



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 octobre 2023

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. MAPAKNA - Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons pris un peu de retard. Nous passons à MAPAKNA avec notre chef de projet puis Corinne Alberti et Dominique Luton. Il n'y a pas d'expert externe. Stéphanie nous donne les liens.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous allons examiner la spécialité MAPAKNA, nifédipine 20 milligrammes en comprimé à libération prolongée dans le cadre de sa demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes :

- présentant des contractions utérines douloureuses régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes ;
- ayant un raccourcissement significatif du col clinique ou échographique ;
- entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée ;
- présentant un rythme cardiaque fœtal normal.

Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM en procédure nationale du 16 février 2023. C'est la première AMM de la nifédipine dans cette indication. Avant celle-ci, l'utilisation se faisait donc hors AMM. Pour cette demande, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique. Il ne revendique pas d'ISP.

Concernant l'atosiban, TRACTOCILE, l'inscription date d'années 2000 et il avait obtenu un SMR important et une ASMR de niveau I. C'était le premier antagoniste compétitif de l'ocytocine. Aujourd'hui, il est générique.

Je passe rapidement sur l'objectif de la prise en charge. C'est donc pour retarder la naissance et diminuer ainsi la mortalité et la morbidité néonatales. D'après les recommandations, on retrouve la nifédipine en première intention et l'atosiban en cas d'échec. Je laisserai le Professeur Luton développer ce point juste après.

Cette demande repose essentiellement sur trois études, l'étude Al-Omari, une étude interventionnelle comparative contrôlée, randomisée, en ouvert, monocentrique, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'atosiban et de la nifédipine pour prévenir ou retarder le travail prématuré chez 71 femmes enceintes de 24 à 35 semaines.

Le critère d'évaluation était le pourcentage de femmes qui n'avaient pas accouché et qui n'avaient pas eu besoin d'un autre médicament pour obtenir la tocolyse ou éviter les effets secondaires au bout de 48 heures à 7 jours. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes concernant l'efficacité tocolytique à 48 heures et 7 jours. À 48 heures, on avait 77,4 % des patients du groupe atosiban qui n'avaient pas encore accouché contre 81 % pour le groupe nifédipine.

Il y a ensuite l'étude Salim et al., qui est une étude comparative, randomisée, ouverte, monocentrique dont l'objectif était de comparer l'efficacité tocolytique et la tolérance de la nifédipine à celle de l'atosiban à 48 heures chez 149 femmes enceintes entre 24 et 33 semaines avec une menace d'accouchement prématuré. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de femmes qui n'avaient pas accouché et n'avaient pas eu besoin d'agent tocolytique dans les 48 heures. Le pourcentage de femmes qui n'avaient pas accouché et n'avaient pas eu besoin d'un autre agent était significativement plus élevé chez les femmes sous atosiban par rapport à la nifédipine avec 68,6 % contre 52 % pour le groupe nifédipine.

Enfin, on a l'étude APOSTEL III, une phase 3 comparative, contrôlée, randomisée, en ouvert, multicentrique. L'objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité de la nifédipine contre l'atosiban chez 105 femmes menacées d'accouchement. Le critère d'évaluation principal a été le score composite comprenant la mortalité périnatale à l'hôpital et des morbidités périnatales graves comme la dysplasie bronchopulmonaire, la septicémie, les hémorragies intraventriculaires, la leucomalacie périventriculaire ou l'entérocolite néonatale.

Tous les bébés présentant un ou plusieurs de ces résultats avant la sortie d'hôpital ont été considérés comme répondant au critère de résultat primaire. Le pourcentage était similaire sur les issues périnatales défavorables chez les bébés nés de femmes menacées de naissance prématurée, avec 14 % contre 15 % dans le groupe atosiban, et un taux de mortalité périnatal plus élevé mais non significatif a été constaté dans le groupe nifédipine, avec 5 % contre 2 % pour le groupe atosiban.

Nous n'avons pas d'évaluation de la qualité de vie prévue dans cette étude, ce qui peut s'expliquer par la durée très courte, de 24 à 48 heures, de traitement.

Concernant la tolérance, on retrouve les effets indésirables liés aux inhibiteurs calciques qui sont dus à leur mécanisme d'action. Dans le RCP, on retrouve les mêmes effets indésirables, à savoir hypotension, céphalées, bouffées vasomotrices, malaises, tachycardie, palpitations. Les risques identifiés dans le PGR notés comme importants sont l'hypotension sévère, l'infarctus du myocarde, l'angor stable, l'œdème aigu pulmonaire, les dyspnée sévères et l'hypersensibilité.

Les points de discussion de ce dossier sont les suivants. Il y a le fait que les données soient basées sur la littérature, puisque ce sont des études bibliographiques avec de nombreuses limites méthodologiques. Le point important, c'est que la nifédipine a un usage bien établi et recommandé en pratique. La nifédipine est per os, contre l'atosiban qui est en intraveineux, avec donc une amélioration des commodités d'emploi. Il y a ensuite l'absence de données d'efficacité et de tolérance entre 22 et 24 semaines, qui ne permet pas de conclure à l'utilisation sur cette partie de l'indication.

Je laisse la parole au Professeur Dominique Luton, qui va vous présenter la pathologie, les traitements et les principaux points de discussion, et ensuite à Corine Alberti qui vous présentera les résultats de la comparaison indirecte.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je vais juste vous faire un bref rappel du traitement de la menace d'accouchement prématuré et de la place attendue du MAPAKNA LP 20 milligrammes. C'est de la nifédipine qui est utilisée dans notre domaine en cure per os de

48 heures dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré qui, vous le savez, est une complication redoutée et fréquente du déroulement des grossesses. La lutte contre celle-ci est véritablement une action de santé publique, puisque cela évite de longues prises en charge, des séjours en réanimation et une morbidité non négligeable, et surtout une morbidité postnatale avec des conséquences à long terme sur le développement.

Historiquement, les menaces d'accouchement prématuré ont d'abord été traitées par les bêtamimétiques. Cela a duré longtemps, mais finalement, avec les effets secondaires induits, cela a finalement été abandonné, puis il y a eu les inhibiteurs calciques. Cela a longtemps été le LOXEN, nicardipine, toujours en hors AMM, puisque les laboratoires ne voulaient pas trop se mouiller. Ils ne veulent pas prendre de risque avec les grossesses. Le LOXEN était utilisé soit en intraveineux, avec de nombreuses complications, soit per os. Finalement, dans les années 1990-2000, sont arrivés les inhibiteurs du récepteur à l'ocytocine, avec un effet qui a priori était beaucoup plus efficace. C'est l'atosiban, qui jusqu'à présent a été réservé au traitement en deuxième ligne par voie intraveineuse, le plus souvent en cas d'échec du traitement en première ligne qui actuellement est la nifédipine.

Les autres traitements supposés de la menace d'accouchement prématuré, comme vous avez peut-être pu le voir dans le rapport, donc tout ce qui est cerclage, progestérone, pessaires, n'apportent rien à l'analyse de l'intérêt de la nifédipine LP 20 milligrammes parce qu'ils ont des positionnements complètement différents et en aucun cas on ne peut les considérer comme des comparateurs.

Jusqu'à il y a quelques mois, la situation était relativement standardisée et bien bornée par nos sociétés savantes, dont le Collège et la Société de médecine périnatale. Le traitement de la menace d'accouchement prématuré était dans un premier temps l'ADALATE LP 20 milligrammes suivi d'un entretien sur 48 heures et rarement d'éventuelles répétitions d'administration. En cas d'échec ou en cas de facteur de gravité d'emblée d'une menace d'accouchement prématuré, c'est l'atosiban qui était choisi, qui est plus cher — c'est un autre débat — et qui par contre est un traitement par voie intraveineuse. Bien entendu, il faut accompagner cela de toutes les autres mesures accompagnatrices comme la corticothérapie, le sulfate de magnésium, et l'adressage sur un site adapté à la prise en charge.

Malgré quelques études internationales d'efficacité, l'ADALATE n'avait jamais eu l'AMM dans cette indication puisqu'elle n'a jamais été revendiquée par son laboratoire. Il y a quelques mois, l'ADALATE LP a été tout simplement retirée du marché, sans concertation, laissant un peu la communauté obstétricale démunie, avec un stock d'avance d'ADALATE LP 20 et la perspective de rechanger ses protocoles en utilisant de l'ADALATE 30 LP.

La HAS s'était mobilisée aussi. Entre-temps, il a fallu chercher un remplaçant pour l'ADALATE. Le laboratoire MAJORELLE a récemment sorti le MAPAKNA, qui est juste finalement le même inhibiteur calcique que l'ADALATE dans l'indication du traitement de la menace d'accouchement prématuré, et ils ont obtenu pour cela l'AMM décentralisée en France.

Stricto sensu, le MAPAKNA ne devrait être comparé qu'aux inhibiteurs calciques de même classe et avec les mêmes modalités d'administration. Son intérêt particulier par rapport à l'atosiban est d'être en prise per os.

Finalement, depuis la disparition de l'ADALATE LP, on est un peu dans la difficulté et un peu démuni pour le traitement de la menace d'accouchement prématuré. En tout cas, on est un peu perturbé parce qu'on doit changer nos protocoles. Cela va prendre encore des années pour revalider si on change de médicament, en sachant qu'il ne nous reste que deux alternatives. Soit on a l'équivalent de l'ADALATE LP 20 milligrammes, et on peut continuer comme nous le faisons avant, soit on ne l'a pas et on pourrait décider éventuellement de traiter toutes les MAP par atosiban, mais cela voudrait dire par voie intraveineuse et probablement avec un coût plus élevé sans avoir forcément plus d'efficacité.

Je voulais juste ajouter un truc par rapport à l'ADALATE. IL y a un certain nombre de contre-indications ou de précautions d'utilisation, et une qui n'était pas dans le RCP, qui était l'association à un traitement antirétroviral boosté au NORVIR. Je vous ai fourni les références et je pense qu'il faut quand même le mentionner parce que là où je travaillais auparavant, à Bichat, on avait pas mal de patientes HIV. Nous avons eu deux histoires d'association d'ADALATE dans ce contexte avec des collapsus. Je crois qu'il faut le signaler quand même.

Pour conclure, compte tenu de l'absence d'autres alternatives en première intention, si on pense toujours que l'atosiban reste un médicament de deuxième intention, alors le MAPAKNA LP 20 est pour nous indispensable dans notre pharmacopée dans le domaine de la périnatalité à ce jour.

C'est pour cela qu'à ce titre, mon opinion est qu'il faut lui attribuer un SMR important et qu'a priori, par contre, il n'apporte pas de choses supplémentaires par rapport à ce qui existait et ce serait donc plutôt une ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Continue ?

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CHT. J'ai eu à regarder cinq études, mais je vais me polariser essentiellement sur trois. Il y a eu une première méta-analyse avec une comparaison indirecte qui a été effectuée en 2003 et qui a été publiée dans un bon journal, qui comparait la nifédipine à l'atosiban, mais via une comparaison indirecte qui passait par des études contre les bêtamimétiques. À l'époque, cela a été publié en 2003, il n'y avait pas d'étude qui comparait directement la nifédipine à l'atosiban. Cette comparaison indirecte a pu être possible puisqu'il y avait des études de nifédipine versus bêtamimétiques et atosiban versus bêtamimétiques.

La qualité de la revue est correcte, sans plus. L'analyse avait retrouvé deux revues systématiques, une comparant nifédipine aux bêtamimétiques dans laquelle il y avait 9 essais, 679 femmes, et une autre, l'atosiban versus bêtamimétiques, qui comportait 4 essais et 352 femmes.

Ils ont utilisé un modèle statistique à effet aléatoire pour faire leur méta-analyse. Ensuite, la comparaison indirecte a été générée par un log odds ratio. Il n'y a pas de différence démontrée entre nifédipine et atosiban, avec un odds ratio pour le critère qui nous intéresse de 1,20, compris entre 0,7 et 1,95. Je trouvais que l'étude était d'assez moyenne qualité parce qu'il manquait beaucoup d'informations sur les caractéristiques des femmes, sur les différentes sources de biais, sur les modalités des traitements.

Notamment, on ne pouvait pas statuer sur l'hypothèse de transitivité. En tout cas, la cohérence ne pouvait être étudiée, puisqu'il n'y avait pas de boucle fermée. Ceci dit, la discussion est assez intéressante et en fait, ils ont quand même assez bien poussé leur discussion malgré ces défauts liés à la méthodologie initiale de cette première méta-analyse.

Une deuxième méta-analyse a été publiée en 2012 dans le BMJ. Elle s'intéressait à tous les traitements qui pouvaient être donnés dans le cadre de la menace d'accouchement prématuré, sur laquelle ils ont fait une méta-analyse en réseau. Pour les comparaisons qui nous intéressent, et je vais me centrer là-dessus parce que le réseau est assez complexe, ils ont regardé des effets de classe entre les inhibiteurs calciques versus placebo, mais comme il n'y avait jamais eu d'étude entre les inhibiteurs calciques et le placebo, ils ont utilisé le réseau pour estimer cet effet et ils ont regardé plus directement les inhibiteurs calciques versus l'atosiban.

Globalement, il y a de nombreuses règles méthodologiques qui ont été observées, avec l'hypothèse de consistance qui a été vérifiée pour toutes les analyses. Il n'y avait pas d'hétérogénéité résiduelle dans les analyses présentées, qui avait été mesurée par le I^2 . Les études mises dans la méta-analyse étaient de qualité variable, mais ils ont fait des analyses de sensibilité en se polarisant sur celles qui avaient le plus faible risque, et le risque était essentiellement lié à l'aveugle, puisqu'il y a une molécule intraveineuse et une molécule per os donc la plupart des études ne comportaient pas d'aveugle.

Par contre, sur l'hypothèse de transitivité, il y a peu d'informations objectives dans l'article, mais ils disent que les deux personnes qui ont extrait les données ont fait en sorte que les femmes incluses dans les essais soient homogènes. Par contre, ils n'ont pas regardé s'il y avait un biais potentiel de publication.

Dans cet essai, ils retrouvent donc l'efficacité des inhibiteurs calciques versus placebo et une absence de différence des inhibiteurs calciques versus l'atosiban.

Enfin, deux ans plus tard, il y a une méta-analyse de la Cochrane qui regarde spécifiquement les inhibiteurs calciques quel que soit le comparateur, donc ils recherchent toutes les études qui évaluent les inhibiteurs calciques dans l'indication de la menace d'accouchement prématuré. Là, c'est pareil, c'est la Cochrane, et il y a eu certaines caractéristiques méthodologiques qui ont été respectées, avec l'extraction des données par deux personnes, en aveugle, l'évaluation des études, du risque global de biais, qui montre toujours le problème lié à l'absence d'aveugle compte tenu des molécules qui sont évaluées.

Il n'y avait pas de biais de publication qui ait été retrouvé et on retrouve un effet supérieur de la nifédipine versus le placebo et une absence de différence de la nifédipine versus l'atosiban. Cette méta-analyse n'est pas dénuée de biais non plus, qui probablement peuvent avoir un effet sur l'ampleur de l'estimation. C'est-à-dire que l'estimation est potentiellement biaisée.

In fine, quand on prend ces trois analyses, elles ont chacune des lacunes méthodologiques qui génèrent les mêmes résultats, à savoir la supériorité de nifédipine versus le placebo et l'absence de différence statistique avec l'atosiban.

Voilà ce que je peux dire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Corinne. Avez-vous des questions ou des commentaires ? Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais savoir pourquoi la nifédipine avait été retirée du marché. J'ai essayé de regarder sur internet, je n'ai pas trouvé d'explication. Y a-t-il une problématique cardiovasculaire ? BAYER a retiré sa molécule, mais les génériqueurs aussi pour certains. Je voulais savoir dans quel contexte on se pose en ce qui concerne le rapport bénéfice/risque en général.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Si on s'en tient à l'indication obstétricale, je pense que le retrait de l'ADALATE LP 20 n'a pas de rapport avec son utilisation en obstétrique. C'est indépendant. En tout cas, à ma connaissance, ce n'est pas suite à une remontée de problématique cardiovasculaire chez les patientes traitées.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai l'impression que même la nifédipine n'est plus disponible en cardiovasculaire.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je ne suis pas cardiologue donc je ne sais pas pourquoi ledit laboratoire l'a retiré. Tout ce que je sais, c'est qu'une fois que nous avons été mis devant le fait accompli, et nous avons vu avec nos correspondants à l'ANSM, on avait recherché un peu en Europe les équivalents de ce traitement. Nous en avons trouvé quelques-uns, mais qui étaient sur des solutions alcooliques, donc il était absolument impossible de les administrer à la femme enceinte, puis est arrivé le MAPAKNA par les laboratoires MAJORELLE qui, à mon avis, ont senti qu'il y avait un créneau.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Francis ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Si je comprends bien, l'utilisation des inhibiteurs calciques en première intention par rapport à l'atosiban, c'est essentiellement économique puisqu'on a l'impression, aux réserves méthodologiques près, qu'il y a une équivalence d'effet.

Ma deuxième remarque ou question était la suivante. Est-ce que finalement, les deux ne sont pas utilisés, si ce n'est l'un après l'autre, en même temps ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Non. Les inhibiteurs calciques ont aussi l'avantage d'être utilisables par os alors que l'atosiban, c'est de l'intraveineux. Cela induit quand même une différence de confort pour la patiente et de projection de prise en charge.

La deuxième chose, c'est qu'en général, on ne fait pas dans le sens où on fait d'abord l'atosiban puis on teste les inhibiteurs calciques, mais on commence plutôt par les inhibiteurs calciques et en cas d'échec, on passe éventuellement à l'atosiban.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Est-ce qu'on les poursuit ou non ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Non, maintenant ce sont des cures courtes.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- C'est l'un puis l'autre ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Voilà, et il n'y a pas de traitement d'entretien au-delà des 48 heures. C'est la grande différence avec ce qu'il se passait avant 2000 avec les bêtamimétiques et le LOXEN. On avait des traitements d'entretien dont on a montré qu'il n'y avait pas d'avantage.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Je vais peut-être être un peu dur, mais je trouve que c'est toujours difficile d'évaluer des dossiers sur des bases bibliographiques. Il n'y a pas eu de développement clinique par la firme. On comprend bien le besoin et le fait que le médicament générique ne soit pas disponible. Néanmoins, l'évaluation scientifique se fait sur la base d'un dossier bibliographique. Aucune étude clinique n'a été fournie, il n'y a pas de CSR.

Cela pose quand même des problèmes pour évaluer par exemple les effets secondaires ou la place dans la stratégie. Elle est certes bien établie historiquement, mais je trouve que dans l'évaluation du dossier, c'est difficile qu'on nous fournisse uniquement un dossier bibliographique. On demande aux autres industriels de fournir des rapports d'études cliniques et de faire un développement clinique. Je trouve que cela limite la possibilité de faire une évaluation scientifique loyale et juste. Je trouvais qu'il était important de le dire.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je comprends ce que tu veux dire, Étienne, et j'ai tout à fait conscience de la faiblesse méthodologique de ce dossier. Sauf à considérer que le générique à peu de choses près aura les mêmes effets et la même efficacité que la molécule princeps, ce qui reste à démontrer, d'accord, mais ce qui de base est le postulat, pour le reste, pour développer de vraies études scientifiques avec une comparaison, de toute façon, même s'ils voulaient les développer et même si on leur disait qu'il fallait les développer, nous n'aurions pas de résultats avant je ne sais combien de temps.

Je ne mets peut-être pas les wagons dans le bon sens, mais je suis bien obligé de le faire. Pour la communauté obstétricale, actuellement nous nous retrouvons devant rien ou alors changer profondément nos protocoles, ce que nous savons faire, et nous pouvons nous adapter, mais je pense que dans un monde idéal, il serait bien quand même d'avoir le MAPAKNA et ce serait encore mieux si des équipes se saisissaient de cela pour remonter des études à partir de ce générique. J'en suis entièrement persuadé et conscient.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était un peu la même chose. Vous parlez de l'ADOLATE. Là, ça s'appelle MAPAKNA. Est-ce exactement la même molécule ? Est-ce exactement pareil ? C'est ce que je n'ai pas compris. C'est un laboratoire qui s'est mis tout à coup à créer un médicament ? Pourquoi est-ce que ce n'est pas un générique ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est un peu la même chose, historiquement, que ce qu'il s'est passé avec le CYTOTEC. On a stoppé le CYTOTEC dans ses indications obstétricales, mais le laboratoire ne voulait pas, ne voulait pas tremper là-dedans. Finalement, vous avez un laboratoire français qui a ressorti exactement la même chose qui s'appelle le GYMISO. On est exactement dans la même situation.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi ne fait-on pas plutôt un générique ? C'est ma question.

Enfin, sommes-nous assurés que c'est exactement le même médicament, notamment sur les effets ? Vous n'avez pas tellement parlé des effets sur l'enfant, puisque notamment dans l'étude APOSTEL III, toute l'évaluation a reposé sur des critères de jugement périnataux. Ce n'était pas le fait de réussir l'efficacité tocolytique qui était mise en avant, mais plutôt l'effet sur le bébé, de la même façon que dans l'un des deux autres essais, le critère de jugement était composite et il incluait aussi une part de tolérance. Je crois que c'est Al-Omari.

J'ai trouvé que ce n'était pas clair pour moi de savoir la part, dans ces critères, d'effet tocolytique et d'effet indésirable sur l'enfant.

En termes de mortalité périnatale, il y a un risque relatif dont la borne inférieure de l'intervalle de confiance, malgré les effectifs qui ne sont pas très grands, avec un peu moins de 300 enfants dans chaque bras, est à 0,90. Ce n'est pas rien même si ce sont des événements rares. Je voulais savoir si cela s'expliquait par le mode d'action ou par les différences qui pouvaient exister entre l'ADALATE et le MAPAKNA.

Je pensais que quand un laboratoire proposait une nouvelle forme d'un médicament qui existait déjà, il fallait qu'il prouve que c'était le même. Ce n'est pas la peine ? Là, nous n'avons rien.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je ne dis pas que ce n'est pas la peine, je dis qu'a priori ils présentent la même molécule au même dosage et dans la même forme de libération.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ça, c'est un a priori. Je voulais savoir si quelqu'un pouvait m'éclairer. Si je dis que je vais faire demain du PARACÉTAMOL, que je vais le vendre, qu'il va s'appeler CHICHI, il suffit d'aller prendre des études de la littérature pour montrer que le CHICHI marche.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je vous laisse responsable de votre CHICHI.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, vous ne comprenez pas.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Si, j'ai très bien compris ce que vous voulez dire, mais on ne peut pas vous donner plus que ce qu'on a. Les éléments, vous les avez. Il y a une faille méthodologique, on est d'accord, mais c'est tout.

M. le Pr COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a quelqu'un de l'ANSM qui pourrait répondre sur ce point ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Excusez-moi, j'ajoute juste un truc. Sur les effets secondaires chez l'enfant, quand on parle des complications de la prématurité, de la mortalité, etc., ils prennent les effets secondaires comme cela, mais ils ne sont pas imputables à l'ADALATE ou à l'atosiban. Ils sont imputables à l'échec de la tocolyse.

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- C'est ce que je voulais préciser. Quand on retarde l'accouchement, on a un effet attendu sur l'enfant qui est d'éviter les complications de la prématurité, donc c'est pour cela que c'est regardé.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils l'ont choisi comme critère principal, quand même.

M. le Pr COCHAT, Président.- Catherine Simonin ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Apparemment, on est dans une impasse au niveau des traitements des femmes pour bloquer l'accouchement. Effectivement, il y a des effets secondaires peut-être sur l'enfant, mais le fait d'accoucher prématurément met en danger l'enfant, de toute façon.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Attendez, pour l'instant, je n'ai pas d'effet secondaire sur l'enfant de l'ADALATE.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Très bien. À partir de là, on va en voir de plus en plus. Il y a des arrêts de commercialisation, il y a des pénuries, il y a des médicaments que nous n'avons plus pour soigner les gens et il va y avoir de plus en plus de firmes qui vont reprendre les AMM ou qui vont développer des stratégies pour boucher les trous laissés par des firmes qui vont laisser tomber des médicaments.

Ce sera sur des analyses bibliographiques, et je souscris complètement à ce que dit Étienne également. C'est-à-dire qu'on n'a pas un essai clinique comme on en a habituellement, mais en attendant, pour les patients, il me semble qu'il faut avoir une alternative thérapeutique. Autrement, on va dans le mur, pour certaines patientes. C'est ce que je voulais ajouter.

Mme HADDAD, pour l'ANSM.- Je suis Jacqueline Haddad, de l'ANSM. Je voulais juste ajouter que l'évaluation s'est faite sur la base d'un dossier bibliographique. C'est tout ce que je peux vous dire par rapport à cela. L'ADALATE a été en arrêt de commercialisation et après, faute de commercialisation, l'autorisation est devenue caduque. Aujourd'hui, le MAPAKNA est le médicament qui contient de la nifédipine qui est autorisé dans l'indication des menaces d'accouchement prématuré, justement je pense pour pallier cet arrêt de commercialisation de l'ADALATE. La demande d'AMM s'est faite sur la base du dossier bibliographique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a donc pas besoin que les deux molécules soient différentes, en fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'était une remarque amicale à mon ami Dominique Luton. Ce qui est quand même assez incroyable, c'est de penser qu'on a aussi peu progressé dans le traitement de l'accouchement prématuré. Le seul élément tangible, c'est finalement la corticothérapie anténatale, qui a permis une amélioration du pronostic tant du côté respiratoire que du côté cérébral de ces prématurés.

Je lis toutes les publications, le New England et ainsi de suite. C'est quand même incroyable de voir que sur la menace d'accouchement prématuré, c'est un constat d'échec, il n'y a pas de traitement. Vous arrivez peut-être à bloquer quelques jours, le temps que la corticothérapie anténatale ait un effet. C'est vraiment incroyable. Ce n'est pas de votre faute, c'est comme cela.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- C'est le temps que les corticoïdes fassent effet, ce n'est pas un échec. Tu exagères.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un autre débat. Je propose que nous n'entrions pas dedans. Il n'y a pas d'autre intervention. Je propose que nous votions sur ce produit pour lequel en plus il y a une demande d'ISP.

Le Bureau proposait un SMR important et une ASMR V. Nous avons bien entendu toutes les réserves qui ont été émises. Je vois qu'il y a aussi une demande d'ISP. Dominique a commencé son topo en parlant d'un intérêt de santé publique. C'est vrai que le traitement de la menace d'accouchement prématuré est un intérêt de santé publique, c'est sûr. Est-ce que pour autant cela justifie qu'on attribue un ISP ? Je crois que nous n'avons pas les éléments pour que cela rentre dans les critères de l'ISP.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Par rapport à l'atosiban, c'est oral.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Faut-il vraiment donner une ASMR versus atosiban ? Est-ce que cela ne peut pas être dans la stratégie que l'on donne l'ASMR ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Je suis d'accord avec Étienne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est dans la stratégie, nous sommes tout à fait d'accord. Pour l'ISP, je crois qu'on n'est pas dans les critères. Je vais vérifier. C'est considéré comme une pathologie non rare. Es-tu d'accord, Dominique ?

M. le Pr LUTON, membre de la CT.- Non, ce n'est pas rare.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faudrait qu'il y ait un impact supplémentaire sur la morbidimortalité. Ce n'est pas le cas ici. Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Nous avons 21 votants pour ce vote. J'ai 20 voix contre l'ISP et 1 voix pour l'ISP. J'ai 17 voix pour un SMR important et 4 voix pour un SMR modéré. Ce sera une ASMR de niveau V par 21 voix. C'est une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Tu veux peut-être l'adopter sur table ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, pas forcément.