



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 juillet 2024

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.

Examen - Inscription - EFFORTIL (étiléfrine (chlorhydrate d') - (CT-20682)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à EFFORTIL. C'est un dossier qui n'est pas simple en tout. On va faire rentrer les experts.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer les Professeurs Giuliano et Bidault en situation de conflit d'intérêts.

(Le Pr Valeska BIDAULT et le Pr François GIULIANO rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Valeska, Bonjour Monsieur Giuliano. Merci à tous les deux. On va voir ensemble le dossier EFFORTIL dans une indication très spécifique. Le dossier va nous être présenté par nos chefs de projet. Ensuite, vous intervenirez tous les deux. Il y aura des échanges avec la CT. Je ne sais pas qui commence.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais commencer, Pierre. Aujourd'hui, vous voyez l'inscription d'EFFORTIL qui se présente par voie orale en comprimés à 5 milligrammes, et en gouttes à 0,5 milligramme par goutte. Le médicament c'est l'étiléfrine, c'est un sympathomimétique direct non sélectif qui a pour indication le traitement du priapisme à bas débit chez l'adulte, notamment au cours de la drépanocytose, d'une part, et d'autre part, la prévention secondaire du priapisme à bas débit chez l'adulte et chez l'enfant à partir de deux ans pour la forme en gouttes, ou six ans pour la forme en comprimés, notamment au cours de la drépanocytose, comme le précise l'AMM. L'AMM a été obtenue par procédure centralisée depuis février 2024.

Actuellement, ce médicament est distribué par un circuit de rétrocession en pharmacie hospitalière. Le laboratoire nous indique qu'il est soumis à une validation par une cellule médicale au sein du laboratoire SERB. Il n'est donc pas pris en charge par la collectivité à ce jour. Pour rappel, étant donné son mécanisme d'action, on entrevoit le rationnel pour l'indication puisqu'il provoque la contraction des cellules musculaires lisses des corps caverneux au niveau du pénis, entraînant la détumescence en cas de priapisme.

Un petit rappel sur l'historique de ce produit, puisque c'est un produit assez ancien. Il était initialement indiqué dans le traitement de l'hypotension orthostatique. Cette indication a fait l'objet d'une réévaluation, notamment par la CT en 2005, et elle a abouti à un SMR insuffisant et le produit a été radié des listes Sécurité sociale et collectivités en février 2006. Ceci étant dit, il y avait une utilisation hors AMM qui avait été constatée de sorte qu'il y avait une autorisation à titre exceptionnelle et transitoire rendue par l'ANSM, pour mise à disposition via la rétrocession par les pharmacies hospitalières. A ce moment-là, l'indication retenue, c'était le traitement des crises aiguës de priapisme et la prévention secondaire des crises, notamment chez les patients atteints de drépanocytose qui sont sujets à ces crises. Cet usage était notamment supporté par des recommandations françaises de 2005 et de 2010.

Le laboratoire revendique un SMR important, tant chez l'adulte que chez l'enfant, une ASMR de niveau IV, ils revendiquent un intérêt de santé publique chez l'adulte comme chez l'enfant.

Ils estiment que ce produit est un traitement de première intention. L'estimation de la population cible est entre 340 et 1 000 adultes enfants chaque année en France.

Je vous ai repris pour mémoire en prévention secondaire les conditions d'utilisation telles qu'elles sont décrites par le RCP. Il faut au moins deux épisodes par mois ou après un épisode majeur. Il faut utiliser la dose minimale efficace, réduire au minimum les périodes de traitement et réévaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque de ce traitement. Vous avez aussi mention de la posologie et vous voyez qu'elle est assez imprécise.

La stratégie thérapeutique, je vais plutôt laisser les experts en parler, simplement pour dire qu'on peut considérer qu'il y a des traitements de première ligne plutôt des petits moyens et des traitements de deuxième ligne avec ponction drainage des corps caverneux, injection intracaverneuse d'agonistes dont l'étiléfrine. D'ailleurs l'étiléfrine existe. Il y a une spécialité commercialisée par SERB, mais qui n'est pas remboursée. On ne l'a jamais vue en commission. Puis, en cas d'échec, un geste chirurgical peut être nécessaire. On peut donc dire que le besoin médical est mal couvert chez l'adulte comme chez l'enfant.

Concernant les données cliniques, malheureusement, c'est un dossier qui, bien que le produit soit ancien, que l'usage date dans cette indication, on peut noter qu'il y a très peu de données cliniques. Elles sont essentiellement issues d'essais monobras qui suggèrent que l'étiléfrine par voie orale permettrait de prévenir la survenue de nouveaux épisodes chez l'adulte et l'enfant de plus de cinq ans. Globalement, ce sont des données de mauvaise qualité méthodologique, non comparatives, pas de plan d'analyse statistique. On a un essai contrôlé randomisé, mais il n'est pas concluant en prévention secondaire. On a des effectifs réduits et en particulier chez l'enfant. Puis, on a la problématique de la posologie qui n'est pas très précise.

Finalement, les points de discussion : l'évaluation de l'intérêt clinique est incertaine, en traitement comme en prévention, malgré une utilisation hors AMM depuis longtemps. C'est à mettre peut-être en perspective avec le mécanisme d'action. La posologie optimale n'est pas trop connue. Les effets indésirables sont plutôt rares. On note qu'il peut y avoir des effets indésirables cardiovasculaires, sachant que la drépanocytose expose à des occlusions vasculaires. Une dernière remarque, si l'étiléfrine par voie orale est utile, voire la discussion avec les experts, alors c'est une option thérapeutique aujourd'hui peu accessible, étant donné son mode de dispensation, et donc non remboursable.

Nous avons fait appel à deux experts, le Professeur François Giuliano et le Docteur Valeska Bidault, l'un étant spécialiste de la prise en charge des adultes et l'autre des enfants. Voilà pour la présentation.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Monsieur Giuliano, peut-être.

M. GIULIANO. - Bonjour à toutes et à tous. Je dispose de combien de temps, là ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - 5 ou 10 minutes.

M. GIULIANO.- Le propos, c'est cette étiléfrine par voie orale pour le traitement de deux types de troubles de l'érection, le priapisme aigu à bas débit qui se définit, comme vous le savez vraisemblablement, par une érection prolongée au-delà de quatre ou six heures, qui est une érection supra-physiologique, d'une rigidité anormale et qui, au-delà de quatre ou six heures, est d'abord extrêmement douloureuse et, d'autre part, est à risque de faciliter ou provoquer la survenue d'une fibrose du tissu érectile qui va aboutir à une dysfonction érectile définitive et pas accessible à un traitement pharmacologique. C'est donc un vrai risque fonctionnel. Le priapisme à bas débit n'est pas pris en charge à partir de quatre ou six heures de son début. C'est le premier propos.

On l'oppose au priapisme à haut débit, ce n'est pas votre sujet, bien sûr, mais qui est exceptionnel et qui fait suite à des traumatismes et à la survenue d'une fistule artérioveineuse au sein du tissu érectile.

Ce priapisme à bas débit est très souvent idiopathique, parfois pharmacologiquement provoqué par des injections intracaverneuses essentiellement en France de prostaglandine 1 visant à traiter justement la dysfonction érectile. C'est une posologie exagérée ou une erreur de manipulation du patient, bref, c'est essentiellement un priapisme à bas débit en dehors du contexte drépanocytaire.

Puis, il y a le priapisme à bas débit qui survient malheureusement assez fréquemment chez les drépanocytaires, à la fois chez les adolescents et chez les adultes. Première entité pathologique, on peut dire.

La deuxième entité, c'est le priapisme qu'on qualifie de récurrent. En réalité, ce sont des érections prolongées récurrentes qui durent moins de quatre heures, qui surviennent souvent la nuit, en dehors de toute stimulation sexuelle et qui sont à la fois douloureuses, gênantes, mais qui cèdent dans l'immense majorité des cas spontanément.

Encore une fois, ce sont deux pathologies ou deux conditions différentes. Ce priapisme récurrent est également assez fréquent chez les patients drépanocytaires. Voilà le cadre des revendications pour cette étiléfrine par voie orale.

Les données qui sont fournies dans le dossier ne supportent absolument pas l'efficacité de l'étiléfrine par voie orale, que ce soit sous forme de comprimés ou de solution buvable, dans le priapisme à bas débit, non drépanocytaires, premier propos.

Deuxième propos concernant le priapisme intermittent, récidivant ou récurrent, de la même façon, les données qui sont fournies dans le dossier ne concernent que deux patients, pour l'EFFORTIL par voie orale, qui auraient bénéficié du traitement du priapisme intermittent par l'EFFORTIL par voie orale. Pour un des deux patients, ce sont deux *case reports*, et pour l'un des deux patients, la posologie n'est pas mentionnée, et pour l'autre, la posologie était de 30 milligrammes. Donc aucune évidence de quelque sorte que ce soit pour l'efficacité de l'étiléfrine par voie orale, ni dans le traitement du priapisme à bas débit, ni dans le traitement du priapisme intermittent ou récurrent, en dehors, encore une fois, du contexte de la drépanocytose.

La difficulté, évidemment, vous l'avez déjà dit précédemment, c'est qu'aujourd'hui, il n'y a aucun traitement pharmacologique efficace pour ces deux pathologies. Ce n'est pas parce qu'il n'y a pas de traitement qu'il faut abonder dans le sens de la demande du laboratoire, puisque là, on n'a aucune preuve de l'évidence de l'EFFORTIL par voie orale dans ces deux priapismes : priapisme à bas débit et priapisme récurrent.

Maintenant, le contexte de la drépanocytose qui, encore une fois, expose à la fois au priapisme à bas débit et au priapisme récurrent. Concernant l'efficacité de l'EFFORTIL par voie orale dans le traitement du priapisme à bas débit chez le patient drépanocytaire. Là encore, malheureusement, il n'y a aucune donnée convaincante. Les seules rares données qui sont fournies le sont lorsque l'EFFORTIL par voie orale est combiné à un traitement chirurgical. Bien évidemment, sur l'intérêt de l'EFFORTIL par voie orale dans ce contexte, si on donne d'un traitement chirurgical, on ne peut absolument pas conclure à une quelconque efficacité de l'EFFORTIL par voie orale dans le traitement du priapisme à bas débit chez les drépanocytaires.

Reste, la seule indication qui, à mon avis, mérite d'être un peu discutée, c'est la prévention de la récurrence du priapisme récurrent chez les drépanocytaires par l'EFFORTIL délivré par voie orale. On fait cela depuis 30 ou 40 ans. Je prescris de l'EFFORTIL par voie orale, c'est écrit, c'est dans les recommandations. A-t-on des évidences ? Là, le dossier, malheureusement, est très peu conclusif puisque ce ne sont que quelques séries en ouvert qui semblent montrer qu'il y a une efficacité, le seul essai contrôlé versus placebo ne conclut pas à une quelconque efficacité de l'EFFORTIL par voie orale dans le traitement du priapisme récurrent des drépanocytaires.

Je suis très mitigé et je me demande si même dans cette petite indication, il y aurait un intérêt à maintenir l'EFFORTIL par voie orale.

Je termine en vous disant que le vrai sujet pour un clinicien comme moi qui fait cela toute la journée, c'est l'EFFORTIL intracaverneux, c'est-à-dire l'EFFORTIL injectable. Là, il y a un besoin certain, il y a une efficacité qui est certaine, et malheureusement ça ne fait pas l'objet de la demande du laboratoire, mais s'il y avait un moyen, par les structures dans lesquelles vous intervenez, de stimuler le laboratoire pour travailler avec son EFFORTIL par voie injectable et, d'une certaine manière, le promouvoir, ça rendrait au quotidien un grand service aux quelques cliniciens qui prennent en charge ce trouble de l'érection bien particulier, qui est à la fois le priapisme récurrent et le priapisme à bas débit.

Voilà ce que je voulais vous dire et je suis évidemment prêt à répondre à vos questions, après que le collègue ou la collègue se soit également exprimé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci pour votre dernier propos. Vous aussi, vous pouvez les solliciter. Valeska, c'est à toi pour la partie pédiatrique.

M^{me} BIDAULT.- Merci, bonjour à tous, bonjour à toutes. Globalement, comme Monsieur Giuliano a déjà beaucoup exposé le sujet, j'avais beaucoup de choses qui vont se recouper avec ce qui a déjà été dit.

Je vais vous repasser le rappel sur ce qu'est le priapisme. Monsieur Giuliano vous l'a déjà très bien expliqué. Je suis chirurgien pédiatre spécialisé en chirurgie urogénitale. C'est vrai qu'en chirurgie pédiatrique, la majeure partie des patients qu'on rencontre avec des priapismes, c'est des priapismes qui dépassent généralement le priapisme intermittent, qui sont plutôt des priapismes qui durent depuis plus de trois à quatre heures, ou chez les patients drépanocytaires. Notre grande majorité de patients qu'on traite sont drépanocytaires pour cette indication.

En pédiatrie, on n'a pas d'expérience de l'utilisation de l'EFFORTIL par voie orale, tel qu'il est proposé par le laboratoire dans un traitement du priapisme aigu. Clairement, en pédiatrie, on va rapidement aller plutôt à la ponction des corps caverneux et à l'injection intracaverneuse d'EFFORTIL, après avoir essayé les petits moyens en faisant monter descendre les escaliers, sauter, courir. Chez les adolescents, on va éventuellement obtenir une éjaculation pour essayer d'obtenir la détumescence. Mais globalement, l'étiléfrine *per se* dans la pharmacopée au niveau pédiatrique a très peu d'indications pour le traitement du priapisme aigu.

En revanche, comme Monsieur Giuliano l'a dit, depuis que j'ai débuté ma formation, cela fait partie des choses que l'on fait que de mettre de l'étiléfrine en prévention secondaire d'une récurrence d'un épisode de priapisme, chez un patient qu'on aurait déjà traité pour essayer de ne pas avoir besoin de retourner au bloc opératoire, refaire des ponctions des corps caverneux, réinjecter l'étiléfrine en intracaverneux. Aussi parce qu'en pédiatrie, on n'a pas du tout la possibilité de faire de l'éducation auprès des familles et des patients pour leur apprendre à faire des injections intracaverneuses. Si c'est faisable chez des patients adultes et qui comprennent l'intérêt de l'injection, éduquer des parents ou des jeunes enfants ou des adolescents à faire des injections intracaverneuses relève tout de même de quelque chose qui est beaucoup plus difficile. Pour l'instant, dans la pratique courante, on ne le recommande pas et ce n'est pas recommandé non plus dans le PNDS, notamment de la prise en charge de la drépanocytose.

En revanche, ce qui est sûr, c'est que chez nous, en drépanocytose pédiatrique, l'apparition d'un épisode de priapisme va pouvoir faire basculer le traitement de la maladie. Ce sont des patients qui vont rapidement être considérés pour la mise en place d'échanges transfusionnels. Le fait de pouvoir avoir un traitement efficace du priapisme va aussi jouer sur le pronostic et la morbi-mortalité de la maladie.

Si l'on regarde ce que le dossier apporte, je suis assez d'accord avec mon collègue sur le fait que, malheureusement, les études sont de qualité très médiocre, dans le sens où ce sont des séries de cas, voire des rapports d'un seul cas, en situation réelle, de prescription dans la vie réelle. Il n'y a pas vraiment de protocole très clair sur la posologie et même sur la durée de prescription. Dans le dossier d'AMM est demandée une prescription d'un mois, et quand on regarde les études, on a jusqu'à sept mois de prise de traitement continu chez certains patients. La durée est mal définie, la posologie également.

Sur la quantité d'effets observés, eux décrivent jusqu'à 79 % de prévention de la récurrence. Ce qui est sûr, c'est que quand on regarde les séries, on a l'impression tout de même que globalement, il y a moins d'épisodes de priapisme aigu, de priapisme intermittent, ce n'est pas du tout sûr, mais de priapisme aigu, oui. Maintenant, c'est sur des faibles effectifs et avec un

niveau de preuve qui est très faible. Malheureusement, la seule étude randomisée était avec un effectif tellement faible par groupe qu'elle n'est même pas analysable.

En conclusion de tout cela, j'aurais plutôt tendance à penser que s'il y a un apport du médicament, il est probablement beaucoup plus sur la prévention secondaire des récurrences d'épisodes de priapisme aigu. Le traitement du priapisme aigu reste du domaine de l'adulte et ce n'est pas mon domaine. De toute façon, on n'a rien d'autre à proposer, effectivement. En soi, cela suffit-il à donner une AMM et un remboursement à ce médicament ? Je ne sais pas. Je vous laisse juger.

La recommandation, en revanche, ce serait plutôt d'avoir une étude qui puisse être faite si jamais on autorisait ce médicament, avec un suivi sur ces patients et une durée qui soit la plus réduite possible pour limiter les complications. L'avantage, c'est que chez les enfants, on a tout de même peu de complications liées aux prescriptions de ce médicament qui donnent surtout des effets cardiovasculaires. On a tout de même un terrain chez les enfants qui est moins problématique sur le plan cardiovasculaire que chez les adultes.

Je suis disponible pour vos questions également.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci beaucoup à tous les deux. Mon premier réflexe, en vous écoutant, c'est tout de même de dire que la grosse différence entre l'injection intracaverneuse et une prise orale, c'est probablement la concentration locale. Peut-être que la pharmacocinétique de la voie orale ne permet absolument pas d'obtenir des taux localement efficaces.

M. GIULIANO. - Ce n'est pas peut-être, c'est une certitude. Vous faites la bonne analyse. L'efficacité est infiniment supérieure lorsque c'est délivré par voie locale, bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Des doses dépendantes ?

M. GIULIANO. - Bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Vous savez, je pose la question comme cela, c'est hors évaluation, s'il y a eu des études avec des différentes doses simplement par voie orale ?

M. GIULIANO. - Non, pas à ma connaissance, mais je peux vous dire d'expérience que pour le priapisme à bas débit, le priapisme aigu, c'est très efficace lorsque c'est délivré localement. Par voie orale, il n'y a aucune preuve d'aucune sorte de l'efficacité.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - Par voie intraveineuse, cela a-t-il été étudié ?

M. GIULIANO. - Pas à ma connaissance, et d'autre part, c'est un équivalent d'adrénaline. Là, en termes de tolérance cardiovasculaire, cela ne doit pas être du tout la même chose. Mais à ma connaissance, cela n'a pas été étudié.

M^{me} BIDAULT. - Il y a d'autres agonistes qui ont les effets équivalents, comme l'éphédrine.

M. GIULIANO. - C'est étiléfrine ou éphédrine, par voie intracaverneuse, bien sûr.

M^{me} BIDAULT.- Ce sont effectivement des effets qui vont entraîner une stimulation au niveau cardiaque, tachycardie, troupe du rythme. Par voie intraveineuse, je n'ai pas non plus le souvenir qu'il y ait eu des essais qui aient recherché l'effet sur le priapisme. Probablement parce que ce n'était pas l'effet recherché au départ.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si je vous pose la question directement à tous les deux : avez-vous besoin de ce traitement dans votre arsenal ? J'ai bien compris que vous aviez des habitudes de pratique de prévention secondaire, mais considérez-vous que vous en avez besoin et que cela répondrait à un besoin médical précis ?

M. GIULIANO.- Encore une fois, pour le priapisme qu'on va qualifier d'aigu, pour que ce soit bien clair pour vous, cela n'a aucune efficacité. Si cela n'a pas d'efficacité, on n'en a pas besoin. Pour la prévention du priapisme récidivant, intermittent, malheureusement, que ce soit dans ma pratique ou dans la littérature, on n'a aucune évidence d'une quelconque efficacité. Par contre, comme disait ma collègue pédiatre, c'est vrai que chez les gamins, chez les adolescents, les jeunes adultes drépanocytaires, on n'a tellement rien, et c'est une pathologie vraiment très handicapante que les petites preuves qu'on a pourraient tout de même justifier le fait qu'on le conserve, parce que c'est ça ou rien.

M^{me} BIDAULT.- Pour aller dans le sens de mon collègue, si la question est de savoir s'il n'y a plus d'étiléfrine demain, cela vous embêterait. La réponse est oui. S'il n'y a plus d'étiléfrine demain, par voie orale, j'entends, je serais très embêtée de dire à mes patients drépanocytaires qu'avant, on avait peut-être un traitement qui fonctionnait, mais qu'on n'en savait rien, mais qu'aujourd'hui, le traitement, on ne l'a plus, et qu'on ne leur donne pas la chance d'avoir éventuellement ce traitement qui fonctionne.

M. GIULIANO.- Je vous interromps une seconde, mais on est bien d'accord que là, on ne parle que des drépanocytaires.

M^{me} BIDAULT.- Oui, parce que de toute façon pour nous, en pédiatrie, c'est la quasi-totalité de nos patients qui présentent des priapismes. Ou comme vous le disiez, il y a une notion de priapisme induit d'un point de vue pharmacologique avec des prises toxiques. Sinon, la quasi-totalité, ce sont des patients drépanocytaires parfois très jeunes. J'en ai traité qui avaient cinq ans. Ce sont vraiment des tout-petits. Pour nous, c'est le seul médicament qu'on ait à leur proposer en prévention secondaire.

Après, on n'a pas l'impression qu'on les voit revenir avec d'autres épisodes. C'est toujours difficile. Ne reviennent-ils pas parce que la prise en charge globale de la maladie fait qu'ils n'ont plus d'épisodes ? Ou est-ce l'effet du traitement ? C'est impossible de vous dire. Il faudrait avoir un essai randomisé contre placebo bien fait. On n'a pas ça. Mais la réponse est oui, je le prescrirai.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ça le problème. J'ai bien entendu que vous le prescriviez avec conviction. Les patients le prennent probablement avec conviction, mais la démonstration est tenue tout de même.

M^{me} BIDAULT.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- J'entends que c'est une pratique médicale établie avec comme quasi seul niveau de preuve son mécanisme d'action sympathomimétique. Je ne sais pas si on peut dire ça en CT, mais cela ne vaut-il pas le coup de répondre à un appel d'offre interne pour mettre en place un essai clinique qui répondra à cette question ? Parce que, là, on n'a pas de données. On n'a rien. On a un mécanisme d'action.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Une étude, oui, mais comme il n'y a pas d'autres traitements, ce serait versus placebo.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais les pratiques médicales établies méritent aussi d'être vérifiées.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Totalelement d'accord. Albert Trinh Duc.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Madame Bidault, je vais dans la continuité de ce que disait Clara parce que je n'ai pas entendu votre réponse. C'est une pathologie qui est loin d'être rare. Pourquoi il ne peut pas y avoir d'essai académique ? Pourquoi ne vous en êtes-vous pas emparé ? Les spécialistes pédiatres, en particulier, puisqu'il semble que ce soit plutôt chez les enfants, ou Monsieur Giuliano ne voit peut-être pas de drépanocytaires, mais pourquoi les sociétés savantes, pourquoi il n'y a pas eu d'essais là-dessus ? C'est parce que vous n'en êtes pas convaincus ? Sinon, a priori, ce ne serait pas compliqué. Il n'y aurait pas besoin de beaucoup d'enfants, et les enfants existent.

M^{me} BIDAULT.- Oui, ils existent. Quand je dis que nous les rencontrons dans le cadre des drépanocytaires, le priapisme chez l'enfant drépanocytaire est beaucoup moins répandu que le priapisme chez l'adulte, l'adulte en général et l'adulte drépanocytaire. Ce que j'ai mis dans le rapport, c'est 6 % des enfants drépanocytaires qui vont présenter un priapisme. Cela ne représente pas énormément de patients non plus. Sur des gros centres qui traitent de la drépanocytose, ils vont peut-être en traiter deux ou trois par an. Ce n'est pas non plus énormément de patients. On pourrait s'emparer du problème. Le problème est qu'avant d'avoir un effectif suffisant dans chaque groupe, il va nous falloir cinq ou six ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cela vaut peut-être la peine tout de même.

M^{me} BIDAULT.- Après, peut-être qu'à l'échelle nationale, on peut arriver à avoir, sur un an, un recrutement de patients suffisant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Madame Bidault, si vous dites que les enfants ne reviennent pas, cela veut dire que l'effet semble être présent. Il n'en faudra donc probablement pas tant que ça.

M^{me} BIDAULT.- Effectivement, je pense que ce médicament a un effet qu'on ne peut pas forcément mesurer. Le problème est que le priapisme ne s'accompagne pas que de la prescription d'EFFORTIL. Généralement, cela s'accompagne d'une modification de l'ensemble

des traitements qui sont faits dans la drépanocytose. J'ai fait plusieurs centres, mais dans un des centres où je travaillais, le priapisme était quasiment une indication systématique d'échanges transfusionnels. On changeait de mode de traitement de la drépanocytose. De ce fait, on modifiait aussi les paramètres. Était-ce là-dessus que les enfants étaient mieux traités et ne revenaient plus avec un priapisme ? C'est impossible de vous le dire. Mais cela mériterait qu'on puisse au moins poser la question d'un essai et que cela puisse être fait avec une étude standardisée. Vu le peu de données de la littérature, donner un placebo n'est pas un problème éthique versus ce médicament.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Chez l'adulte, Monsieur Giuliano, les essais sont-ils possible ou pas ?

M. GIULIANO.- Bien sûr que c'est possible. Il faut le faire exclusivement chez le drépanocytaire en prévention des récives. L'idée est très pertinente. Ce serait de faire un essai à la fois chez les adolescents et chez les adultes drépanocytaires. Oui, bien sûr, ce serait parfaitement pertinent.

M. Le Pr COCHAT, Président.- A vous entendre, c'est tentant.

M. GIULIANO.- Oui, bien sûr. Cela permettrait d'avoir des informations un peu robustes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- J'avais une question pour aller aussi dans le sens de mes collègues. Finalement, quelle posologie vous allez utiliser en fonction des patients ? J'ai vu qu'il y avait des larges posologies proposées. Comment vous faites dans la pratique ? Etes-vous sûrs de la bonne dose utilisée ?

M^{me} BIDAULT.- En pédiatrie, on se pose relativement peu la question parce qu'il y a une seule posologie qui est proposée, qui est 0,5 milligramme/kilo/jour, en une ou deux prises en fonction des moments où surviennent les épisodes de priapisme. Une fois prise le soir, si c'est plus tôt la nuit, soit en deux prises si c'est sur la journée. C'est vrai que là-dessus, on se pose moins la question. Effectivement, sur les adultes, s'il y a plus de variations. De ce que j'ai lu dans les essais, il n'y a pas vraiment d'argumentaire pour prendre plutôt 30 milligrammes que 100. Le laboratoire propose entre 30 et 50 milligrammes sans dépasser 60 milligrammes par prise, mais on ne sait pas pourquoi. C'est vrai que c'est aussi la question de la posologie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ce n'est pas une question. Je voulais remercier les experts. On les a sollicités avec très peu de temps. Franchement, leur contribution est importante pour ce dossier. Si vous me permettez, je voulais les remercier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument, je confirme. Merci beaucoup. Ça n'a pas été facile d'ailleurs d'identifier des experts sur ce sujet. Merci beaucoup et merci pour votre présentation chacun et vos réponses à nos questions.

(Le Pr Valeska BIDAULT et le Pr François GIULIANO quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Des commentaires complémentaires ?

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pierre, si le laboratoire est demandeur, on peut lui demander de faire quelque chose dans un plan de développement ? Ça a été discuté en amont ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non. J'ai essayé de vous faire dans le document préparatoire un peu l'historique de l'évaluation par l'ANSM. Vous avez vu, ils ont évolué. Au départ, c'était non, ensuite, c'était oui, mais pas avec des données nouvelles. Le dossier repose essentiellement sur la forme injectable dont l'intérêt n'est pas discuté, notamment dans le priapisme aigu. Je n'ai pas d'autres informations, mais c'est vrai que la lisibilité de l'octroi de l'AMM n'est pas très claire. C'est tout de même gênant parce qu'il y a très peu de données, on ne sait pas la bonne posologie. Après, j'étais très sensible, notamment parce qu'indique la pédiatre. C'est vrai que pour la prise en charge des enfants, je suis assez sensible à cet argument, mais c'est vrai que cela ne repose pas sur grand-chose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, elle a dit qu'il n'y avait pas tellement d'éléments de tolérance non plus chez l'enfant.

Un chef de projet pour la HAS.- Les injections intracaverneuses, on ne peut pas éduquer. Le geste est tout de même galère, si on peut l'éviter. Il y a tout de même des données qui suggèrent... Je ne me reconnais pas en disant cela, mais il y a une petite fenêtre. C'est vrai que si on pouvait inciter le laboratoire à faire une étude confirmatoire, ce serait top.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument. Mais on a vraiment des données qui sont vraiment faibles. Il n'y a pas de discussion là-dessus, alors que, comme l'a dit Albert je crois, une étude serait extrêmement facile à monter en mélangeant adultes et enfants.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- J'ai l'impression qu'on est un peu dans cette situation, comme on l'était quand on a utilisé ce médicament pour traiter l'hypotension orthostatique, où on n'avait pas le sentiment qu'il y ait une très grande efficacité. Je pense simplement que cela ressemble à ce qu'on avait dans l'hypotension orthostatique. A mon avis, il y aurait tout de même intérêt à avoir quelques éléments de pharmacologie pour savoir au minimum quelle est la posologie qui est efficace sur le plan de l'effet agoniste sur les récepteurs, etc.

Le problème, comme nous l'a souligné le chirurgien urologue d'adultes, est un problème de posologie et d'accessibilité à ce médicament au niveau des corps caverneux. Je crois que les données sont tout de même très élémentaires, vraiment très mineures. Quant à justifier le fait que c'est parce qu'on n'a pas de médicament qu'on va le prendre, je m'excuse, mais cela ne me va pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, je suis d'accord avec toi. Pour les posologies, cela doit être des différences de posologie énormes. Je ne suis pas sûr qu'on règle le problème, parce que pour arriver à obtenir avec n'importe quel médicament par voie orale une concentration *in situ*, intravasculaire, c'est du simple au centuple. Une très forte augmentation de posologie orale, peut-être pas chez l'enfant, mais chez l'adulte, exposerait certainement à des effets

cardiovasculaires probablement trop importants. Je ne sais pas s'il n'y a pas une part d'impasse à ce niveau.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il n'y a même pas les études pour cela.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je veux dire que je suis assez pessimiste sur la possibilité d'un essai, en particulier chez l'enfant, car je suis persuadé que les hématologues, lorsqu'ils ont ce type de complications chez un jeune enfant, vont changer complètement leur approche thérapeutique et en particulier envisager les échanges transfusionnels pour éviter la récurrence. On risque d'avoir des modifications de traitement qui rendent l'interprétation d'un essai extrêmement compliqué.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. Il y aura des thérapeutiques additionnelles qui vont brouiller les cartes.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Si c'est le cas dans les deux groupes, cela ne passe pas de problème.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Si c'est dans les deux groupes, ce sera un essai non concluant parce qu'ils seront tous améliorés par le traitement additionnel, donc on ne pourra pas conclure.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Donc le traitement ne sert à rien.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est une façon indirecte de montrer.

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'amélioration de la prise en charge est peut-être suffisante pour régler le problème.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas compris : s'il y a des facteurs de risque de ces événements chez les drépanocytaires est-ce lié à l'intensité de la maladie ? Est-ce lié aux crises vaso-occlusives ? Est-ce indépendant ? En bref, cela traduit-il le fait que la maladie est évolutive et mal prise en charge ou c'est complètement un symptôme qui est indépendant du reste ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Personnellement, je ne sais pas.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Une crise vaso-occlusive locale, mal placée.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Jusqu'à présent, dans les dossiers de drépanocytaires, ils ne nous en ont pas parlé.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais faire la remarque suivante : si c'est un alpha plus et qu'il n'y a aucun effet systémique, c'est que la posologie est totalement insuffisante. Si on augmente la posologie de sorte à avoir des effets, on risque d'avoir des inconvénients considérables. On tourne en rond, ce médicament n'a aucune efficacité, sauf par voie locale,

parce qu'il y a un rapport concentration-effet qui est spécifique au niveau des corps caverneux et que le reste de la prise en charge, ce n'est pas l'EFFORTIL, c'est la modification de la prise en charge de la drépanocytose.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ce qui est étonnant, Jean-Christophe, c'est qu'il y a forcément un passage systémique quand on le met en intracaverneux, et le Professeur Giuliano n'a pas dit qu'il y avait des effets secondaires quand il faisait des injections intracaverneuses. C'est tout de même bizarre.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, tu as raison. D'autant que si c'est fait au bloc opératoire, on doit tout de même prendre la pression artérielle. Je parle sur le contrôle de Francis,

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- En injection locale, il faut sans doute diminuer la posologie, puisque c'est local, non ?

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Ce que je peux dire, c'est que sous anesthésie, quand il y a des problèmes d'érection liés aux manipulations urologiques et qu'on fait de l'éphédrine, en l'occurrence, avec une posologie entre 4 et 12 milligrammes, on obtient à tous les coups l'effet désiré, avec effectivement un peu de modulation de la pression artérielle et d'augmentation de la fréquence cardiaque. Ça veut dire qu'il y a forcément effectivement un effet dose, et que ce qui est rapporté sur l'administration orale laisse dubitatif.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu parles d'injections IV, Francis ?

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Oui, je parle d'injections IV, c'est ce que j'ai dit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Patrick.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Juste le PNDS, dans les recommandations de la HAS, le traitement par voie orale est recommandé.

Un chef de projet pour la HAS.- Il est recommandé uniquement pour les formes récidivantes. Par contre, pour le priapisme aigu, c'est par voie injectable intracaverneuse.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'argumentaire scientifique est tout de même maigre.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, mais si on refuse, on est un peu en contradiction avec la publication de la HAS.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Elles datent de quand ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je ne sais plus. Je crois que c'est assez récent. J'ai l'impression que c'est une boucle. C'est-à-dire que c'est un usage ancien. Ils n'ont fait que décrire l'usage et l'AMM fait la même chose. Ensuite, quand j'entends la discussion que vous avez, j'en déduis que c'est compliqué.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Ça date de 2006.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, il y en a une qui est plus récente.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Non, la mise à jour est de 2006 : mise en ligne en 2005 et mise à jour en 2006, sur le site.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, c'est tout de même un peu ancien. Ça ne change rien au problème.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Si ce médicament a un SMR insuffisant, pourrait-on l'utiliser encore en intracaveux comme ils le recommandent ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas la même présentation, j'imagine parce qu'il y a des ampoules injectables, je pense. Y a-t-il des ampoules injectables ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, mais elles ne sont pas disponibles. Elles ne sont pas remboursables.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Quand ils font leur EFFORTIL en intracaveux, ils font comment ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, ce n'est pas disponible. Ce n'est pas inscrit. On ne l'a jamais vu. On ne s'est jamais prononcé pour ce produit dans cette indication.

M. Le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Il ne faut peut-être pas en parler, mais le prix, ça doit être dérisoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je pense aussi. Mais tous les deux en parlent tout de même. Ils le font tous les deux, c'est une pratique répandue.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- C'était l'éphédrine qu'il utilisait aussi ? Parce que l'éphédrine injectable, ça existe. Peut-être qu'il utilisait l'éphédrine pour l'EFFORTIL en voie intracaveuse.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est possible. Je ne sais pas s'il a dit que c'était l'EFFORTIL ou l'éphédrine effectivement. Je propose qu'on passe au vote.

Un chef de projet pour la HAS.- Si je peux me permettre, je regardais pour les recommandations. C'est vrai Patrick Niaudet a raison, c'est 2005-2006. Par contre, on avait aussi un guide affections longue durée qui date de janvier 2010, plus récent, protocole national de diagnostic et de soins pour maladies rares. Il y a aussi une recommandation, notamment américaine, qui s'interrogeait sur la place des différents traitements, sans recommandation précise, pour être complet.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai regardé. Effectivement, il n'y a pas d'EFFORTIL injectable. Il n'y a qu'en comprimé ou en solution buvable. C'est de l'éphédrine qu'il utilise.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a de l'éphédrine injectable SERB, je vois. Chlorhydrate d'éphédrine injectable qui est utilisable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote. Si c'était un SMRI, je suis bien d'accord avec Albert qu'il faudrait tout de même leur mettre qu'une étude versus placebo pourrait être tout de même franchement intéressante. Ça ne veut pas dire que le médicament n'est pas utile, mais c'est qu'on n'en a pas la preuve. On doit pouvoir tourner ça comme ça.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ne peut-on pas tourner le problème dans l'autre sens de leur mettre conditionnel : sous réserve qu'ils s'engagent à faire un essai ?

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- On pourrait.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Avec un engagement à court terme de mettre en place un essai parce que manifestement, il y a un besoin, on n'a pas de réponse. Il n'y a qu'eux qui pourraient le faire. Peut-être que si on leur donne un petit quelque chose, ça les encouragerait à aller un peu plus loin.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez séduit par ce que tu dis, parce que c'est peut-être la seule façon d'avoir une étude.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Chez l'enfant et l'adulte ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je dirais bien chez les deux.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Que pour la prévention ou pour aussi le traitement ? Je ne suis pas sûre d'avoir compris, parce qu'ils ont vraiment insisté surtout sur la prévention des récidives.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je le ferai dans la prévention.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ceci dit, si jamais c'est conditionnel et qu'ils ne font pas l'étude, en pratique, on n'osera jamais le dérembourser une fois qu'il aura été remboursé.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il a bien été déremboursé pour l'hypotension orthostatique.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Par ailleurs, la seule chose qui peut les intéresser, c'est la prévention, parce que l'administration en bolus unique, c'est rien du tout.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi. En plus, ce n'est pas le même produit. Charlotte ?

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- J'essayais d'imaginer une autre piste que le SMR conditionnel, parce qu'effectivement, il y a le risque que vous souleviez. Il y a sinon un SMRI, mais une recommandation forte à revenir vers la CT.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais proposer. Je trouvais que l'option de la condition les aurait plus stimulés.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Ce qui les stimulera le plus, c'est l'entrée dans le panier de soins remboursés.

M. DIATTA, pour la HAS.- Le SMRI, c'est qu'ils savent que vous avez besoin de données, donc c'est une conditionnalité dans l'absolu. Si vous estimez que vous n'avez pas de données cliniques permettant de l'évaluer versus placebo, c'est que vous attendez une étude clinique. Pour moi, c'est une conditionnalité le SMRI.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut que cela fasse partie de la conclusion du SMRI. C'était mon idée, mais je trouvais tout de même que l'approche d'Albert était peut-être plus stimulante.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a une autre possibilité si vous donnez un SMR au conditionnel. Il y a le risque qu'une étude clinique versus placebo, vous n'aurez pas les résultats dans moins de cinq ans, c'est clair.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas beaucoup de cas.

Un chef de projet pour la HAS.- Cela va être une étude qui est difficile, donc il faut le prendre en compte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est donc un SMRI avec suggestion d'études dans la foulée. On va voter et on verra selon le vote.

M^{me} MASIAS, pour la HAS.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 infants. J'ai 17 voix pour insuffisant, 2 voix pour faible pour le SMR. C'est un avis insuffisant. Vous voulez tout de même le niveau d'ASMR ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas la peine. Merci.