



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 janvier 2022

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. NALADOR – Examen – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de dépôt.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd’hui l’inscription du NALADOR, le sulprostone, un dérivé de la prostaglandine, sur la liste des collectivités dans l’extension d’indication suivante. Il s’agit de l’hémorragie du post-partum par atonie utérine résistant à un traitement de première intention par ocytocine.

NALADOR avait obtenu une AMM nationale pour cette extension d’indication en 2004. Selon les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français, en association avec la Société française d’anesthésie et de réanimation de 2011, la stratégie thérapeutique de prise en charge est la suivante. Le traitement pharmacologique initial des hémorragies du post-partum consiste en une injection d’ocytocine en complément de techniques chirurgicales. En cas de HPP résistante malgré les mesures initiales, ou en cas d’hémorragie de post-partum sévère d’emblée, l’administration de sulprostone est recommandée dans les trente minutes suivant le diagnostic, ce délai pouvant être raccourci en fonction de la gravité du saignement. Il y a également l’utilisation de l’acide tranexamique qui est suggérée en cas de HPP résistante au sulprostone. Il est à noter que NALADOR ne dispose donc pas de comparateur cliniquement pertinent au même stade de la stratégie thérapeutique.

Pour ce dossier, il n’existe pas d’étude comparative d’efficacité. Cela fait suite au contexte du dépôt de dossier d’AMM. En effet, en 2001, l’AFSSAPS avait demandé au laboratoire de déposer une demande d’extension d’indication d’AMM suite à l’observation d’usages hors AMM, et sans essai clinique supplémentaire pour des raisons d’urgence et d’éthique.

Nous avons donc l’étude de Goffinet de 1995 qui est issue de ce dossier d’AMM. Il s’agit d’une étude rétrospective, descriptive, monocentrique qui a été réalisée chez 91 patientes qui ont présenté une HPP par atonie utérine et qui étaient résistantes aux ocytociques. Son objectif principal était d’évaluer les avantages et inconvénients de l’utilisation par voie intraveineuse de sulprostone. Les résultats de cette étude ont montré qu’environ 50 % des patientes qui présentaient une HPP par atonie utérine étaient traitées par sulprostone et que pour 89 % d’entre elles, l’hémorragie s’est arrêtée.

Dans la littérature, il y a également l’étude Schmitz de 2011, une étude de suivi qui a évalué l’utilisation du sulprostone et sa tolérance chez les femmes qui souffrent de HPP par atonie utérine, avec au total 40 % d’entre elles qui ont été traitées par sulprostone, c’est-à-dire environ 1 370 patientes.

Concernant la tolérance, depuis 2002 il y a eu 554 effets indésirables graves qui ont été répertoriés sur plus de 1 million de patientes traitées par sulprostone, avec pour les plus fréquents des événements cardiovasculaires comme l’ischémie myocardique, et des événements respiratoires.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM et une ASMR de niveau V. Il ne revendique pas d'ISP. Pour ce dossier, nous avons fait appel à l'expertise du Professeur Bonnet et du Professeur Luton, à qui je vais donner la parole.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je ne vais pas répéter ce qui vient d'être dit. Pour mettre les choses un peu en perspective, les hémorragies de la délivrance, ce sont à peu près 5 % à 10 % des accouchements, avec deux niveaux. Il y a des hémorragies modérées, autour de 500 millilitres, et des hémorragies sévères, autour de 1 litre et plus. C'est parfois beaucoup plus. Les hémorragies sévères représentent 2 % des accouchements.

Comme cela a été très bien dit, aujourd'hui, la séquence en première intention est l'oxytocine, SYNTOCINON, avec révision utérine et révision de la filière obstétricale, et ensuite sulprostone, qui est un analogue de la prostaglandine qui a pour objectif de renforcer les contractions utérines, d'où l'indication des hémorragies sur atonie utérine. L'atonie utérine constitue d'ailleurs la première cause des hémorragies de la délivrance. Viennent ensuite les antifibrinolytiques, et notamment l'acide tranexamique, dont on a déjà discuté récemment.

L'idée est que finalement, il n'y a pas vraiment de compétition entre l'un ou l'autre, puisque les mécanismes sont très différents et que notamment pour l'acide tranexamique, il y a vraiment des preuves d'efficacité notamment dans une administration précoce. Plus l'hémorragie sera sévère et plus l'administration précoce de l'acide tranexamique sera utile.

Ensuite, je vais un tout petit peu plus loin pour dire que le pronostic des hémorragies de la délivrance est quand même transformé par d'autres techniques, c'est-à-dire, pour les plus graves, d'une part la pose de ballon de Bakri qui fait le tamponnement interne intra-utérin, et l'embolisation. Par conséquent, les hystérectomies d'hémostase, qui sont des interventions dramatiques, sont devenues maintenant une très grande exception. Voilà le séquençage.

Comme cela a été dit également précédemment, il n'y a pas d'étude randomisée. Il y a des études historiques, et notamment l'étude du groupe de Port-Royal qui est une étude rétrospective. Il y a quand même une Cochrane de la littérature qui estimait qu'il y avait une réduction du risque hémorragique de l'ordre de 50 % avec le sulprostone pour les hémorragies modérées de 500 millilitres, et de 40 % pour les hémorragies de plus de 1 litre. Aujourd'hui, on pense qu'il y a peu de chances qu'on développe une étude randomisée, et d'ailleurs contre quel comparateur ? En effet, sur le plan éthique, comme cela a été dit, il est difficile d'avoir un placebo. Il n'y a donc pas vraiment de comparateur, le sulprostone et l'acide tranexamique étaient associés plutôt que comparés.

S'agissant des effets adverses, les effets adverses d'ordre cardiovasculaire, les sous-décalages du ST, voire plus, sont essentiellement liés à des problèmes d'anémie parce que parfois le taux d'hémoglobine descend à moins de 5 grammes, et dans ces conditions-là, même sur un cœur sain, on peut avoir des manifestations de cardiopathies ischémiques.

Aujourd'hui, le sulprostone fait partie de la stratégie établie par les cliniciens pour le traitement des hémorragies sévères, et vous avez vu le consensus des obstétriciens et des anesthésistes-réanimateurs.

Pierre Cochat, Président.- Dominique ?

Dominique Luton, membre de la CT.- Tu as tout dit. Il faut insister sur le fait que l'acide tranexamique est plutôt un traitement concomitant, et ce n'est pas du tout la même voie ni la même approche. Ce n'est donc pas du tout un compétiteur ni un comparateur. Il n'y a pas de comparateur pour le NALADOR. Effectivement, les choses ont été transformées par le ballonnet de Bakri, qui supprime un peu tout actuellement, et même l'embolisation.

Les effets secondaires arrivent souvent dans des contextes où il y a une anémie profonde, voire même une prééclampsie surajoutée ou une histoire d'embolie amniotique, ce qui fait qu'il est un peu difficile de les extraire de l'effet direct du NALADOR. Quand on regarde les chiffres, de toute façon, ces effets secondaires restent malgré tout extrêmement rares, avec 550 sur 1 million, donc comparé à ce que serait le pronostic de ces hémorragies sans le NALADOR, il n'y a pas photo, la balance bénéfice/risque est absolument positive. Effectivement, il faut maintenir un SMR important, c'est clair.

Pour l'ISP, je m'étais posé la question malgré tout et je ne sais pas si cela rentre dans ce que vous appelez la doctrine, dans le sens où la problématique de l'hémorragie de la délivrance est quand même une problématique centrale dans le domaine de la périnatalogie, donc pour moi c'est vraiment quelque chose de très important. Je ne sais pas si cela changerait grand-chose. De toute façon, le laboratoire ne l'a pas demandé.

Pierre Cochat, Président.- Tu as raison. Nous avons pris comme politique de ne le proposer que quand le laboratoire le demandait. D'ailleurs je ne sais pas pourquoi ils le demandent ou ils ne le demandent pas. C'est bizarre qu'ils ne le demandent pas systématiquement.

Dominique Luton, membre de la CT.- Là la demande vient du fait qu'ils ont changé la galénique, il me semble.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais cela ne change pas. Cela n'influence pas la demande d'ISP, à mon avis. Tu pensais à la raison de la demande ? C'est assez bizarre, depuis le temps, je suis d'accord.

Dominique Luton, membre de la CT.- C'est depuis 2002.

Pierre Cochat, Président.- C'est ce que nous nous sommes dit au Bureau aussi. C'est bizarre.

Dominique Luton, membre de la CT.- En sachant qu'on ne s'en sert quasiment plus pour les interruptions médicales de grossesse, puisqu'on prend un autre produit.

Pierre Cochat, Président.- Absolument.

Francis Bonnet, membre de la CT.- L'extension d'AMM date de 2020.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, elle date de 2002. Comme l'a dit le Professeur Luton, c'est parce qu'il y a une nouvelle forme, sous forme de verre, qui vient d'avoir l'extension d'AMM. C'est pour cela qu'ils redéposent le dossier pour la forme de flacon alors qu'avant, c'était sous forme d'ampoules, mais cela date de 2002.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais c'est bizarre qu'ils ne l'aient pas fait avant, même sans changer de présentation. Il y a une question d'Albert.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- J'ai une question de B éotien. Peut-on donner un SMR important quand on a un niveau de preuve uniquement au niveau de cohortes ? C'est d'ailleurs pour cela que je n'ai pas bien compris, parce que Francis dit qu'il y a une Cochrane mais comment ont-ils pu faire une Cochrane uniquement avec des cohortes ? J'imagine que le chef de projet a fait le tour de la littérature et qu'elle n'a pas trouvé d'essai contrôlé.

Francis Bonnet, membre de la CT.- La Cochrane, ce n'est pas forcément une méta-analyse. Je pense que c'est effectivement une revue systématique de la littérature.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais du coup cela ne peut pas donner des pourcentages.

Dominique Luton, membre de la CT.- Non, mais alors là je dois vous dire que si on s'en tient à la pratique clinique, vous faites avec et sans NALADOR, et vos pourcentages, vous allez vite comprendre. Là, on sort totalement des schémas habituels d'autres molécules pour d'autres pathologies.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Ce n'est pas très méthodologique, mais je suis assez d'accord. Il faut que les méthodologistes coupent leur micro.

Pierre Cochat, Président.- Non, il ne faut pas avoir honte de ces situations.

Pierre Cochat, Président.- Est-ce qu'il y a des recommandations dans votre discipline en ce sens ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui, dans les deux disciplines.

Dominique Luton, membre de la CT.- Ce sont des recommandations qui ont été faites de façon conjointe avec les anesthésistes-réanimateurs, et on a vraiment un consensus global.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Ma question était davantage par rapport à la doctrine. Peut-on donner un SMR sur un usage bien établi ? Est-ce suffisant en soi ? J'entends l'argumentaire, mais est-ce possible réglementairement parlant ?

Pierre Cochat, Président.- Réglementairement, c'est à nous d'en décider. C'est à la commission de trancher sur l'interprétation que nous en faisons à la lecture ou à l'écoute des propos de nos experts.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est sûr qu'en 2022, il n'y aura pas d'essai randomisé qui sera proposé.

Dominique Luton, membre de la CT.- Il y aura peut-être un jour le ballonnet de Bakri versus NALADOR, et encore, cela m'étonnerait.

Pierre Cochat, Président.- On s'en aperçoit de temps en temps, ce n'est pas très fréquent, mais il y a plusieurs situations comme celle-là pour lesquelles une remise en question n'est plus possible. La pratique la rend impossible, même si elle est souhaitable. Je crois qu'on est dans ce cas-là.

Dominique Luton, membre de la CT.- Comme le disait quelqu'un de célèbre, entre le règlement et le bon sens, parfois il faut choisir le bon sens.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais parfois, des pratiques de bon sens sont...

Dominique Luton, membre de la CT.- Oui, je sais.

Pierre Cochat, Président.- C'est valable dans les deux sens.

Dominique Luton, membre de la CT.- Oui, je sais.

Pierre Cochat, Président.- Quoi qu'il en soit, sauf s'il y a d'autres questions, nous pouvons passer au vote. Le Bureau proposait un SMR important et une ASMR V, ou une ASMR IV dans la stratégie. Je serais plutôt d'avis de l'ASMR IV dans la stratégie après vous avoir entendus. Je note aussi le commentaire d'Albert.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne sais pas, Pierre, puisque tu as entendu qu'ils l'associent avec l'acide tranexamique. Par conséquent, je ne sais pas, cela peut être une ASMR V dans la stratégie. Il n'est pas mieux que les autres.

Dominique Luton, membre de la CT.- Encore une fois, l'acide tranexamique, c'est un « goodies » par rapport au NALADOR. Cela vient en plus.

Michel Clanet, Vice-Président.- Tu penses qu'il faut mettre un IV ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Avant, les ampoules étaient-elles à IV ou à V ? Finalement, c'est un changement de galénique.

Pierre Cochat, Président.- Non, il n'y avait pas de SMR ni d'ASMR. Il n'y avait rien. On part de rien.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est pareil que rien. Cela fait quoi, pareil que rien ?

Pierre Cochat, Président.- On part de rien mais on n'arrive pas forcément à rien. Je suis quand même sensible aux démonstrations de Francis et Dominique.

Dominique Luton, membre de la CT.- Si on retourne en arrière, NALADOR comparé à juste la révision utérine et ce qu'on pouvait faire avant, il y a une amélioration du service médical rendu. Si n'y avait que l'acide tranexamique, le NALADOR resterait indispensable. Du coup, l'ASMR IV me paraît justifiée.

Pierre Cochat, Président.- Tout dépend. J'ai bien compris la réaction de Michel. Tout dépend comment tu positionnes l'acide tranexamique par rapport au NALADOR, Dominique, dans quel ordre et dans quelle concomitance.

Dominique Luton, membre de la CT.- C'est synergique.

Francis Bonnet, membre de la CT.- En principe, c'est « 1, 2, 3 ». Souvent, sur le plan clinique, les choses se passent assez vite. Il y a l'hémorragie, et tout d'un coup elle devient sévère, donc

la séquence est d'abord d'administrer du NALADOR, et derrière, si cela continue, il peut y avoir le raffinement à l'acide tranexamique.

Dominique Luton, membre de la CT.- Objectivement, la séquence, c'est NALADOR et en même temps l'acide tranexamique. On a même montré sur d'autres études que l'acide tranexamique en prophylactique, hors hémorragies de la délivrance, pouvait avoir un intérêt.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est vrai. C'est ce qu'on a discuté.

Dominique Luton, membre de la CT.- C'est pour cela que je dis que l'acide tranexamique ne vient pas en numéro 3 par rapport au NALADOR. Il est synergique.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Est-ce que cela ne vous étonne pas qu'il n'y ait que de la littérature française ? Est-ce que ce ne sont pas purement des pratiques françaises ? Est-ce qu'ils font pareil ailleurs ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Non, c'est pareil. Ce n'est pas une pratique purement française.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Il n'y a pas de littérature autre que les deux études françaises que nous avons eues.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est-à-dire que ça n'est pas commercialisé aux États-Unis. Par contre, la littérature française sur l'acide tranexamique, c'est Sentilhes, le New England, etc.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Je ne parlais pas de l'acide tranexamique. Je ne parlais que du NALADOR.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Non, il n'y a pas que de la littérature française. Il y a notamment la Cochrane.

Pierre Cochat, Président.- Pour être sûr d'avoir bien compris, vous ne l'utilisez jamais en monothérapie.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Si. Parfois, cela s'arrête avec la sulprostone, et on n'a pas besoin d'aller au-delà. C'est vrai que maintenant, plus récemment, et sur la base des essais que nous avons discutés, et même sur les essais préventifs que nous avons vus notamment sur les césariennes, il y a un intérêt de plus en plus important pour l'acide tranexamique. Par ailleurs, on sait qu'il faut l'administrer très précocement pour que cela marche. C'est vrai que l'on va avoir de plus en plus une attitude où les deux produits vont être donnés, mais si on se réfère aux années qui se sont écoulées, il y a pas mal de circonstances où l'on ne donnait que du NALADOR et où les choses rentraient dans l'ordre.

Dominique Luton, membre de la CT.- Tout cela est logique parce que ce sont deux mécanismes d'action différents.

Pierre Cochat, Président.- Et vous les considérez, dans la majorité des cas, comme complémentaires ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- C'est l'urgence de la situation qui fait que vous ne pouvez pas tellement dissocier l'effet de l'un et de l'autre ?

Dominique Luton, membre de la CT.- Exactement.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Je soutiens ma remarque sur le fait que si vous mettez « sulprostone post-partum » sur PubMed, les dix premiers articles sont des articles français.

Dominique Luton, membre de la CT.- Et alors ?

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Cela m'interroge. À partir du moment où il n'y a pas d'étude et où ce ne sont que des études de cohorte, je me dis que ce sont peut-être des attitudes francofrançaises.

Dominique Luton, membre de la CT.- Oui, mais elles sont basées sur des publications internationales admises par les pairs.

Francis Bonnet, membre de la CT.- L'alternative, au niveau international, ce sont les dérivés de l'ergot.

Dominique Luton, membre de la CT.- Sur les dérivés de l'ergot au niveau international, quand on voit les complications associées aux dérivés de l'ergot, franchement, on est en droit de se poser la question de savoir qui est dans la bonne voie.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Comprenez-moi bien, je ne remets pas en cause. Moi, je dirais que c'est un SMR important et une ASMR V. Je dis simplement que je m'étonne que les recommandations soient basées sur un bénéfice d'usage bien établi, et que les publications, certes validées par des pairs, mais des publications de bas niveau de preuve, soient dans la grande majorité françaises. C'est tout. C'est une remarque. C'est une interrogation.

Un Chef de Projet, pour la HAS [REDACTED] - Si je peux me permettre, comme le Professeur Bonnet l'a dit, ce traitement n'est pas aux États-Unis. En Europe il est en Allemagne, aux Pays-Bas et en Italie, mais il n'est pas pris en charge ni au Royaume-Uni ni en Espagne, ni en Belgique. Effectivement, il y a le METHERGIN, les ergots de seigle, qui sont dans pas mal d'autres pays et qui, d'après ce que j'ai compris, ont un effet délétère en association avec ce traitement. En fait, il y a des pays qui sont encore au METHERGIN, j'imagine, mais pas la France. En France, il a été déremboursé depuis 2018.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est exactement cela.

Pierre Cochat, Président.- François Lacoïn nous remet dans le droit chemin en rappelant que le laboratoire demandait une ASMR V. Sur ces bases, je vous propose de voter.

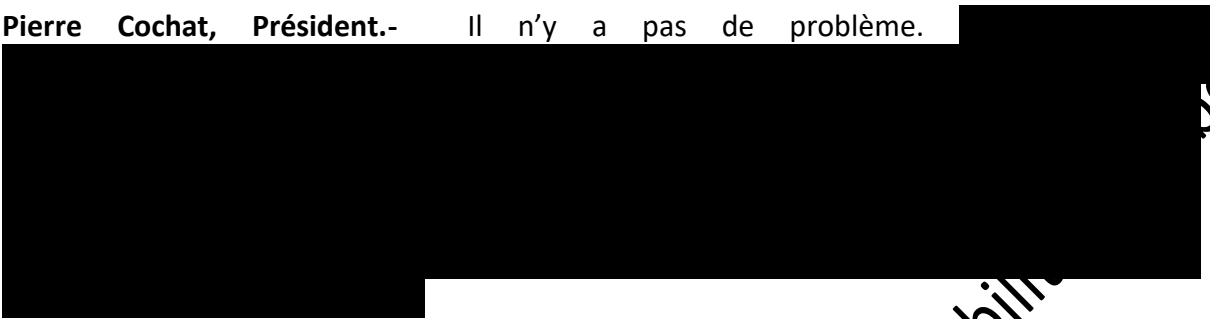
(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de leur statut, Mesdames Eiden, Locher et Barka ne prennent pas part au vote. Nous avons 22 voix pour un

SMR important, 19 voix pour une ASMR V et 3 voix pour une ASMR IV. C'est donc un SMR important et une ASMR V.

Claire Brotons, pour la HAS.- Nous vous proposons une adoption sur table pour cette spécialité, si vous êtes d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas de problème.



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