



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 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. TRASYLOL – Audition

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous les faites rentrer ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Les représentants du laboratoire ne sont pas là.

Claire Brotons, pour la HAS.- Nous les avons prévenus du retard, mais du coup ils ont dû se déconnecter. Nous allons les rappeler.

Michel Clanet, Vice-Président.- Francis, tu ne t'en vas pas.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je suis là. Voulez-vous que je vous fasse un petit rappel en attendant ?

Michel Clanet, Vice-Président.- A-t-on le droit d'en parler là, dans le cadre de la sténotypie ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui, on a le droit.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Si nous parlons du dossier, il y a un départ. Madame Mallat ne peut pas assister aux débats ni au vote.

(Ariane Mallat quitte la séance.)

Francis Bonnet, membre de la CT.- Nous avons déjà parlé de ce dossier de l'aprotinine, qui est un antifibrinolytique qui a comme objectif de réduire le saignement dans les situations à risque hémorragique fort, et notamment en chirurgie cardiaque. Ce produit, qui est très anciennement sur le marché, avait en fait été suspendu en 2007 à la suite d'un rapport canadien. C'était l'étude BART, qui portait sur des patients qui avaient reçu la molécule entre 2002 et 2007. C'est une étude dans laquelle il y avait trois bras, et notamment un bras acide tranexamique. Il avait été montré, dans l'étude, une surmortalité à 6 % versus 3,9 % chez les patients qui recevaient du TRASYLOL.

En fait, il y a eu d'autres études depuis et la molécule a été réintroduite à partir de 2017. Ce qui avait été demandé, c'était un dossier de suivi en situation clinique. Il y a eu à la fois plusieurs méta-analyses sur des études qui ont été faites entre 2007 et maintenant, et également le fameux dossier NAPaR, qui est un dossier européen qui regroupe l'ensemble des patients qui ont reçu du TRASYLOL en chirurgie cardiaque, avec l'idée de hiérarchiser ces patients en fonction du risque hémorragique.

Pour faire très court, il y a eu un nombre significatif de patients qui ont été exposés. Ce sont 3 951 patients qui ont été inclus dans le registre, mais la partie française ne comportait que 346 patients. En fait, sur l'indication de pontage aortocoronarien chez des patients à risque, ce risque étant évalué avec un score, on se rendait compte que moins de la moitié dans le groupe français, c'est-à-dire 150 patients, étaient des patients qui correspondaient réellement à la notion de risque hémorragique.

En fait le TRASYLOL est aussi une molécule qui comporte un risque d'histaminolibération, avec notamment des réactions de type IV, donc la bonne nouvelle chez ces patients est que ce risque s'est révélé extrêmement faible. Il y a eu très peu de cas déclarés, donc de ce point de vue, il y avait peu de surmortalité qui pouvait être mise en évidence.

En revanche, le point principal était que dans le registre NAPaR, français en particulier et européen en général, la plupart des indications étaient hors AMM. C'est-à-dire qu'en fait, moins d'un tiers des patients recevaient le médicament alors qu'ils étaient considérés comme à risque hémorragique, donc les deux tiers, largement, recevaient ce médicament en dehors de ce risque.

Enfin, le dernier point est qu'il n'y a pas de démonstration dans la littérature d'une efficacité supérieure à celle de l'acide tranexamique, qui avait été évoquée à un moment dans certaines études, mais les méta-analyses n'ont pas permis de conclure sur ce point.

La revendication initiale du laboratoire était un SMR important, et nous avions conclu à un SMR faible, si je me souviens bien, avec une ASMR V. Je pense que l'intervention du laboratoire se fait sur ce point.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sont-ils présents ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il y en a un dans la salle d'attente, mais il n'y a pas leur expert, à moins qu'ils soient tous ensemble. Je vais le faire entrer.

(Nicolas Doumeng, Hélène Herman-Demars, Vincent Leonhardt, Anne-Lise Rossi, Élodie Jamet-Cuzon et Pascal Colson rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour au laboratoire NORDIC PHARMA. Nous vous recevons pour une audition concernant votre produit, le TRASYLOL, que nous avons évalué récemment. Nous allons d'abord demander à notre chef de projet de présenter rapidement le dossier. Ensuite, nous vous donnerons la parole pour une présentation de quinze minutes, qui sera suivie d'une discussion. Nous vous demanderons ensuite de vous déconnecter pour que nous puissions rediscuter et voter définitivement.

Un Chef de Projet pour la HAS.- Bonjour. Le laboratoire vient en audition suite à l'avis du 1^{er} décembre dans lequel la commission a estimé que le service médical rendu de TRASYLOL, à base d'aprotinine, était faible. Auparavant, ce SMR était important. Je vous rappelle l'indication de TRASYLOL, qui est indiqué à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes bénéficiant d'un pontage aortocoronarien isolé sous circulation extracorporelle à haut risque de saignement majeur. Cet avis fait suite aux résultats finaux de l'étude post-inscription, qui était basée sur le registre européen NAPaR, et qui mettait en évidence un taux élevé de prescriptions hors AMM en France avec TRASYLOL, avec moins de 15 % des utilisations dans le cadre de l'AMM.

Je vais laisser la parole au laboratoire.

Nicolas Doumeng.- Bonjour. Je vais vous partager notre présentation, que nous vous avons envoyée.

Nous allons faire un très rapide tour de table. Je suis Nicolas Doumeng, pharmacien responsable du laboratoire. Il y a Vincent Leonhardt, Président du laboratoire NORDIC PHARMA, et Hélène Herman-Demars, Directrice médicale. Nous voulons vous informer que nous avons deux personnes supplémentaires comme observatrices à des fins de formation pour assister à cette audition. Il s'agit d'Anne-Lise Rossi et d'Élodie Jamet-Cuzon. Il y a également le Professeur Coslon qui est connecté à distance, qui est l'expert que nous avons sollicité pour la présentation des données que nous souhaitions partager avec vous.

Concernant la présentation, je vais passer rapidement sur le contexte, puisque vous l'avez déjà abordé. Je vais juste rappeler qu'à la vue du projet d'avis de CT transmis au 1^{er} décembre dernier, nous avons observé un certain nombre de remarques qui ressortaient de l'évaluation et de la retranscription de la commission, et notamment :

- un point concernant le registre, qui est considéré comme incomplet ;
- un fort taux de hors AMM ;
- l'absence d'étude de supériorité disponible par rapport à la dose tranexamique.

Aujourd'hui, nous sommes présents pour solliciter cette audition pour défendre le maintien d'un SMR important sur cette spécialité et nous allons vous partager les éléments que nous souhaitions mettre en exergue.

Concernant l'historique du produit, je vais passer très vite puisque ce point a déjà été abordé en commission précédemment. Je vais juste rappeler que NORDIC PHARMA a repris l'AMM en 2018 suite à une restriction d'indication du produit, et que nous avons obtenu à ce moment-là un SMR important assorti de recommandations de la HAS, notamment avec la mise en place de cette étude post-inscription.

Nous souhaitons également rappeler qu'aujourd'hui, ce produit fait l'objet d'un certain nombre de dispositions au niveau réglementaire, notamment pour l'encadrement de l'usage hors AMM, puisque dans le plan de gestion des risques du produit, un certain nombre de mesures additionnelles de réduction des risques sont identifiées. Notamment, la mise en place du registre MARaR a pour objectif de monitorer l'utilisation du produit en vie réelle et notamment de monitorer les usages hors AMM potentiels.

Il faut savoir que les rapports de ce registre ont été soumis périodiquement au niveau du PRAC et synchronisés avec les PSURs. De plus, il faut se rappeler que la distribution de ce produit est limitée strictement aux centres de chirurgie cardiaque. Aujourd'hui, tout nouveau centre qui veut participer au registre doit s'engager formellement sur son implication et reçoit un certain nombre de matériels éducationnels et de formations.

Enfin, une DHPC letter avait également été publiée en 2018 pour rappeler un certain nombre d'informations de sécurité ainsi qu'un rappel sur l'importance du maintien d'une anticoagulation adéquate chez les patients traités par l'aprotinine. L'idée était de vous rappeler que dès l'obtention de l'AMM, ce risque de hors AMM était déjà connu et anticipé. Du coup, un certain nombre d'éléments avaient été mis en place pour pouvoir le monitorer.

Hélène Herman-Demas.- Par rapport à la mise en place de ce registre NAPaR, la commission de transparence avait émis certaines recommandations, notamment trois points que vous aviez souhaité voir précisés : les caractérisations des patients, l'appréciation de l'efficacité de TRASYLOL sur la base de critères cliniques pertinents, et l'appréciation de la tolérance. En effet, ce registre, qui répond à la méthodologie RIPH3, a été mis en place. Vous avez validé le protocole et le plan d'analyse statistique dans votre avis en janvier 2018, donc le NAPaR répondait à vos demandes initiales.

Après, ce NAPaR a fait l'objet d'un encadrement extrêmement strict de la part de NORDIC PHARMA, et nous avons mis en place un grand nombre de garde-fous, à savoir non seulement un engagement écrit de chaque investigateur lorsqu'il s'engageait à utiliser l'aprotinine, une formation, et un soutien financier auprès des DRCI pour assurer la complétion de ce registre et notamment de toutes les données aujourd'hui disponibles.

Évidemment, toutes ces contraintes ont entraîné un nombre restreint de centres utilisateurs du produit, donc extrêmement engagés, puisqu'il y avait un délai réglementaire qui dépassait parfois les six mois pour obtenir toutes les autorisations, CPP, DRCI etc.

Après, vous avez souligné le fait que le registre était peut-être incomplet dans son exhaustivité. Finalement, quand on regarde les registres disponibles dans la littérature, et notamment un grand registre américain en chirurgie cardiaque, l'exhaustivité est à 88 %. Nous estimons donc que les mesures ont été respectées et que nous pouvons assurer que les données présentées sont complètes et exhaustives à travers ce registre.

Pascal Colson.- Je vais vous parler de l'application d'ARCOTHOVA. Dans la sollicitation qu'avait faite NORDIC PHARMA pour l'utilisation du produit, on a pensé qu'il était plus judicieux que ce soit une association représentative des anesthésistes-réanimateurs pratiquant l'anesthésie en chirurgie cardiaque, thoracique et vasculaire, qui puisse se positionner. Pour rappel, cette association a quinze ans d'existence. Actuellement, elle représente à peu près 3 000 membres avec une participation régulière à des congrès annuels, soit en association avec la Société française de chirurgie cardiaque, thoracique et vasculaire, soit avec la SFAR.

En fait, tout au début, une des premières sollicitations qu'avait eues ARCOTHOVA dans le cadre de l'utilisation de l'aprotinine, c'était à l'époque l'AFSSAPS qui s'était inquiétée, lorsqu'il y avait eu la première étude, de savoir quelle attitude prendre. Elle nous avait demandé une méthodologie. C'est donc un dossier qu'ARCOTHOVA suit depuis longtemps. Quand il était question de le réintroduire en 2018, il nous a paru utile de positionner clairement l'usage de ce produit dans ce que nous estimions être valable.

C'est pour cela que l'association, avec un groupe d'experts, a encadré l'utilisation pour qu'il n'y ait pas de dérive et que chacun applique quelque chose d'assez rigoureux qui permettait, par le fait d'avoir une utilisation des données enregistrées dans le NAPaR, de faire en sorte qu'elles puissent être exploitées de façon satisfaisante. Ce sont des indications qui sont dans le contexte de l'AMM, mais comme le registre le permettait, et comme beaucoup de praticiens d'anesthésie-réanimation en chirurgie cardiaque le souhaitaient, on a intégré des indications hors AMM à l'instar de ce qui se faisait déjà à l'époque dans pas mal de pays européens. En tout cas, toutes les indications retenues étaient à haut risque hémorragique. Je ne ferai pas le détail, vous l'avez à disposition.

On pouvait s'interroger sur le fait de savoir si en utilisant le produit hors AMM il y avait un impact en termes de sécurité d'utilisation du produit. On peut comparer certaines choses par rapport à la littérature, comme le taux de réopérations, les événements thromboemboliques ou la mortalité, où l'on ne trouve pas de différence significative par rapport à ce qui existe.

Il est très difficile de faire des comparaisons pertinentes, parce que souvent les études qui sont proposées font des sélections de types de chirurgie, ou alors ne sont pas dans le même contexte, et alors c'est encore plus difficile en ce qui concerne l'insuffisance rénale, dont les définitions à l'époque n'étaient pas celles que nous utilisons à l'heure actuelle avec les classifications KDIGO. Cela donne une dispersion des résultats qu'il est difficile d'interpréter. En tout cas, on pouvait conclure, sur ce qu'on a observé sur le registre NAPaR, que l'utilisation de l'aprotinine dans ces indications hors AMM ne posait pas de problème en termes de sécurité.

Hélène Herman-Demas.- Si nous revenons maintenant un peu sur l'indication AMM et sur le besoin médical qui existe, la population cible qui avait été évaluée était basée sur des données de la littérature à l'époque. Il est évident que les pratiques chirurgicales, les techniques, et la gestion de ce que l'on appelle le blood management, ont extrêmement évolué, et dans le bon sens, ce qui est une bonne chose pour les patients, dans le pontage isolé notamment. Il reste néanmoins que nous avons une population cible, qui sont les pontages isolés à haut risque de saignement, et que ces patients méritent d'avoir la mise à disposition d'un traitement efficace et sûr même si cette population est réduite.

Du coup, pour ces profils de patients qui sont dans l'AMM, ils répondent à un besoin. Ok, la population est peut-être plus faible, mais ces patients existent. En termes d'outcomes qui sont traditionnellement suivis chez ces patients, de réopérations, d'événements thromboemboliques, d'insuffisance rénale ou de dialyse, dans cette indication le profil de sécurité est tout à fait satisfaisant à travers les données du NAPaR et tout à fait en comparabilité à travers les données de la littérature qui sont disponibles. Ces patients, même si la cible est faible, méritent d'avoir un service médical rendu important.

Nicolas Doumeng.- Pour avoir une vue d'ensemble des données de sécurité sur le produit, aujourd'hui, en France, dans l'ensemble des patients traités, nous avons au final identifié quatre événements indésirables directement reliés à l'aprotinine. Au niveau européen, nous avons 41 événements, dont 30 événements rénaux, qui sont reliés à l'aprotinine et qui sont toutefois en ligne avec ce qui est attendu dans le résumé des caractéristiques du produit et le profil de tolérance attendu du produit.

Aujourd'hui, et c'était l'un des objectifs du NAPaR, nous n'avons pas identifié via le NAPaR de signal de sécurité clairement lié à la fonction rénale et cardiovasculaire directement imputable à l'aprotinine.

Pascal Colson.- Pour compléter ces informations et ajouter quelque chose qui n'apparaissait pas précédemment, c'est en fait une étude qui établit une comparaison entre l'aprotinine et l'acide tranexamique dans l'indication. Effectivement, c'est une étude rétrospective, avec un effet avant/après, mais elle a le mérite de regrouper un grand nombre de patients, puisqu'il y a respectivement 1 267 patients dans un cas et 1 229 patients dans l'autre, avec un appariement.

Dans cette étude française sur 4 centres qui ont une grosse activité, et qui sont d'ailleurs des centres affiliés régulièrement à l'ARCOTHOVA, est observée non seulement une réduction des pertes sanguines, mais également une réduction du recours à la transfusion. On notait aussi de façon intéressante que les durées de séjours étaient réduites dans le cas de l'aprotinine par rapport à l'acide tranexamique. À notre connaissance, c'est la seule étude qui a réellement comparé l'aprotinine à l'acide tranexamique dans ce contexte d'AMM.

Hélène Herman-Demas.- Aussi, il nous apparaissait important de vous apporter notre éclairage, pour NORDIC PHARMA. Merci à Monsieur Colson pour son éclairage de clinicien parce que nous ne comprenons pas le passage vers un SMR faible, dans le sens où :

- le NAPaR répond à la demande de la HAS initiale et il fournit des données d'efficacité et de tolérance ;
- le hors AMM était bien sûr connu dès le départ et particulièrement suivi dans le cadre du registre NAPaR, et c'est aussi dans ce cadre-là que l'ARCOTHOVA est intervenue pour encadrer, vis-à-vis des praticiens, l'usage de l'aprotinine ;
- s'agissant d'une étude de supériorité versus acide tranexamique, celle-ci n'était pas demandée en 2017 par la HAS et depuis, il n'y a pas eu d'étude majeure qui soit venue bouleverser ce rapport d'efficacité par rapport à l'acide tranexamique.

Il y a un point supplémentaire que nous souhaitons mettre en avant aujourd'hui. Ce n'est pas directement le travail de la HAS, je le sais, mais nous voulions simplement souligner qu'un SMR faible pourrait avoir des conséquences sur la prise en charge des patients, dans le cadre où ce SMR faible pourrait conduire à un déréférencement de notre produit dans un certain nombre de centres de chirurgie cardiovasculaire.

Étant donné qu'il n'y a pas d'équivalent aujourd'hui à l'acide tranexamique, et l'ANSM l'a souligné dernièrement, il pourrait y avoir, par ce déréférencement, des patients qui ne pourraient pas bénéficier de l'aprotinine. C'est un point que nous voulions aussi mettre en exergue en conclusion de notre présentation.

C'est pourquoi nous demandons la révision de la place dans la stratégie thérapeutique liée à l'absence de risque démontré, et bien sûr le maintien d'un SMR important.

Merci de nous avoir écoutés et permis d'apporter un éclairage sur l'aprotinine et TRASYLOL.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous remercie de votre présentation. J'ouvre votre présentation à des questions, s'il y en a parmi nous.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Éventuellement, je peux faire un petit commentaire. Merci beaucoup pour cette présentation, et surtout cette présentation du registre NAPaR. Il y a effectivement des éléments qui sont rassurants sur la safety et le nombre limité d'événements graves par rapport à l'administration du produit.

En revanche, il reste quand même, et notamment par rapport à ce qu'a dit Pascal Colson, un certain nombre de questions. D'une part, on a une AMM qui était peut-être un peu restreinte de votre point de vue, à savoir des pontages à risque, et notamment des patients prenant des

antiplaquettaires, mais on se rend compte que finalement cette catégorie ne représente que peu de patients dans le registre, en France comme dans les pays européens d'ailleurs, et vous nous dites que les inclusions étaient extrêmement contrôlées. Je voudrais savoir comment on arrive dans cette situation où l'on cherche à cibler des patients à risque - et c'est d'ailleurs l'intérêt du dossier avec le scoring Papworth -, mais où l'on se retrouve avec des patients qui sont inclus et qui ne sont pas forcément des cibles désignées de l'administration du produit.

Pascal Colson.- Si je peux répondre, il faut comprendre que ce que l'on observe, c'est quand même un souhait, de la part des praticiens, d'avoir accès à un produit qu'ils connaissent, avant qu'il soit retiré du marché, et pour lequel ils estimaient qu'il avait une place prépondérante dans la chirurgie à haut risque hémorragique. Non seulement les patients opérés de pontage coronaire sont sous anti-agrégation plaquettaire, c'est un groupe, mais du point de vue des praticiens, et cela se retrouve au niveau européen, comme tu le dis, beaucoup de praticiens estiment qu'il manque un produit pour être réellement efficace dans des pathologies qui ne sont pas le pontage.

C'est un effet d'opportunité de la part des praticiens, disons. Ce n'est pas un comportement rebelle. C'est simplement parce que ces praticiens, dans leur usage, ont le sentiment que cela répond à un besoin important. Je dirais que c'est le collectif qui exprime son souhait par rapport à ce qui a été proposé comme AMM.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Ok, donc on va dire que ce sont les conditions de la vie réelle qui démontrent finalement un usage de cette façon.

Pascal Colson.- C'est cela.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Concernant l'acide tranexamique, bien sûr nous avons compris que ce n'était pas l'objet du registre de démontrer ni une supériorité, ni une infériorité, ni une équivalence d'effet. Après, on reste avec cette incertitude, finalement, donc en tout cas sur ce sujet on ne peut pas conclure, ni à partir du registre ni à partir de la littérature. Je ne parle même pas de l'étude canadienne BART sur laquelle nous n'allons pas revenir, mais depuis cette étude il y a un certain nombre d'études qui ont été publiées, méta-analysées, qui semblent finalement ne pas donner d'argument pour une supériorité de l'aprotinine.

Pascal Colson. Cela dépend. Nous n'allons pas faire une bibliographie maintenant. Cela dépend de quels articles on prend. Par rapport à la pratique qui était antérieure, où l'on faisait de l'aprotinine pour tous les patients, les choses ont évolué. Quand on regarde les méta-analyses, elles intègrent toutes les chirurgies cardiaques confondues. Quand ils font des analyses en sous-groupe de patients à haut risque de saignement, il y a un certain nombre de résultats qui sont publiés et qui semblent tendre vers un avantage à l'utilisation de l'aprotinine sur les patients à haut risque de saignement. Ce sont les patients, c'est la chirurgie elle-même.

Dans les autres catégories c'est moins net, c'est clair, ce n'est pas du tout le cas, mais c'est pour cela aussi que dans le cadre du choix d'ARCOTHOVA c'était de la prudence, c'était une utilisation hors AMM mais sur les patients à haut risque dont on sait que là, il y a un potentiel bénéfique qui avait été un signal que l'on retrouve régulièrement sur certaines méta-analyses. Je peux produire les documents qui vont dans ce sens si besoin.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Il y a un dernier point que nous pourrions éventuellement discuter. Finalement, pourquoi se cibler sur des patients encore une fois à pontage aortocoronarien pas forcément à risque, alors qu'on sait, pour le coup, puisqu'on était en vie réelle, qu'il y a d'autres patients, par exemple des redux ou des valves, qui sont beaucoup plus à risque hémorragique ? On a l'impression, finalement, que les bonnes cibles, en tout cas sur un plan strictement clinique, n'ont pas été prises en compte et qu'on a une espèce de prescription qui va un peu déborder sur les patients qui ne seraient pas forcément les premiers bénéficiaires de la prescription, si on croit à une efficacité importante.

Pascal Colson.- C'est cela. C'est vrai. Il y a un écart par rapport à l'AMM. Comme il y en avait la possibilité à travers le NAPaR, qui donnait la sécurité de la vérification du fait qu'il n'y ait pas de dérive en termes de sécurité du produit, voilà, c'est un constat. Ce n'était pas prévu au départ. On disait « on peut l'utiliser dans le cadre de chirurgies à haut risque », dehors de l'AMM ». Effectivement, le résultat qu'on a constaté dans les centres qui ont pratiqué, c'est qu'on se retrouve tous, plus ou moins, à faire comme cela.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Merci beaucoup.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

Il ne nous reste qu'à vous remercier de votre présentation, qui a été très claire. Nous allons rediscuter, nous décider et voter.

(Nicolas Doumeng, Hélène Herman-Demars, Vincent Leonhardt, Anne-Lise Rossi, Élodie Jamet-Cuzon et Pascal Colson quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Francis, dis-nous un peu ce que tu en penses.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je trouve que c'est clair, je ne vois pas d'élément nouveau. La seule information nouvelle pour moi, si je suis un peu mauvaise langue, c'est que l'ARCOTHOVA n'a pas 3 000 participants, sinon ce serait quasiment la SFAR. Ce doit être beaucoup moins, parce qu'il y a beaucoup moins d'anesthésistes qui font du cardiovasculaire, mais peu importe.

Non, je ne suis pas du tout convaincu. Je crois comprendre, pour avoir interviewé la dernière fois un certain nombre de médecins anesthésistes qui travaillent spécifiquement en chirurgie cardiaque, qu'il y a des effets de chapelle. C'est-à-dire qu'il y a de gros prescripteurs, peut-être même au Royaume-Uni, par exemple. Il y a une prescription importante autour de l'aproxidine, et dans d'autres centres, à l'inverse, on s'en passe beaucoup.

J'ai interrogé notamment un de mes interlocuteurs, je lui ai demandé ce qu'il se passerait s'il n'avait plus le produit, et il m'a dit qu'il pouvait continuer à travailler et que cela ne lui posait pas de problème. Maintenant, on va dire que ce sont des arguments sensitifs, de vie réelle, qui n'ont évidemment pas de valeur scientifique. Cela a été évoqué.

Pour le reste, nous n'avons pas vraiment d'explication de la raison pour laquelle le produit est prescrit hors AMM dans des indications qui ne paraissent quand même pas évidentes. La seule chose, c'est qu'en termes d'insuffisance rénale et de réactions anaphylactiques, effectivement, on va dire que l'on a une incidence « acceptable », et en tout cas avec des

chiffres moins élevés que ce que l'on pouvait craindre initialement sur le profil du produit, peut-être aussi parce qu'il y a une meilleure maîtrise, par rapport aux années 2000, des situations hémodynamiques. Par conséquent, l'insuffisance rénale est une complication non pas moins fréquente, puisqu'elle existe après la chirurgie cardiaque, mais en tout cas mieux maîtrisée.

Je ne vois pas de raison de changer d'avis par rapport à la dernière fois.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai une première question. Pourquoi continuons-nous de voir se connecter ? Il y a une question de Nicolas Doumeng, qui demande s'il peut se reconnecter. Élisabeth, est-ce normal ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- C'est qu'ils ont accès au tchat.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord, donc ça va.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je pense qu'ils ne sont pas là.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- C'est peut-être parce que Hugues a écrit « question » sur le tchat, et ils ont l'accès au tchat.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord. Jean-Christophe et Hugues ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'essaie de retrouver pendant leur exposé, j'ai un souvenir du fait qu'il y a quelques années nous avons eu deux chirurgiens cardiaques qui nous avaient expliqué, l'un qu'il fallait absolument un produit pour colmater le segment au niveau de la chirurgie cardiaque, et l'autre que tout dépendait de la façon dont les points étaient faits. L'un disait « c'est indispensable », et l'autre disait « non, tout dépend de cela ». Je suis incapable de retrouver le débat et quand c'était. T'en souviens-tu, Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je m'en souviens, mais je ne me souviens pas du produit exactement. Je me souviens très bien de cette discussion. Je crois que c'était pour le foie.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Non, c'était pour des colles. Il faudrait retrouver cela. La question que je voulais poser à Francis Bonnet est la suivante. Cette histoire de chapelle n'est-elle pas liée, finalement, peut-être au porte-aiguille, à l'aiguille, qui pourraient expliquer des segments qui nécessitent des produits collants ou anticoagulants, et d'autres non ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je ne crois pas, non. Il y a un historique avec ce produit qui a été très utilisé puis moins utilisé, et il y a des gens qui ont continué à croire à cette utilisation et d'autres qui s'en sont passé. Voilà.

Par ailleurs, c'est vrai qu'en chirurgie cardiaque comme ailleurs, il y a des situations hémorragiques sévères, et que dans ces situations en effet cela peut être utile. Le problème de l'aprotinine, et je parle cette fois-ci hors chirurgie cardiaque, en général, c'est qu'il a été un peu plombé par le risque thrombotique qui a été mis en exergue secondairement.

Nous discutons une autre fois de l'hémorragie de la délivrance, par exemple. Le risque thrombotique a été très mis en avant, et beaucoup d'équipes ont régressé par rapport à l'usage de ce produit. Maintenant, s'il reste un « dernier bastion », c'est bien la chirurgie cardiaque, avec des gens qui l'utilisent et d'autres qui ne l'utilisent pas.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord. Ils n'ont rien apporté de nouveau, finalement.

Francis Bonnet, membre de la CT.- L'autre chose, c'est qu'il y a eu une présentation pour dire que le registre était exhaustif. Je n'ai pas posé la question, mais par rapport à quoi est-il exhaustif ? Je ne sais pas. Effectivement, peut-être que les services qui sont rentrés dans le registre ont été exhaustifs quant à leurs inclusions, c'est-à-dire qu'ils ont rempli tous les dossiers des patients auxquels ils avaient administré de l'aprotinine. C'est peut-être cela, l'exhaustivité, parce que par ailleurs, par rapport à la pratique nationale ou européenne, on est en dessous. C'est un échantillon, bien sûr. Les chiffres du registre qui étaient donnés sont sur deux ans.

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Finalement, le point est de le positionner par rapport à l'acide tranexamique, et nous n'avons aucun élément, ni pour la supériorité, ni pour l'infériorité, ni même d'ailleurs pour l'équivalence, comme tu l'as souligné. Je voulais savoir quel était le SMR de l'acide tranexamique et s'il y avait une raison forte de valoriser ce produit différemment de l'acide tranexamique.

Michel Clanet, Vice-Président.- L'acide tranexamique a un SMR important. Au cours de notre discussion de Bureau hier, nous avons remarqué que le mésusage n'était pas un critère de SMR. Nous évaluons un produit. Après, l'utilisation de ce produit, l'usage et le mésusage, doivent-ils entrer ou pas dans l'évaluation du SMR ? C'est une question que nous avons soulevée et que nous soulevons encore.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Concernant l'acide tranexamique, le SMR important n'est pas restreint à la chirurgie cardiaque. C'est en fait pour les patients à haut risque hémorragique, si je ne me souviens bien. Ce n'est pas quelque chose qui est ciblé sur la chirurgie cardiaque. Là, nous sommes dans quelque chose qui est ciblé sur la chirurgie cardiaque.

Michel Clanet, Vice-Président.- Élisabeth Aslangul a une question, je crois.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- C'est bon, Monsieur Bonnet a donné l'information.

Michel Clanet, Vice-Président.- Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce que je n'arrive pas très bien à comprendre, c'est sur quels éléments nous sommes passés d'un SMR important à un SMR pratiquement insuffisant, c'est-à-dire faible, parce que d'une part on n'a pas montré que c'était supérieur ou inférieur à son comparateur, il n'y a pas eu de comparaison, et d'autre part, en termes de tolérance dans l'indication, on n'a pas de signal qui soit véritablement inquiétant. Je n'arrive pas très bien à comprendre pourquoi nous l'avons dégradé à ce point.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est probablement parce qu'il n'y a pas de démonstration d'efficacité non plus. C'est-à-dire que d'abord il n'y a pas d'étude comparative, ce qui est normal puisque nous ne l'avons pas demandé, mais deuxièmement, nous sommes noyés dans des prescriptions que l'on pourrait qualifier de légitimes et d'illégitimes, et qu'au bout du bout, on nous dit « voilà, le saignement moyen, c'est 600 millilitres », et nous n'avons pas d'information d'efficacité qui soit démonstrative.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le sujet, c'est que nous avons demandé un registre pour justement évaluer la façon dont était utilisé le médicament, bien que nous sachions très bien que par les registres nous n'avons pas de données d'efficacité. Nous nous retrouvons avec un registre dans lequel le SMR important vient conforter l'utilisation qui en est faite, qui est essentiellement une utilisation hors AMM.

La question, dans ce contexte-là, et je crois que c'est quand même un des éléments qui nous a amenés aussi à affaiblir le SMR, c'est justement cette utilisation dans un petit groupe de patients qui ne correspond pas à la majorité des patients pour lesquels on devrait avoir des éléments et des données. C'est la raison pour laquelle nous avons discuté et diminué en mettant un SMR faible. Est-ce justifié ou pas ?

Si nous regardons uniquement le produit dans son rapport bénéfice/risque, nous n'avons pas d'élément pour démontrer de manière formelle son efficacité, comme le disait Francis, mais si nous le regardons par rapport à ses risques, nous avons quand même des éléments pour nous rassurer. De fait, si nous lui mettons un SMR faible, nous le dégradons par rapport à EXACYL, pour lequel les données ne sont pas non plus beaucoup plus significatives.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Les données concernant l'EXACYL sont significatives, mais hors chirurgie cardiaque. Le SMR que l'on avait demandé pour l'EXACYL concernait les hémorragies sévères toutes indications. Maintenant, j'entends bien cela, et effectivement c'est exactement cela. On s'est posé la question d'une prescription large hors AMM qui résultait d'une interprétation du SMR. C'est cela, la position actuelle.

Michel Clanet, Vice-Président.- Finalement, le problème est de savoir si vous pensez qu'il faut restaurer un SMR important, si le produit est utilisé correctement dans son indication restreinte et apporte semble-t-il les éléments qu'on attend de lui, ou s'il faut maintenir notre évaluation, parce que quelque part, on se trouve à conforter, alors que nous avons un registre, une utilisation qui n'est pas celle pour laquelle il est fait.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Ont-ils demandé une extension d'AMM ? Il me semble que j'ai vu passer un truc pour lequel ils demandaient une extension d'AMM. Non ? Je me trompe ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, l'ANSM nous a confirmé qu'il y avait une extension d'indication en cours d'évaluation à l'AMM.

Francis Bonnet, membre de la CT.- S'il y a une demande d'extension d'AMM, cela veut dire que nous allons examiner le SMR pour un profil un peu différent dans un deuxième temps, s'ils l'obtiennent. A ce moment-là, nous aurons peut-être plus de données pour conforter ou au contraire affaiblir la qualification du SMR.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, c'est une idée, mais s'ils obtiennent une extension d'AMM, à l'évidence, je pense qu'il n'y a pas plus de données que celles qu'ils ont fournies là. Ce serait donc que l'ANSM accepterait l'usage qui en est fait dans la vie réelle et accepterait cela, parce que des données, tu n'en as pas eu, le chef de projet n'en a pas eu, et il n'y a pas a priori de données complémentaires dans le portefeuille.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, pas à ma connaissance. Il n'y a pas d'autres données que celles du dossier.

Michel Clanet, Vice-Président.- Voilà. Je ne sais pas si tu veux ajouter quelque chose de notre discussion d'hier au sein du Bureau, Etienne.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Non. Je pense que j'ai les mêmes interrogations que tout le monde.

Michel Clanet, Vice-Président.- Dans ces conditions, vous avez les éléments du vote. Nous allons voter entre le maintien et le non-maintien.

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- J'ai une remarque. C'est juste pour vous expliquer le contexte. Quand j'avais des activités à l'ANSM, nous avions vu les cardioplégiques. Vous savez que quand on fait une chirurgie extracorporelle, il faut arrêter le cœur. Il y a des solutions de cardioplégie. Nous avons reçu l'ensemble des sociétés savantes pour essayer de comprendre un peu comment elles réalisaient cette solution de cardioplégie, parce qu'en fait il en existe plusieurs. Manifestement, on l'a dit tout à l'heure, il y a beaucoup d'écoles. Cela s'appuie sur les habitudes du chirurgien, les habitudes de l'anesthésiste, et du coup nous n'avons pas réussi à trancher pour savoir s'il y en avait une qui avait un niveau de preuve supérieur aux autres.

J'ai l'impression que pour l'aprotinine, c'est un peu la même chose. C'est-à-dire que c'est très anesthésiste-dépendant et chirurgien-dépendant, et il est très difficile de dire s'il y a un niveau de preuve suffisant ou pas. L'exemple des cardioplégiques était caricatural. Il y a trois ou quatre solutions qui dépendent vraiment typiquement du chirurgien, et éventuellement un peu de l'anesthésiste aussi.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons passer au vote sur le maintien ou non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 12 voix pour le maintien des conclusions précédentes et 7 voix contre le maintien des conclusions précédentes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous en restons au maintien.