



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 septembre 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. CRONOMIR 10 µg/mL (noradrénaline) (CT-19820) – Examen - Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- On passe à CRONOMIR.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez aujourd'hui l'inscription de CRONOMIR, qui est dosée à 10 microgrammes par millilitre, en solution injectable et pour perfusion. Ce produit est à base de tartrate de noradrénaline, qui a une action principalement sur l'augmentation de la pression artérielle, et plus modérément sur le débit cardiaque.

Il s'agit d'une demande d'inscription à l'hôpital. L'indication concernée, c'est la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte. Ce produit a obtenu l'AMM le 23 août 2021 selon une procédure décentralisée et un statut réglementaire d'eurogénérique, c'est-à-dire que le produit de référence n'est pas disponible en France.

Les revendications du laboratoire sont dans le périmètre de l'AMM restauration et maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte, un SMR important dans cette indication, une ASMR IV par rapport aux autres *vasopresseurs* disponibles en France. Le laboratoire ne revendique pas d'ISP. Il s'agit d'un faible dosage de la noradrénaline. Il existe des dosages de noradrénaline entre 0,5 et 2 microgrammes par millilitre, qui sont indiqués notamment dans le traitement de l'urgence du collapsus et de la restauration et le maintien de la pression artérielle. Cette nouvelle présentation ne doit pas être diluée avant utilisation. Elle est fournie, prête à l'emploi. Elle est utilisable en injection ou en perfusion continue par une voie veineuse périphérique.

Juste pour remettre le contexte, selon le RCP, la posologie est comprise entre 0,04 microgramme par kilo et par minute et 0,1 microgramme par kilo et par minute. La perfusion peut être précédée par un bolus de 10 à 20 microgrammes.

La revendication du laboratoire repose uniquement sur des données issues de la littérature. Je vous balaye rapidement les publications qui ont été soumises par le laboratoire. Il y a eu cinq études dont le meilleur niveau de preuve était deux études randomisées en double aveugle comparatives, c'était Fan et al, et Ngan Kee. Le Professeur Bonnet vous donnera plus en détail les résultats de ces études. Il y a aussi une méta-analyse en réseau dont la méthodologie peut être discutée de Singh et al, en 2020, il. Il y a eu aussi une revue de la littérature et une étude de recherche de dose.

Les résultats vous seront plus détaillés par le Professeur Bonnet, mais globalement, ils étaient en faveur de la noradrénaline sur la survenue de l'hypotension dans l'étude de Fan et al, et également dans l'étude Ngan Kee. Le critère de jugement était la médiane du débit cardiaque à cinq minutes. Ensuite, la méta-analyse en réseau de Singh donnait des éléments plus du point de vue de la tolérance, les critères de jugement principal étaient l'excès de base au

niveau de l'artère ombilicale. Les résultats semblent être en faveur de la noradrénaline, mais encore une fois avec une robustesse qui était indiscutable.

Concernant l'anesthésie générale, le laboratoire a déposé trois publications, dont une étude randomisée en double aveugle comparative qui était versus un bolus d'éphédrine 6 microgrammes. Il y avait 292 patients. Dans cette étude, le critère de jugement principal était le syndrome de réponse inflammatoire systémique, et au moins une défaillance d'un organe survenant dans les sept jours suivant la chirurgie. Cette étude a été également en faveur de la noradrénaline pour le critère de jugement principal, à savoir que tous les critères de jugement secondaire étaient exploratoires. Là aussi, le professeur Bonnet va revenir sur ces résultats.

Pour ce dossier, on a fait appel au Professeur Bonnet pour qu'il vous apporte le côté pratique de cette indication, ainsi que Madame Sylvie Chevret, pour nuancer un peu les données qui ont été soumises par le laboratoire.

Je laisse la parole au Professeur Bonnet.

Francis Bonnet, membre de la CT. - OK, merci. Comme cela a été dit, effectivement, il s'agit d'une solution prête à l'emploi de noradrénaline pour dix microgrammes par millilitre de noradrénaline tartrate, cela fait 5 microgrammes équivalents de noradrénaline. Le mode d'administration intraveineux, c'est à la fois en bolus et en débit continu. Il y a deux comparateurs possibles actuellement. Il y en a plusieurs, mais disponibles en France, qui sont la phényléphrine ou néosynéphrine et l'éphédrine.

Le premier paramètre qui nous intéresse, c'est l'hypotension. C'est un événement d'une banalité incroyable en anesthésie. Selon le sédatif que l'on va donner, cela va être entre 30 et 50 % des patients qui vont présenter une hypotension. Le vrai sujet, c'est à quel niveau elle va être délétère pour le patient. Deux mécanismes principaux sont générateurs d'hypotension, c'est d'une part une baisse d'activité du système nerveux sympathique autonome qui résulte soit de l'effet d'anesthésiques généraux, soit l'effet d'un bloc neuroaxial, comme ce qu'on appelle la rachianesthésie qui consiste à injecter des anesthésiques locaux autour de la moëlle. C'est une anesthésie dépendant.

Le deuxième facteur, c'est l'hypovolémie, qui est plutôt chirurgie dépendant, dans le cadre d'un syndrome hémorragique.

Un autre élément important à considérer, c'est la mortalité. La mortalité ne peut pas être un critère de jugement, pour ce qui est de la mortalité induite par l'anesthésie. Cela peut l'être, mais il faut savoir qu'actuellement elle est extrêmement basse, elle est de l'ordre de 1 pour 100 000 et dans le contexte obstétrical, elle est même de l'ordre de 1 pour 1 000 000. Une étude peut donc avoir des difficultés à mettre en évidence un problème de mortalité.

Par contre, la mortalité péri-opératoire et la morbidité péri-opératoire, cela existe. Si l'on s'intéresse au caractère délétère de l'hypotension, on a ce travail qui date maintenant, mais qui a fait référence. Il montrait que l'hypotension était un des facteurs importants du pronostic en termes de morbidité pour les patients. Vous avez à gauche le *Mean arterial pressure*, le *BIS*, c'est la profondeur anesthésie, et la *MAC*, c'est globalement la concentration,

la quantité d'anesthésie qui est administrée au patient. Quand ces trois facteurs sont bas, et notamment la pression artérielle, et que ce niveau bas va perdurer, c'est le diagramme de droite, c'est corrélé avec une augmentation de la mortalité post-opératoire. C'est un point qui veut dire que globalement, il faut faire attention et être vigilant sur la baisse de pression artérielle en anesthésie.

Un dernier élément, qui a trait aussi au mode de présentation du produit. C'est l'élément de sécurité. Quand on fait de l'anesthésie, on dispose d'un certain nombre de seringues qui n'ont pas à administrer avec des produits dedans qui sont étiquetées. Ce sont des préparations qui sont faites pour la plupart immédiatement avant l'injection. On mesure, mais il y a un potentiel d'erreurs qui sont soit des erreurs de dilution, soit des erreurs d'administration, soit des erreurs de produit. On considère actuellement que ce taux d'erreur est de l'ordre de 1 %. Tout produit qui se présente comme prêt à l'emploi est un élément d'amélioration de ce facteur de sécurité, même si ce n'est pas démontré dans le dossier qui est présenté ici.

L'illustration de ceci, c'est qu'en matière de concentration, on a une comparaison. Là, c'est pour de l'adrénaline, mais le raisonnement est le même. Sur la droite, ce sont des seringues qui sont préremplies, et sur la gauche extrême, celles qui sont préparées immédiatement. On voit que les concentrations mesurées dans les seringues sont évidemment beaucoup plus aléatoires quand la préparation est faite de novo.

Maintenant, nous allons passer au dossier strictement parlant. D'abord la rachianesthésie et la césarienne. Il faut savoir que la rachianesthésie, c'est la technique de référence pour les césariennes programmées. Il y a deux types de césariennes : en urgence et programmé. Programmé, c'est à peu près 80 % des cas.

D'autre part, une rachianesthésie au cours de la césarienne, cela induit forcément une hypotension, d'autant plus que le bloc néo-axial est étendu. Il faut qu'il s'élève à peu près jusqu'en D4 pour être confortable, pour faire le geste. D4, c'est à peu près la ligne mamelonnaire.

Enfin, il y a une préoccupation évidemment qui est le nouveau-né, avec un focus sur la circulation placentaire, c'est-à-dire quels sont les effets de l'hypotension sur la circulation placentaire, parce que cela amène des éléments d'acidose qui pourraient être préjudiciables au nouveau-né.

Pour vous dire que c'est un sujet, une revue systématique Cochrane avait porté sur l'ensemble des techniques de prévention de l'hypotension, pas seulement l'utilisation du vasopresseur. En 2020, 125 études, à peu près 9 500 patients. C'est un sujet de préoccupation quotidienne.

Maintenant, pour revenir aux études qui sont dans le dossier, on a cette étude qui va comparer l'utilisation dite prophylactique noradrénaline en perfusion versus une utilisation qui est curatrice, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'administration préventive. L'administration préventive se fait dès la réalisation de la rachianesthésie, avec un débit de perfusion continue qui est fixe tout de même, qui est à 2,5 microgrammes par minute. L'administration curatrice, ce sont des bolus autant que de besoin pour corriger la survenue d'une hypotension qui elle-même est définie comme une baisse de pression artérielle inférieure à 80 % de la valeur de base.

Le résultat principal, je vous l'ai entouré, c'est pour dire que dans le groupe que l'on va appeler noradrénaline préventive, il y a 17 % de survenue d'hypotensions et dans le groupe curatif, il y a 66 % de survenue d'hypotensions. Encore une petite remarque, c'est qu'il y a un effet protocole, puisque le protocole est une administration de perfusion fixe, et que dans la vraie vie, on peut imaginer que ce débit de perfusion va être corrigé en fonction de ce qu'on voit en termes de variation de la pression artérielle. Néanmoins, on a une différence, et dans le fond, on pouvait se douter que l'administration de noradrénaline allait effectivement corriger le niveau de pression artérielle.

On a ensuite une comparaison. Une première comparaison qui est avec l'éphédrine, donc noradrénaline versus et l'éphédrine. Il faut savoir que l'éphédrine est administrée en bolus. L'éphédrine, c'est le vasopresseur qui est le plus utilisé actuellement au quotidien. Ce que l'on voit, c'est que la première ligne, finalement, l'incidence de l'hypotension est moindre dans le groupe noradrénaline. Cela tient à la noradrénaline peut-être, mais aussi au mode d'administration, encore une fois, en perfusion continue.

Par contre, ensuite, quand on regarde ce que j'ai encadré en bas, ce sont les scores APGAR sur les nouveau-nés à une minute et à cinq minutes. Sur un score macro comme cela, il n'y a aucune différence documentée.

La deuxième étude comparative qui est dans le dossier, c'est celle-là. C'est une comparaison néosynéphrine, phényléphrine, et noradrénaline. Le résultat en termes d'hypotension, c'est la même chose. En revanche, c'est retrouvé de façon assez constante dans cette étude et dans d'autres études, on a plus de bradycardies dans le groupe néosynéphrine. Ce n'est pas surprenant parce que la néosynéphrine, c'est un alpha plus strict, alors qu'il y a un petit effet beta pour la noradrénaline.

Quand on compare norepinephrine et phényléphrine, et peut-être Sylvie commentera dans la méta-analyse en réseau également, on retrouve cette incidence plus élevée de bradycardie. Est-ce préoccupant d'avoir une bradycardie inférieure à 50 ? C'est un sujet, mais disons que quand on le constate, on a tendance à la corriger.

On change de sujet maintenant et on passe à l'administration au cours de l'anesthésie générale. La seule étude qui est intéressante, c'est celle d'Emmanuel Futier, qui est une étude multicentrique française qui a été publiée dans le JAMA et qui comprend neuf centres qui ont participé à cette étude. Il faut savoir que les patients qui ont été sélectionnés pour cette étude sont des patients qu'on va qualifier de « à risque ». Ce ne sont pas des patients lambda. Ce sont des patients qui ont des comorbidités et qui sont placés au moins ASA2, voire ASA3 pour une grande partie d'entre eux, c'est-à-dire vraiment des patients qui sont comorbides.

A quoi correspond l'utilisation cette fois-ci de noradrénaline en perfusion ? A l'idée que pour de la chirurgie majeure, et c'est le cas ici, il y a les mécanismes d'hypotension que j'ai évoqués, mais il y a aussi probablement le développement de l'équivalent de CIRCE Syndrome, c'est-à-dire de syndrome inflammatoire, qui est responsable de cette hypotension pérenne, avec un potentiel retentissement sur les dysfonctions d'organes. C'est ce qui a été examiné.

C'est une étude randomisée qui a considéré deux groupes de patients : un groupe qui ajustait la pression artérielle à plus ou moins 10 % de la valeur de référence par la noradrénaline, et

l'autre qui corrigeait la pression artérielle quand elle descendait à un taux jugé préoccupant. Le critère du jugement principal, c'est un critère composite qui comprend des dysfonctions d'organes significatives, par exemple l'insuffisance rénale, des événements cardiovasculaires significatifs, des événements neurologiques significatifs. Sur ce critère composite, on a effectivement une différence qui apparaît entre les deux groupes qui est tout de même significative, 298 patients dans l'un, 292 dans l'autre. On a un taux d'incidence de l'évènement composite qui est de 38,1 % versus 51,7 %, sans différence néanmoins sur la mortalité seule entre les deux groupes.

Cette étude a essentiellement pour objectif, en dehors du fait qu'elle est dans le dossier de la noradrénaline, mais de soutenir une pratique qui est de plus en plus courante, qui consiste à administrer ces microdoses ajustées de noradrénaline pour maintenir la pression artérielle dans ce contexte bien spécifique des patients chirurgie lourde ASA3, qui ne représentent pas évidemment la totalité de l'échantillonnage des patients qui sont soumis à de l'anesthésie et de la chirurgie.

Pour conclure, et là encore, il y a des méta-analyses que je laisse à Sylvie commenter. Il n'y a pas d'ambiguïté sur l'effet de la noradrénaline sur la pression artérielle. La présentation telle qu'elle est faite est tout à fait adaptée à l'usage, notamment en termes de maniabilité et en termes de prévention de l'hypotension, notamment dans le contexte de la césarienne et de la rachianesthésie, vous l'avez vu. Une solution prête à l'emploi a l'intérêt théorique, puisque non démontré ici, de prévenir la survenue d'erreurs. Néanmoins, il n'y a pas de supériorité démontrée sur des critères forts. On l'a vu sur le bradycardie, mais sur des critères importants, il n'y a pas de supériorité démontrée par rapport aux autres vasopresseurs, éphédrines et phényléphrine. La supériorité est sur les critères mineurs.

La proposition, c'était un SMR important et finalement, je m'étais rangé à l'idée de faire une ASMR V.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Merci. Sylvie.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Il y a deux méta-analyses. La première, c'est une méta-analyse en réseau, dans la situation de la prise en charge de l'hypotension chez les femmes qui ont une césarienne sous rachianesthésie. Ce qui est frappant, c'est que les critères d'inclusion ont été restreints à des données d'essais cliniques randomisés, analysées du moins avec des données en intention de traiter. C'est plutôt une bonne chose.

Les critères d'inclusion étaient larges, puisque je ne sais pas si Monsieur Bonnet a quelque chose à dire là-dessus, mais ce n'était pas restreint aux seules situations de césarienne programmée ni à un objectif prophylactique, ou thérapeutiques de l'hypotension artérielle, de l'administration des vasopresseurs. C'était soit pour prévenir, soit pour traiter.

Par ailleurs, ils ont fait une méta-régression qui suggère que ces paramètres pouvaient être influençant sur les résultats. La méta-analyse a inclus 52 essais randomisés sur les 112 qui ont été étudiés dans le texte, pour un total de 4 126, ce qui représente des essais moyens, avec 79 inclus en moyenne par essai.

Concernant les hypothèses sous-jacentes, je ne sais pas si c'est la bonne quadrature du cercle. Il n'y a pas d'étude vraiment du biais de sélection de ces études, même si on peut imaginer qu'il n'y en a pas, puisqu'ils n'ont pas simplement sélectionné des études publiées, mais des études revues dans les registres Cochrane et *Clinical trials*. Il n'y a pas d'évaluation effective. En revanche, il y a une évaluation du risque de biais qui montre des sources de biais au moins pas claires sur beaucoup d'études. Plus d'un quart des études ont au moins un problème de validité interne.

Plusieurs critères de jugement ont été retenus, notamment chez le fœtus, sur ce qui faisait sur l'essai le *base-excess* dans le sang du cordon, le pH artériel, la pCO₂, le score APGAR. Et pour la mère : les nausées vomissements, hypertension et bradycardie. L'analyse a utilisé une approche bayésienne qui a permis de prendre en compte l'hétérogénéité de l'effet. Les hypothèses spécifiques qui sont des méta-analyses en réseau, sont des hypothèses de transitivité de la méta-analyse et l'hypothèse de cohérence. On en parlait tout à l'heure, il faudrait s'assurer que toute femme a pu être incluse dans n'importe lequel de ces essais, dans la mesure où certains concernaient des situations de prophylaxie et d'autres des situations de traitement, certaines concernaient des femmes en situation de césarienne, en urgence ou programmées. On demandera à Monsieur Bonnet de nous dire si ce sont des situations homogènes.

L'hypothèse de cohérence, qui est qu'il n'y a pas de discordance entre les résultats des comparaisons directes et indirectes, n'a pas été étudiée. Il y a une figure qui est une espèce de hytmalote 2.09.22 a été utilisée, mais elle est relativement incompréhensible.

Les réseaux sont complets, tous les nœuds sont connectés, ce qui est assez rare. C'est essentiellement centré sur la comparaison de la phényléphrine et de l'épinéphrine, la noradrénaline, le métaraminol et la méphentermine apportent beaucoup moins d'informations. Le mode d'administration était plus souvent, pour 24 de ces essais, c'est-à-dire la moitié, un bolus ou une perfusion.

Sur les résultats, ils mettent en avant la supériorité de l'éphédrine sur le critère principal, notamment une probabilité maximale parmi les différents traitements comparés de premier classement. Sur les autres critères, l'ordre des préférences est modifié.

En conclusion, ils signalent la norepinephrine et le metaraminol comme les mieux tolérés chez le fœtus, même si ces résultats peuvent être remis en cause du fait de la violation des hypothèses. Mais on en a parlé largement ce matin.

La deuxième méta-analyse a été réalisée pour comparer la vasopressine et la norepinephrine sur les modifications de pression artérielle moyenne et de fréquence cardiaque en anesthésie générale. Elle est beaucoup plus restreinte puisqu'elle n'a inclus que six essais randomisés, dont la moitié concernait des malades qui avaient reçu un pontage aorto-coronarien.

La qualité des études a été évaluée en termes de risques de biais et non de biais de sélection. Là encore, il y a des problématiques de validité interne sur chacune de ces études. Le critère principal, c'est la variation de pression artérielle moyenne. Les auteurs concluent à l'absence de différence avec un *forest plot* qui montre une très forte hétérogénéité, puisqu'il y a un I², pour ceux qui voient ce que c'est, à 84 %, ce qui est tout de même énorme. On voit que la

plupart des études n'ont pas conclu à la supériorité de la noradrénaline, mais une seule conclue à l'infériorité et à la supériorité de la vasopressine.

Ces études sont de faible taille et posent des problèmes de qualité non négligeables. Dans tous les cas, comme l'a dit Clara tout à l'heure, l'absence de démonstration d'une différence n'est en rien la démonstration de l'absence de différence.

Pierre Cochat, Président. - Très bien Merci à vous deux. Jean-Christophe.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Je voulais poser une question à Francis Bonnet. C'est a priori la première présentation d'une noradrénaline qui est prête à l'emploi, ce qui facilite énormément l'utilisation. On peut peut-être souligner cet effort, même si la démonstration est extrêmement fragile. On a entendu vos rapports à tous deux.

Je voulais mettre en parallèle le fait que dans le traitement de l'arrêt cardiaque, la posologie chez l'enfant est de 10 microgrammes par kilo, validée essentiellement sur des analyses expérimentales notamment chez le chien. Le paradoxe c'est que la dose chez l'enfant est finalement dérivée directement de celle du chien., c'est tout à fait surprenant. Par contre, on n'a pas fait mieux actuellement en termes d'évidence.

Or, à chaque fois qu'il y a un arrêt cardiaque, une situation urgente, on est obligé, en pédiatrie, de faire des dilutions qui est une source considérable d'erreurs. Le fait d'éviter les erreurs, je vous rappelle le papier qui a été fait en 1989, *Rare humanum est*, sur le nombre d'erreurs qui sont menées dans les services d'urgence de réanimation et éventuellement de pédiatrie, ou de réanimation pédiatrique, n'est pas à privilégier par une ASMR IV, malgré la difficulté de démontrer une supériorité de la noradrénaline présentée, ou CRONOMIR par rapport à l'éphédrine et à d'autres vasopresseurs.

En fait, c'est juste sur la présentation que pourrait siéger finalement une supériorité de cette CRONOMIR par rapport aux autres adrénalines. Le reste est périphérique.

Pierre Cochat, Président. - Le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS. - Je me permets juste de préciser que dans le libellé du RCP, c'est bien précisé dans la posologie que cette concentration n'est pas adaptée aux situations de soins critiques, et que l'indication est réservée uniquement chez l'adulte. Je voulais juste rapporter cette précision.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Tout à fait d'accord, mais si cela pouvait inciter d'autres laboratoires à faire des présentations, par exemple dans le cadre de l'arrêt cardiaque, soit en réanimation, soit via le SAMU. La présentation de l'adrénaline se caractérise actuellement par la nécessité de faire des dilutions au moment de l'extrême urgence. C'est une source incroyable d'erreurs. Ils ont des difficultés sur le plan pratique. Là, ce laboratoire a fait une présentation qui était adaptée, prête à l'emploi. C'est le seul intérêt.

Sylvie Castaigne, membre de la CT. - Je pensais la même chose en écoutant le début de la discussion et la présentation. Si cette présentation permet de favoriser de meilleures pratiques. Sur le risque d'erreur de seringue, on sait très bien que c'est très important en pratique, et souvent sous-évalué. D'autre part, si cela permet de faire une prophylaxie des

chutes de tension pendant l'anesthésie, etc., c'est tout de même utile. Je pense à la mère qui accouche ou de l'enfant, bien sûr, et les risques de bradycardie, et tout ce qui a été montré. Indépendamment de la comparaison avec les autres produits, mais qui sont plus difficiles d'utilisation, puisqu'il va falloir les diluer, si je comprends bien, s'il y a un continuum entre la présentation et les effets bénéfiques, personnellement, j'aurais tendance aussi à aller vers une ASMR IV.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Et de la fragilité des démonstrations, c'est vrai.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Claude.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Merci. Sur les faits que nous ont présentés Francis et Sylvie, je crois qu'il est difficile de faire autre chose qu'une évaluation RISK important et ASMR V. Il n'y a pas de preuve de supériorité par rapport aux autres formes de noradrénaline qui sont disponibles.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'y a pas d'études.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il n'y a pas d'étude. En revanche, effectivement, la facilité d'utilisation et la plus grande sécurité d'utilisation pourraient justifier éventuellement un ISP, bien qu'il ne soit pas demandé par le laboratoire.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Juste pour répondre sur l'ensemble de ce qui vient d'être dit. Oui, bien sûr, il y a même des préconisations de la société savante en l'occurrence, pour dire qu'il faut nous aider à avoir des seringues prêtes à l'emploi pour éviter un certain nombre d'erreurs. Il n'y a pas de discussion là-dessus. Le fait de disposer de seringues prêtes à l'emploi, c'est mieux dans le quotidien et probablement, parce que ce n'est pas démontré, effectivement, cela va diminuer ce type d'erreur. Il en restera d'autres, mais cela va diminuer ce type d'erreur. Voilà ce qu'on peut dire là-dessus.

Juste pour préciser aussi ce qu'a dit Sylvie concernant les césariennes. Les césariennes en urgence, ce n'est évidemment pas la même chose, c'est soit pour dystocie dans le travail, soit pour souffrance fœtale. Cependant, une césarienne en urgence pour laquelle on aurait le temps de faire une rachianesthésie, cela existe bien sûr, mais disons qu'on est un peu plus... Il y a le code rouge, le code orange, etc. On n'est pas dans le code rouge à ce moment-là, et on a donc une situation un peu moins critique. C'est un groupe hétérogène pour répondre sur le plan méthodologique entre urgences et notamment pour la souffrance du fœtus et du nouveau-né, bien sûr. C'est plus un groupe plus à risque et probablement plus à risque d'hypotension également.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le fait qu'ils disent que ce soit curatif ou prophylactique ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Aujourd'hui, de plus en plus, on fait la rachianesthésie et on démarre la perfusion. Autrefois, j'ai envie de dire qu'on attendait que cela chute pour corriger. D'ailleurs la différence dans les comparaisons entre les différents agents vasoactifs, vasopresseurs, c'est souvent plus le mode d'administration que le produit lui-même, probablement, aux bradycardies près. L'intérêt du produit aussi dans son prêt à emploi, dilué, on va pouvoir avoir une perfusion continue et une titration qui permettent de corriger au

mieux plutôt que : ah, ça baisse, donc un bolus. C'est moins les montagnes russes que ce qui se faisait antérieurement.

Pierre Cochat, Président.- Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Une question : on a comparé l'éphédrine avec la noradrénaline, en fonction des stratégies que tu as précisées. On sait que la noradrénaline peut avoir un effet rebond quand on l'arrête, ce que l'on n'a pas avec l'éphédrine puisque c'est des *one shot*. Dans ces situations, quand on arrête la noradrénaline, peut-on avoir un effet rebond ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Non, il n'y a pas d'effet rebond.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- On ne peut pas arrêter la noradrénaline d'un seul coup. Classiquement, quand on met quelqu'un sous noradrénaline, notamment en réanimation, on n'arrête pas le...

Francis Bonnet, membre de la CT.- Ce n'est pas un usage choc séptique, etc. On est dans les microdoses. La noradrénaline va restituer du tonus sympathique et contenant/contenu, elle va maintenir la pression. Une remarque au passage, on ne discute pas beaucoup de débit cardiaque, ce qui serait la finalité. Il y a quelques mesures, mais sur les césariennes, on ne va pas faire des mesures de débit cardiaque. Il y a une mesure en impédance métrique qui montre effectivement faiblement le débit cardiaque. Ce serait le paramètre d'ailleurs, *in fine*, le plus pertinent, mais on n'en dispose pas.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe, tu as gardé la main levée ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Non, je voulais juste rebondir sur l'intervention de Jean-Claude Daubert. Au fond, la commission de transparence a trois leviers, le SMR, l'ASMR et l'ISP. La faiblesse de la démonstration ne permet pas probablement de modifier ni le SMR important, ni l'ASMR V.

Par contre, la praticabilité de cette présentation pourrait se valoriser par un ISP. C'est quelque chose que nous avons évoqué dans le groupe pédiatrie, je le rappelle. Quelque part, même si le laboratoire ne l'a pas demandé, peut-être est-ce un des troisièmes leviers qui permettrait de valoriser une présentation qui éviterait des erreurs, faute de pouvoir modifier le SMR et l'ASMR sur la faiblesse de la démonstration donnée par le laboratoire. Qu'en pensez-vous ?

Pierre Cochat, Président.- Je ne suis pas opposé sur le principe, on verra ce que pense la majorité des membres.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y a pas d'amélioration.

Pierre Cochat, Président.- C'est ce que je pensais, mais j'ai revu la doctrine. Finalement, la dernière ligne concerne les cas particuliers qui permettent à la CT de prendre la décision.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est au cas par cas, dans une situation exceptionnelle. Mais celle-ci pourrait éventuellement convenir.

Pierre Cochat, Président.- Avant Etienne, le chef de projet voulait intervenir.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui. Je voulais juste apporter une petite précision par rapport à la méta-analyse que Madame Chevret a détaillée. En plus de tous les biais expliqués, c'était aussi comparer à la vasopressine, qui est à ce jour non disponible en France. C'était juste une précision par rapport aux données disponibles comparatives.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je voulais juste revenir sur l'évaluation de ce dossier en particulier. Parce que dans le fond, l'apport de ce médicament, c'est uniquement une dilution différente d'un pool de noradrénaline. En effet, on a vu tout le corpus de littérature qui montre que c'est bien d'avoir de la noradrénaline d'analyse. Mais on est d'accord qu'aucune de ces études n'a concerné ce produit, et cette dilution en particulier.

Je trouve que c'est compliqué. Je suis d'accord pour valoriser un SMR important, parce qu'en effet, c'est sûrement intéressant d'avoir une dilution qui est plus appropriée, mais de là, à valoriser une dilution différente, cela veut dire que l'on peut faire avec tous les médicaments que l'on a évalués, qui ont parfois des présentations qui sont avec des dilutions qui sont plus ou moins pratiques, ou des présentations qui sont plus ou moins pratiques. L'autre jour, on a parlé de blisters ou de pots, on risque de devoir faire des évaluations de chaque présentation que l'on a, et de donner des notes différentes en fonction de la praticité, ou de bénéfices éventuels putatifs, de différentes dilutions de médicaments ou d'emplois.

Autant le SMR est important, en effet, parce que le CRONMIR, théoriquement, peut réduire les risques d'erreurs de dilution. Autant de valoriser avec un ISP ou une ASMR IV, je suis un peu gêné parce que cela ne rentre pas non plus dans les critères qu'on s'est donnés d'ISP. Ou en effet, à part mettre dans un cas particulier, mais c'est un cas particulier qui risque de devenir assez vite un cas général, si on met un ISP à ce médicament.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec toi. Le SMR et l'ASMR, je suis d'accord pour repartir sur de l'important, et que ce que l'on vient de dire n'influence pas à l'ASMR, je suis tout à fait d'accord.

En revanche, l'ISP, je me retourne vers Francis, on est bien d'accord, que c'est le seul produit actuellement qui a cette présentation. Tu confirmes aussi que cette présentation correspond à un besoin pratique ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est le seul produit qui a cette présentation, à ma connaissance, oui. Deuxièmement, oui, cela facilite la vie, d'une part, et deuxièmement, cela contient un potentiel d'éviction d'erreurs, non démontré, mais je dirais logiquement.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, mais le « cela facilite la vie », on a été plusieurs à réagir. Ce n'est pas non plus ce que l'on attend.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui, mais tu me demandes si cela facilite la vie, je te réponds : « cela facilite la vie »

Pierre Cochat, Président.- C'est de savoir si cela limite ou si cela majore la sécurité.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui, c'est ça. Quand je dis « cela facilite la vie », c'est une expression, au total, cela améliore potentiellement la sécurité pour le patient.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Il y a tout de même quelque chose que je ne comprends pas, parce que la rachianesthésie, cela se prévoit, on n'est pas dans l'urgence extrême de l'arrêt cardiaque. Quand on prépare son plateau, on peut très bien préparer à partir d'une ampoule et faire la dilution au calme sans se tromper, le produit. J'ai tout de même beaucoup de mal à ... Bien sûr que tout ce qui facilite la vie, c'est mieux pour travailler. Mais là, tout de même, cela me paraît excessif comme argument pour obtenir un ISP, honnêtement.

Sinon, effectivement, comme l'a dit Etienne, on va nous donner tous les prérequis, tous les prêts à l'emploi, et on va les passer en ISP.

Francis Bonnet, membre de la CT.- ce n'est pas l'ISP, mais sur le côté au calme et sans se tromper, en fait d'abord le calme, on parle d'un endroit un peu particulier, si je puis dire, et sans se tromper, eh bien non, on se trompe, tous les jours.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Je suis d'accord, on se trompe. Si cela peut aider à ne pas se tromper, qu'il y ait un SMR important, c'est bien. Mais franchement, l'ISP sur le fait que... Alors qu'on est au calme, on est dans son travail, dans sa profession, on n'est pas dans l'arrêt cardiaque. On prépare le plateau.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Rassure-nous, on se trompe souvent ?

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- On se trompe, mais tout le monde se trompe.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Mais est-ce souvent ?

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- C'est assez surprenant pour un médicament ancestral.

Pierre Cochat, Président.- Je ne suis pas surpris. Sylvie Castaigne.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Honnêtement, je ne comprends pas le raisonnement qui dit « on ne va pas donner une ASMR plus important, ou un ISP, dans la mesure où tous les laboratoires vont revenir avec des dosages différents, etc., et on va revoir tous les dossiers. »

Inversement, si on sous-évalue un médicament qui peut apporter quelque chose, je redis que les erreurs, on l'a vu en hématologie. Une fois qu'on a vu une erreur et qu'on a fait la remontée d'informations que l'on a cherché s'il y avait eu des erreurs de la même façon, pour les fonctions lombaires de l'enfant, avec les méthodes comme cela, on en a trouvé. On sait très bien qu'on sous-évalue les erreurs. Je trouve que c'est très important.

Si on sous-évalue inversement, on ne l'aura jamais de la part des laboratoires. Ils ne vont pas vouloir préparer des dosages différents. Or souvent, on se plaint de ne pas à avoir les dosages différents, en pratique. Inversement, on va les décourager de faire la démarche d'améliorer les présentations de certains médicaments. La noradrénaline, ce n'est pas un médicament lambda.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est un eurogénérique. Il n'y a pas eu de développement,

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Il n'y a pas eu de développement, je suis d'accord, mais il faut voir la réalité des choses. Par exemple, on dit : l'hypotension, on va la remonter chez la femme qui accouche sous césarienne. Mais en vérité, vous savez bien ce que cela veut dire. Cela veut dire qu'elle part dans le décor, qu'elle vomit tripes et boyaux et qu'elle ne « bénéficie » pas de la césarienne. C'est parce que vous ne voulez voir que le côté statistique et la présentation du dossier. J'essaie de plaider l'autre côté, c'est-à-dire en clinique ce qui se passe, les accidents, la praticité, tout de même c'est important et éventuellement les conséquences pour les patients. Je veux bien qu'on ne parle pas des patients mais la conséquence d'une hypotension est importante.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Mais ne faut-il pas démontrer les effets ? Les effets ne méritent-ils pas d'être démontrés ? C'est un peu notre rôle, Sylvie.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, on peut s'amuser à relancer des études en disant on va donner aux patients la noradrénaline avec ces petites seringues, ces petits dosages, ou pas, et voir qu'il y en a plus qui ont fait des hypotensions. Je veux bien qu'on s'amuse à faire cela.

C'est pour cela que j'ai demandé s'il y avait un lien entre le fait d'avoir ces dosages et le fait de faire de la prophylaxie, par exemple, pendant les césariennes ou pas, ou de prévenir les accidents qu'il peut y avoir.

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

Pierre Cochat, Président.- Rapidement, Albert et Patrick

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Juste, je voulais revenir, parce que SMR ASMR, pour moi, c'est très clair, je suis complètement l'avis de Francis, mais par rapport à l'ISP. Autant pour faire le parallèle entre la (maudible 2.29.37) dans le cadre du choc anaphylactique, a mise à disposition, parce que c'est de l'adrénaline, mais c'est dans son dispositif qu'il est important parce qu'il est utilisable par personne lambda, on peut considérer qu'il peut avoir un ISP. Je ne sais pas s'ils ont eu un ISP pour cela.

Autant, là, dans la pratique c'est fait pour être utilisé par des professionnels. La dilution est faite par des professionnels. Le risque d'erreur, je l'entends, mais ce sont les professionnels qui préparent ces médicaments au quotidien. Le reconnaître comme ISP dans ce cadre n'a rien à voir avec l'utilisation de l'adrénaline dans le choc anaphylactique mis à disposition des usagers, qu'il y a une vraie révolution.

Pierre Cochat, Président.- Patrick.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voulais simplement dire que si l'on évite un accident sur 100, cela a un intérêt de santé publique.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Mais si on prépare sa seringue sur son plateau avant d'aller faire sa rachianesthésie, que ce soit la seringue que l'on aura préparée soi-même à la bonne dilution, ou celle dont nous parlons et que l'on donne aux gens, ce sera la même chose pour le patient. En fait, il y a tout de même un problème de pratique. Quand il y a un arrêt

cardiaque, avoir la seringue toute prête d'un milligramme d'adrénaline pour la faire à n'importe qui, on le comprend. Mais là, dans un cas où c'est finalement relativement prévu, je ne comprends pas comment on peut valoriser un produit qui est entièrement prêt à la dilution que l'on souhaite alors que l'on peut le faire soi-même.

Francis Bonnet, membre de la CT.- La seule chose que je peux dire, c'est que le faire soi-même, c'est une source d'erreurs.

Pierre Cochat, Président.- Je propose qu'on passe au vote. SMR, ASMR, ISP. On commence par l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Favorable : 8

Défavorable : 14

Abstention : 0

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous allons passer au SMR

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Important : 22

Pas important : 0

Abstention : 0

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous passons à l'ASMR

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ASMR IV : 3

ASMR V : 18

Abstention : 0

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Intéressante discussion.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je voulais répondre à Sylvie, maintenant que le vote est fait. Par exemple, je m'occupe du COMEDIMS de mon établissement. Ce médicament est présenté au niveau du COMEDIMS, bien évidemment que je vais le prendre. Le laboratoire, puisque cela t'inquiète, s'y retrouvera au niveau de l'effet volume, parce que le côté praticité, ils le retrouveront dans ce médicament qui sera à disposition. Il sera largement diffusé parce que cela facilitera le travail des IA, des anesthésistes. Ils se rattraperont sur l'effet volume ce qu'ils n'auront pas gagné sur l'ISP ou l'ASMR IV. Tu n'as pas de crainte à avoir. D'autres laboratoires suivront aussi.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Mais c'est vrai que dans ma tête, j'ai du mal à comprendre que l'amélioration du service médical rendu ne concerne que des comparaisons avec des comparateurs agréés, et pas l'amélioration du service médical. Pour moi, cela voulait dire aussi l'amélioration de la mise à disposition d'un nouveau conditionnement.

Pierre Cochat, Président.- Là, on aura la démonstration, par exemple, que le nombre d'accidents est réduit, OK. Mais ce n'est pas le cas, on n'a pas de démonstration.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Dans la pratique, Francis nous l'a bien dit, que cela rendait des services.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais c'est de la présomption tout de même.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Sur le nombre d'accidents, il faudrait 10 000 sujets. C'est impossible. Par contre, Francis nous a montré une diapo extrêmement éloquente où on voit une variation, mais du simple au triple dans les dilutions faites à la main tranquillement, versus les trucs industriels qui restent. C'est normal, c'est une machine qui le fait, ce n'est pas un être humain.

Pierre Cochat, Président.- Bref. Je voulais revenir sur le fait qu'on nous propose d'adopter sur table CRONOMIR. Je suis d'accord. OK.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

CIRCE Syndrome6
D45

hytmatlote18

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