 minutes, on a maintenant suffisamment de

données dans la littérature pour savoir qu'il y a une forte probabilité pour que le post opératoire se déroule dans de bonnes conditions. C'est donc ce qu'on a.

Après, dans le document que vous m'avez remis, il n'y a des demandes plus larges d'utilisation du CUSTODIOL dans la protection d'organes en chirurgie de champs exsangue. Là, il y a quelques papiers sur la chirurgie thoraco-abdominale en comparaison du Ringer Lactate, où il semble que le CUSTODIOL sur les reins fasse mieux que le Ringer Lactate, mais nous n'avons pas d'info pour le foie.

Enfin, le troisième point, c'est sur l'intérêt du CUSTODIOL dans la protection d'organes lors de la transplantation. Il y a une littérature assez riche pour les organismes abdominaux mais on n'a rien pour le cœur, et cela n'a pas changé. C'est-à-dire qu'il n'y a toujours pas de papier évaluant le CUSTODIOL par rapport à, entre autres, des liquides de protection de référence qui est le CELCIOR. Là, on est un peu juste, je trouve, on n'a pas de substrat scientifique disant que le CUSTODIOL fait au moins aussi bien ou mieux que le CELCIOR. Cela n'a jamais été évalué. Il n'y a pas de papier dans la littérature là-dessus.

Le CUSTODIOL, le Bretschneider où l'HTK, c'est vraiment la même chose, c'est la même solution. Le petit plus, que j'ai trouvé intéressant, c'est que pendant longtemps, le CUSTODIOL a été soumis au régime des ATU. On a quelques remontées d'utilisation et d'effets secondaires. On voit que les patients sortent souvent stimulés avec un *pacing*, puisque dans 49 % des cas, les cœurs ne repartent pas. On a quelques papiers où il y a effectivement une utilisation assez large d'inotropes, 40 ans, voire parfois dans certains papiers 50 % d'inotropes en sortie de CEC. Je ne suis pas sûr que nous soyons vraiment dans une solution aussi efficace que cela. Mais après, les critères de jugement sont tellement complexes en protection myocardique, voire on s'arrête au troponine. Cela vaut ce que cela vaut, mais ce n'est pas non plus très solide.

Globalement, le CUSTODIOL est un produit très ancien, ou le Bretschneider. On sait que cela fonctionne bien pour une intervention de chirurgie cardiaque, avec un temps de clampage qui va être aux alentours de 90 minutes. Il n'y a pas de surmortalité, il n'y a pas d'autres problèmes. Mais pour l'instant, voilà tout ce dont on dispose.

On a noté une coquille dans le document. La seule étude d'utilisation du CUSTODIOL en pédiatrie, je trouve que c'est un peu moyen dans la conclusion de dire que c'était une étude randomisée en double aveugle, alors que quand on lit le matériel et les méthodes du papier, ce n'est pas du tout en double aveugle. D'ailleurs cela ne peut pas être en double aveugle puisque vous avez une solution avec du sang qui doit être injecté toutes les 30 minutes et d'un autre côté, vous avez une solution cristalloïde qui n'est injectée qu'une seule fois. Je ne vois pas très bien comment on pourrait faire du double aveugle, comme cela.

Ensuite on avait des temps de clampage pour des interventions lambda, c'est globalement des fermetures de communication inter-auriculaire. Ce n'était pas de grosses interventions de chirurgie cardiaque pédiatrique. Les temps de clampage étaient courts, entre 30 et 60 minutes de temps de clampage. C'est tout à fait classique et très conventionnel de chirurgie cardiaque. Là, il n'y a pas de révolution particulière et pas de raison supplémentaire d'utiliser le CUSTODIOL. Tout en sachant que si l'on utilise le CUSTODIOL, contrairement à la cardioplégie

au sang, qui est *home made*, on a besoin tout de même d'hémofiltrer le patient parce qu'on lui ajoute un volume de liquide qui est en général conséquent.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On vous remercie. Le chef de projet voulait ajouter quelque chose, peut-être ?

Le chef de projet pour la HAS.- Je voulais ajouter que pour la transplantation d'organes, il y a une revue de la littérature et de méta-analyses qui ont été fournies. Dedans, CELSIOR fait partie des solutions qui ont été analysées. Au final, il y a des problèmes méthodologiques, mais les auteurs concluent qu'il n'y a pas de différence en termes de survie des greffons ou survie du patient.

M. Vincentelli.- Pas pour le cœur, c'est uniquement pour le foie, rein, pancréas.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Serge, une question.

M. Kouzan, membre de la CT.- Je lisais dans le document préparatoire que là, on examine PERISOC et que cela va remplacer CUSTODIOL et Bretschneider, et que tout cela est fabriqué par le même fabricant. Je voulais savoir s'il y avait des différences de composition entre ces trois. Et s'il n'y en avait pas, pourquoi il y avait ces trois des nominations ? Ne serait-ce pas une occasion pour le fabricant d'avoir une valorisation différente ? Je ne comprends pas très bien, les différences entre ces trois dénominations.

Le chef de projet pour la HAS.- Il y a une histoire réglementaire derrière. Au départ, c'était un produit qui avait un statut de produits thérapeutiques annexes. Après, ils ont distingué à un dispositif, une ATU selon les indications, la cardioplogie, ou transplantation, conservation d'organes. Tout cela s'est fait en lien avec l'ANSM. L'ATU de cohorte, d'ailleurs, sur Bretschneider se termine mi-décembre. Le laboratoire a affirmé, et clairement, qu'il n'y avait pas de différence quantitative et qualitative. Même la présentation en un litre et deux litres reste la même pour tous ces produits. Mais à terme, PERISOC doit remplacer Bretschneider et CUSTODIOL. On n'aura plus qu'un seul produit pour l'ensemble des indications.

M. Vincentelli.- Mais vous avez raison de souligner qu'il y a effectivement une espèce d'effet qui est de dire : « on va dire que c'est du Bretschneider, parce que cela fait 30 ans qu'on en parle », et on met un nouveau nom. Mais effectivement, avec le chef de projet, on a demandé, et les chimistes du laboratoire ont répondu : HTK, CUSTODIOL, Bretschneider, PERISOC ? C'est kif-kif.

Le chef de projet pour la HAS.- Il y a une volonté du laboratoire, mais il y avait aussi une volonté de l'ANSM de clarifier un peu le statut de l'ensemble de ces produits. C'est pour cela qu'ils ont poussé à ce qu'il y ait une autorisation de mise sur le marché sur un produit, en l'occurrence PERISOC.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Jean-Christophe, la question historique.

M. Mercier, membre de la CT.- La chirurgie à cœur ouvert a commencé il y a plus de 60 ou 70 ans, dans les années 50.

M. Vincentelli.- En 1954.

M. Mercier, membre de la CT.- On utilise toujours la même solution de cardioplégie.

M. Vincentelli.- Les cardioplégies sont venues un peu après, parce que dans les années 50, on refroidissait ou on faisait fibriller. On opérait les patients à cœur fibrillant, mais la cardioplégie est arrivée effectivement dans les années 60, 1964.

M. Mercier, membre de la CT.- Pour nous qui avons besoin de valoriser un produit et de valoriser un produit par rapport à un autre, finalement, comme vous l'avez dit très justement, c'est kif-kif, par conséquent, il n'y a aucune valorisation possible. Sauf que c'est utilisé, donc il faut que ce soit autorisé, mais il n'y a pas de possibilités de valorisation d'un produit nouveau par rapport à un autre.

M. Vincentelli.- Tout à fait. D'accord.

M. Mercier, membre de la CT.- D'accord. Merci. On est bien dans l'histoire.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous allons vous remercier de cet éclairage, qui est tout à fait clair pour nous. Nous allons vous demander de vous déconnecter, et nous allons prendre la décision sur cette question historique. Merci.

M. Vincentelli.- Bon courage. Au revoir.

(André Vincentelli quitte la séance.)

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je rebondis sur le commentaire de Jean-Christophe. Je crois qu'il n'y a pas de raison de valoriser quoi que ce soit. Il n'y a pas de raison nouvelle en plus, avec le contenu du dossier tel qu'il nous a été apporté, méthodologiquement également. Pour nous, il semblait qu'il fallait proposer un SMR important et une ASMR V.

M. Mercier, membre de la CT.- Pour toutes les indications.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Pour toutes les indications. Il n'y avait pas de demande, bien sûr, d'ISP qui soit faite par le laboratoire, donc nous n'en discutons pas. On passe au vote.

Un intervenant.- Jean-Claude n'avait aucun commentaire, lui, le cardiologue ?

M. Daubert, membre de la CT.- Non, je n'ai pas de commentaire. J'ai interrogé les chirurgiens cardiaques dans mon centre, et ils m'ont dit que cela n'avait pas d'intérêt particulier par rapport aux autres produits disponibles. Sachant d'ailleurs que pour ce type d'utilisation, on utilise aussi assez souvent des préparations hospitalières.

M. Mercier, membre de la CT.- Très bien. Elisabeth, on y va.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 15 voix pour un SMR important et 15 voix pour une ASMR V.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On adopte sur table également ?

Le chef de projet pour la HAS.- Je n'ai pas de problème.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Très bien. Parfait.

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