



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 MAI 2020

carbétocine
PABAL 100 µg/ml, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine après un accouchement par voie vaginale.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie préventive actuelle des hémorragies du post-partum due à une atonie utérine.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommandent l'administration préventive d'agents utéro-toniques tels que l'oxytocine dans la prévention de l'hémorragie du post-partum après un accouchement par voie basse, bien que l'oxytocine n'ait pas d'AMM dans cette indication préventive.

Place du médicament

PABAL (carbétocine) est une option thérapeutique de 1^{ère} intention au même titre que les spécialités à base d'oxytocine (bien que hors AMM) dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine lors d'un accouchement par voie vaginale.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine après un accouchement par voie vaginale.
SMR	Important
ASMR	Compte-tenu : - de la démonstration d'une non-infériorité de PABAL (carbétocine) par rapport à l'oxytocine dans une étude de phase III et des données d'une méta-analyse suggérant une efficacité comparable entre la carbétocine et l'oxytocine, - de la pertinence des critères de jugement principaux utilisés dans ces études, à savoir la survenue d'hémorragie post-partum ≥ 500 mL ou ≥ 1000 mL ou le recours à un traitement utérotonique supplémentaire, - de l'absence de données démonstratives d'une supériorité de PABAL (carbétocine) par rapport à l'oxytocine alors que cette analyse était prévue, - du besoin médical déjà couvert par l'oxytocine, la Commission considère que PABAL (carbétocine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie préventive actuelle des hémorragies du post-partum due à une atonie utérine.
ISP	Il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour PABAL (carbétocine).
Place dans la stratégie thérapeutique	PABAL (carbétocine) est une option thérapeutique de 1^{ère} intention au même titre que les spécialités à base d'oxytocine (bien que hors AMM) dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine lors d'un accouchement par voie vaginale.
Population cible	La population cible de PABAL (carbétocine) dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine lors d'un accouchement par voie vaginale est estimée à 602 400 femmes.
Recommandations	La Commission rappelle que PABAL (carbétocine) peut être conservé à température ambiante ($< 30^{\circ}\text{C}$ d'après le RCP), contrairement à l'oxytocine qui est à conserver au réfrigérateur (Cf. RCP de l'oxytocine). La Commission souligne qu'il existe néanmoins un générique de PABAL (carbétocine) à conserver au réfrigérateur (CARBETOCINE AGUETTANT 100 microgrammes/mL, solution injectable en seringue pré-remplie), et appelle à la vigilance.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de l'extension d'indication de PABAL (carbétocine) dans la « prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine » après un accouchement par voie vaginale. PABAL (carbétocine) a obtenu l'AMM dans cette extension d'indication le 15 octobre 2019.

Le 6 juillet 2006, PABAL (carbétocine) avait obtenu une AMM dans la « prévention de l'atonie utérine suivant un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie ». Dans son avis du 17 janvier 2007, la Commission avait octroyé à PABAL (carbétocine) un service médical rendu (SMR) important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à SYNTOCINON (ocytocine) dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine suivant un accouchement par césarienne¹.

La carbétocine est un analogue synthétique de l'ocytocine humaine à durée d'action plus longue que cette dernière (plusieurs heures pour la carbétocine et environ 1h avec l'ocytocine). L'activité constrictive de la carbétocine sur l'utérus débute rapidement, avec des contractions nettes obtenues en deux minutes (cf. RCP de PABAL et de SYNTOCINON).

Dans cette nouvelle indication, après un accouchement par voie vaginale, une nouvelle voie d'administration par voie intramusculaire est possible en plus de l'administration intraveineuse, comme pour l'ocytocine.

La spécialité PABAL (carbétocine) peut être conservée à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$ d'après le RCP), contrairement à l'ocytocine qui est à conserver au réfrigérateur (Cf. RCP de l'ocytocine). Il est à noter que le générique CARBETOCINE AGUETTANT 100 microgrammes/mL, solution injectable en seringue pré-remplie, est à conserver au réfrigérateur.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« PABAL est indiqué dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine. »

La situation d'accouchement par césarienne est déjà couverte par l'indication initiale et a déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission^{Erreur ! Signet non défini.}. Par conséquent la nouvelle indication faisant l'objet de cet avis est celle relative à **la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine lors d'un accouchement par voie vaginale**.

03 POSOLOGIE

« Posologie »

[..]

Accouchement par voie vaginale :

Prélever 1 ml de PABAL dosé à 100 microgrammes de carbétocine et administrer la dose par voie intraveineuse ou intramusculaire, sous surveillance médicale adaptée, en milieu hospitalier.

Mode d'administration

Pour administration intraveineuse ou intramusculaire.

¹ Avis de la commission de la Transparence de PABAL du 17 janvier 2007.

La carbétocine doit être administrée uniquement après accouchement de l'enfant et le plus tôt possible après l'accouchement, de préférence avant l'expulsion du placenta.

Pour l'administration intraveineuse, la carbétocine doit être administrée lentement, en une minute.

L'administration de PABAL n'est préconisée qu'en injection unique. Aucune dose supplémentaire de carbétocine ne doit être administrée. »

04 BESOIN MEDICAL

L'hémorragie du post-partum (HPP) est définie comme une perte sanguine ≥ 500 mL dans les 24h suivant l'accouchement, et l'HPP sévère est définie comme une perte sanguine ≥ 1000 mL.

L'incidence de l'HPP est d'environ 5 à 10 % des accouchements, et l'HPP est sévère dans 2 % des cas².

La mortalité maternelle par hémorragie obstétricale a diminué en France avec 1,6 décès/100 000 naissances vivantes en 2014, mais elle demeure la première cause de décès maternel (16%)². Dans les pays développés, l'HPP est la principale cause de morbidité maternelle sévère. Outre les conséquences directes de l'hypovolémie aiguë, elle expose la femme aux complications de la transfusion, de la réanimation, et à l'infertilité en cas d'hystérectomie².

L'atonie utérine est la principale cause d'HPP. Il s'agit d'une anomalie de la contraction utérine survenant lors de la troisième période du travail, responsable d'un saignement excessif provenant du lieu d'insertion placentaire, ce qui exclut les hémorragies liées aux lésions cervico-vaginales, à une rupture utérine ou à une coagulation.

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommandent l'administration préventive d'utérotoniques tels que l'oxytocine^{2,3} dans la prévention de l'hémorragie du post-partum après un accouchement par voie basse, selon ce schéma : « La dose de 5 ou 10 UI peut être administrée, par voie IV ou IM. En IV, il est préférable de réaliser une injection intraveineuse lente (sur une durée d'environ une minute) même s'il n'y a pas de données pour contre-indiquer les injections en bolus IV (injection en IV rapide sur 1 à 2 secondes) chez la patiente sans facteur de risque cardiovasculaire. En cas de risque cardiovasculaire, il est recommandé de réaliser une administration par voie IV sur plus de cinq minutes pour limiter les effets hémodynamiques. Une perfusion d'entretien systématique par oxytocine n'est pas recommandée. »

Cependant il est notable que l'oxytocine n'a pas l'AMM précisément dans l'indication de prévention mais « dans l'atonie utérine consécutive à une hémorragie de la délivrance ».

En France, il n'existe pas d'autres traitements ou techniques recommandés et/ou ayant l'AMM dans la prévention de l'HPP.

Les principaux facteurs de risque d'HPP sont des facteurs d'atonie utérine, mais ils sont globalement peu prédictifs. Le risque de récurrence lors d'un accouchement ultérieur est majoré (multiplié par 3), et augmente avec le nombre d'HPP².

Le besoin médical est actuellement couvert par l'oxytocine qui est recommandée dans cet usage préventif, bien que ces spécialités à base d'oxytocine ne disposent d'une AMM que dans un usage curatif des hémorragies du post-partum due à une atonie utérine après un accouchement par voie vaginale, mais elles sont recommandées^{2,3}. Il existe donc un besoin à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés ayant l'AMM dans cette indication.

² Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Recommandations pour la pratique clinique : Les hémorragies du post-partum. 2014. http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2014_HPP.pdf

³ Recommandations de l'OMS pour la prévention et le traitement de l'hémorragie du post-partum 2014. [Disponible sur internet] :

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/141487/9789242548501_fre.pdf;jsessionid=A2C890E4DFCF1EB59B7AA2C79B666829?sequence=1

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de PABAL (carbétocine) dans cette indication sont les thérapeutiques utilisées dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine lors d'un accouchement par voie vaginale.

05.1 Médicaments

Dans la prévention de l'atonie utérine, l'ocytocine est recommandée par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)² et l'Organisation Mondiale de la Santé³. Le SYNTOCINON (laboratoire NOVARTIS) contient de l'oxytocine, qui est l'hormone de synthèse de l'ocytocine. Bien que n'ayant pas l'AMM spécifiquement dans la prévention de l'atonie utérine⁴, la spécialité SYNTOCINON (oxytocine) et ses génériques sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents, étant recommandés à ce stade de la stratégie thérapeutique. A noter que la commission de la Transparence avait rendu un avis favorable à l'inscription de SYNTOCINON (oxytocine) et que cette spécialité est inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication et posologie de l'AMM.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de PABAL (carbétocine) dans la prévention de l'atonie du post-partum après un accouchement par voie vaginale sont les médicaments à base d'oxytocine : SYNTOCINON (oxytocine) et ses génériques.

⁴ Les indications de l'AMM de la spécialité SYNTOCINON (oxytocine) sont :

- « dans l'insuffisance des contractions utérines, en début ou en cours de travail
- en chirurgie obstétricale (césarienne, interruption de grossesse ...) : obtention d'une bonne rétraction utérine
- dans l'atonie utérine consécutive à une hémorragie de la délivrance ».

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Oui	Prévention de l'hémorragie du post- partum due à une atonie utérine	Oui	100%
Belgique	Oui		Non	/
Luxembourg	Oui		Oui	100%
Tchécoslovaquie	Oui		Non	/
Danemark	Oui		Oui	100%
Islande	Oui		Non commercialisé	/
Finlande	Oui		Oui	100%
Allemagne	Oui		Oui	100 %
Hongrie	Oui		Non commercialisé	/
Irlande	Oui		Oui	100%
Italie	Oui		Uniquement dans certaines régions	Données non disponibles
Pays-Bas	Oui		Oui	100%
Norvège	Oui		Non	/
Estonie	Oui		Non	/
Lituanie	Oui		Non	/
Pologne	Oui		Non	/
Portugal	Oui		Oui	Données non disponibles
Slovaquie	Oui		Oui	100% - Remboursement restreint à l'usage hospitalier
Espagne	Oui		Oui	Données
Suède	Oui		Non commercialisé	/
Royaume-Uni	Oui		Oui	100%
Grèce	Oui		Oui	75% - Restriction de la prise en charge au niveau du prix de l'oxytocine
Canada	Oui	Prévention de l'hémorragie du post- partum due à une atonie utérine après un accouchement par césarienne (l'indication après un accouchement par voie vaginale est en cours d'évaluation	Oui	100%
Suisse	Oui		Oui	100% - Remboursement restreint à l'usage hospitalier

PABAL (carbétocine) n'a pas l'AMM aux Etats-Unis.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (Inscription)	17 janvier 2007
Indication	Prévention de l'atonie utérine suivant un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie
SMR	L'atonie utérine reste la principale cause des hémorragies du post-partum. L'hémorragie du post-partum se définit par une perte de sang de plus de 500 ml dans les 24 heures après un accouchement par voie vaginale et 1000 ml après une césarienne. Elle met en jeu le pronostic vital. Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique. <i>Intérêt de santé publique</i> <i>Les hémorragies du post-partum, en cas d'accouchement programmé par césarienne, constituent un fardeau de santé publique faible. Bien que leur gravité individuelle soit possible, elles ne constituent pas un problème de santé publique prioritaire. De plus, la disponibilité de traitements déjà efficaces ne peut faire considérer l'amélioration de la prévention des hémorragies du post-partum comme un besoin de santé publique.</i> <i>Au vu des données disponibles et compte tenu des traitements existants, il n'est pas attendu de cette spécialité un impact en termes de morbidité et de qualité de vie. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PABAL.</i> Son rapport efficacité/effets indésirables est important. Cette spécialité est un traitement de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques. Le service médical rendu par cette spécialité est important.
Place dans la stratégie thérapeutique	La carbétocine est une ocytocine de synthèse de durée d'action plus longue (5h) que celle de l'ocytocine naturelle (1h30). Son intérêt potentiel est de permettre le maintien des contractions utérines et la prévention des saignements excessifs après une injection unique, alors que le traitement par l'ocytocine impose des injections répétées ou des perfusions de plusieurs heures. Selon le RCP, la carbétocine doit être administrée en dose unique uniquement après accouchement de l'enfant né par césarienne. Elle doit être administrée le plus tôt possible après l'accouchement, de préférence avant l'expulsion du placenta. En cas de persistance de l'hypotonie ou de l'atonie utérine et de saignements excessifs associés, l'association d'ocytocine et/ou d'ergométrie doit être envisagée. Il n'existe pas de données sur l'administration de doses supplémentaires de carbétocine ni sur l'utilisation de la carbétocine en cas d'atonie utérine persistante après injection d'ocytocine. L'efficacité de la carbétocine n'a pas été évaluée après un accouchement par voie basse.
ASMR	Dans l'indication : prévention de l'atonie utérine suivant un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie, aucune différence pertinente n'a été mise en évidence en termes d'efficacité entre PABAL et SYNTOCINON sur le critère « proportion de patientes ayant recours à un complément ocytocique en cas de contractions utérines insuffisantes ou de saignements excessifs après l'accouchement ». Par ailleurs, les profils de tolérance de ces deux spécialités semblent comparables. La commission de la Transparence considère donc que PABAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SYNTOCINON.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de PABAL (carbétocine) dans cette extension d'indication repose principalement sur 2 études cliniques et une méta-analyse Cochrane :

- Une étude de phase III (étude A65870)⁵, randomisée, en double aveugle, multicentrique, de non-infériorité réalisée chez 29 645 femmes pour lesquelles était prévu un accouchement par voie vaginale. L'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité de la carbétocine 100 µg par voie IM versus l'ocytocine 10 UI par voie IM sur la base de critères d'évaluation portant sur la prévention des hémorragies du post-partum (HPP) $\geq$ 500 ml, des HPP $\geq$ 1000 ml ou sur la diminution du recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire.
- Une étude de phase IIIb (DV-001), randomisée, en double aveugle, monocentrique, de non-infériorité réalisée chez 160 femmes à haut risque d'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine. L'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité de la carbétocine par rapport à l'ocytocine en termes de recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire.
- Une méta-analyse en réseau Cochrane de 2018⁶ ayant inclus des études randomisées dont le critère de jugement principal portait sur la prévention de l'hémorragie du post-partum. L'objectif était de classer entre eux les différents traitements utéro toniques. Au total, 196 études cliniques ont été incluses dont 33 avec la carbétocine.

De plus le laboratoire a fourni une étude de phase I (étude 147) randomisée, en ouvert, en croisé, monocentrique en Allemagne ayant inclus chez 20 femmes. L'objectif principal était de déterminer la biodisponibilité de la carbétocine en injection intramusculaire (nouvelle voie d'administration) par rapport à l'injection intraveineuse. Cette étude est présentée succinctement.

D'autre part, 3 études déposées par le laboratoire issues de la littérature ont comparé la carbétocine à l'ocytocine dans la prévention de l'hémorragie du post-partum lors d'un accouchement par voie vaginale. En l'absence de plan d'analyse statistique, de critère de jugement principal ou de répartition du risque α , ces études ne sont pas retenues.

- Akther et al 2018⁷, étude monocentrique, randomisée, prospective, en ouvert, ayant inclus 300 femmes.
- Maged et al 2015⁸, étude monocentrique, prospective, randomisée en double aveugle, ayant inclus 100 femmes.
- Maged et al 2016⁹, étude multicentrique, randomisée, prospective, en double aveugle ayant inclus 200 femmes. A noter que cette étude est incluse dans la méta-analyse Cochrane de 2018.

5 Widmer M, Piaggio G et al. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth. N Eng J Med 2018 ; 379:743–52.

6 Gallos ID, Papadopoulou A et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage : a network meta-analysis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018 ; 12. Art.N° : CD011689.

7 Akhter P, Pal SN, Begum S. Comparison between Carbetocin and Oxytocin in Active Management of 3rd Stage of Labour in Preventing Post Partum Hemorrhage. Mymensingh Med J 2018; 27:793-7.

⁸ Maged AM, Hassan AMA, Shehata NA. Carbetocin versus oxytocin in the management of atonic postpartum haemorrhage (PPH) after vaginal delivery: a randomised controlled trial. Arch Gynecol Obstet 2016 ; 293 : 993-9.

9 Maged AM, Hassan AMA, Shehata NAA. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery in high risk women. 2016 J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(4):532-6.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude A65870 : étude comparative de phase III de non-infériorité de la carbétocine versus oxytocine

Référence	Etude A65870, publiée par Widmer et al, 2018 ⁵
EudraCT	N° d'enregistrement : 2014-004445-26
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de la carbétocine par rapport à l'oxytocine en termes de prévention de l'hémorragie du post-partum ¹⁰ lors d'un accouchement par voie vaginale.
Type de l'étude	Étude de phase 3 de non-infériorité, multicentrique, randomisée en double-aveugle, en groupes parallèles, comparative versus oxytocine.
Date et durée de l'étude	Période de recrutement : juillet 2015 – janvier 2018 Etude conduite dans 23 centres dans 10 pays (Argentine, Egypte, Inde, Kenya, Nigeria, Singapour, Afrique du Sud, Thaïlande, Ouganda et Royaume-Uni)
Principaux critères d'inclusion	- accouchement prévu par voie vaginale, - dilatation du col utérin inférieure ou égale à 6 cm, - grossesse mono-fœtale.
Principaux critères de non-inclusion	- femme mineure non émancipée et sans tuteur (âge différent selon les pays), - naissance considérée comme un avortement selon les définitions locales du pays, - troubles cardiovasculaires, - insuffisance hépatique ou rénale grave, - épilepsie.
Traitements étudiés	Les femmes ont été randomisées (ratio 1 :1) pour recevoir : <u>Groupe carbétocine :</u> - carbétocine, 100 µg, par voie intramusculaire. <u>Groupe oxytocine :</u> - oxytocine, 100 UI, par voie intramusculaire.
Co-critères de jugement principaux	- Taux de femmes ayant une hémorragie ≥ 500 ml ou ayant eu recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire au bout d'1 heure et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure. - Taux de femmes ayant une hémorragie ≥ 1000 ml au bout d'1 heure et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure. L'analyse principale a été faite dans la population ITTm puis dans la population PP.
Critères de jugement secondaires	- Taux de femmes ayant une hémorragie ≥ 500 ml au bout d'1 heure et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure. - Quantité de sang perdu (en ml) au bout d'1 heure et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure. - Taux de femmes ayant eu recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire au bout d'1 heure et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure. - Taux de femmes ayant eu recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire jusqu'à la sortie de l'hôpital. - Taux de femmes ayant reçu une perfusion sanguine jusqu'à la sortie de l'hôpital. - Taux de femmes ayant bénéficié d'une expulsion manuelle du placenta jusqu'à la sortie de l'hôpital. - Taux de femmes ayant subi d'autres interventions chirurgicales jusqu'à la sortie de l'hôpital. - Taux de mortalité maternelle. - Taux de femmes avec le critère composite « mortalité maternelle ou morbidité grave » jusqu'à la sortie de l'hôpital.
Taille de l'échantillon	D'après les données de la littérature ¹¹ , il est attendu une valeur de 2 % d'HPP ≥ 1000 mL chez les femmes recevant de l'oxytocine et de 3,84 % chez les femmes ne recevant pas de traitement (IC95% = 3,31 ; 4,37). En considérant cette différence de 1,84 % et

¹⁰ Décliné en 2 co-critères de jugements principaux en fonction de l'HPP ≥ 500 mL ou ≥ 1000 mL.

¹¹ Gülmezoglu AM, Lumbiganon P et al. Active management of the third stage of labour with and without controlled cord traction: a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2012 ; 379:1721-7.

	afin d'assurer un bénéfice du traitement par carbétocine d'au moins 75% du bénéfice obtenu avec l'oxytocine, la marge de non-infériorité a été définie à 0,46 %. Pour assurer une puissance de 80 % et un risque alpha unilatéral de 2,5 %, le nombre de femmes nécessaires a ainsi été évalué à 29 082. Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude, estimées à 3%, ce nombre a été réévalué à 30 000 femmes. Cette taille d'échantillon permettait dans un 2^{ème} temps de réaliser un test de supériorité avec une puissance de 90 % et un risque alpha bilatéral de 5 % pour détecter une différence entre les groupes de - 0,5 % (entre 2 % et 1,5 %)¹².
Méthode d'analyse des résultats	<u>Co-critère de jugement principaux analysés dans la population ITTm puis PP :</u> La méthode de Mantel et Haenszel a été utilisée pour évaluer ces co-critères de jugement principaux. Une stratification était prévue par pays, mais étant donné que la puissance nécessaire ne pouvait être assurée pour chaque pays, cette stratification par pays a finalement été remplacée par un test d'homogénéité. La non-infériorité était démontrée : - pour le 1er co-critère (HPP ≥ 500 mL ou administration autre utérotonique) dès lors que la valeur haute de l'intervalle de confiance à 95 % était < 1,16. - pour le 2ème co-critère ((HPP ≥ 1000 mL) dès lors que la valeur haute de l'intervalle de confiance à 95 % était < 1,23. En cas de démonstration de la non-infériorité, il était prévu de tester la supériorité dans la population ITTm. Celle-ci était établie si une différence entre les groupes de - 0,5 % était obtenue avec un risque alpha bilatéral de 5 %. <u>Critères de jugement secondaires :</u> Pour les critères de jugement secondaires l'analyse était réalisée dans la population ITTm avec un ajustement des p-values selon l'approche du « False Discovery Rate »¹³. C'est une méthode de référence pour l'analyse de Big Data permettant de contrôler la proportion, parmi les tests significatifs, de test « faussement positifs ». Cependant dans le cadre d'un essai clinique, dès lors que les hypothèses testées visent toutes à montrer l'efficacité du nouveau traitement de façon globale, l'approche du FDR ne permet pas de contrôler le risque d'erreur global¹⁴. <u>Population d'analyse</u> - Population en intention de traiter (ITT) : comprend toutes les femmes randomisées, selon l'assignation aléatoire au groupe de traitement, indépendamment du traitement reçu et de la technique d'accouchement. - Population ITT modifiée (ITTm) : comprend toutes les femmes de la population ITT, à l'exclusion des femmes n'ayant pas fourni ou ayant retiré leur consentement après randomisation et des femmes ayant subi une césarienne après randomisation. - Population per-protocole (PP) : comprend toutes les femmes de la population ITTm à l'exclusion des femmes n'ayant pas reçu de traitement ou n'ayant pas reçu de traitement dans les 3 minutes suivant la naissance du nouveau-né. - Population de tolérance : comprend toutes les femmes randomisées, ayant reçu un traitement, n'ayant pas retiré leur consentement et analysées en fonction du groupe de traitement effectivement reçu. L'analyse pour les co-critères de jugement principaux était réalisée dans la population ITTm et PP.

¹² Marcus R, Peritz E and Gabriel KR. On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. *Biometrika* 1976 ; 63:655–60.

¹³ Benjamini Y and Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Statist Soc B*. 1995 ; 57:289-300.

¹⁴ Voelkl B. Multiple testing: correcting for alpha error inflation with false discovery rate (FDR) or family-wise error rate ? *Animal Behaviour* 2019 ; 155:173-177.

Résultats :

Effectifs

Au total, 29 645 femmes ont été randomisées (1 :1) dans l'étude.

La disposition des femmes dans les différentes populations d'analyse est présentée dans le Tableau 1. En particulier dans la population mITT représentant 99,6 % de la population randomisée, 14 771 femmes ont été incluses dans le groupe carbétocine et 14 768 femmes dans le groupe oxytocine.

Tableau 1: Disposition des femmes dans l'étude de phase III A65870

	Groupe carbétocine, n(%) ^a	Groupe oxytocine, n (%) ^a	Total, n (%) ^a
Population ITT	14 823	14 822	29 645
Population ITTm	14 771 (99,65)	14 768 (99,64)	29 539 (99,64)
Exclusion : césarienne ^b	47 (0,32)	48 (0,32)	95 (0,32)
Exclusion : consentement retiré	2 (0,01)	2 (0,01)	4 (0,01)
Exclusion : consentement manquant	3 (0,02)	4 (0,03)	7 (0,02)
Population PP	14 667 (98,95)	14 690 (99,11)	29 357 (99,03)
Exclusion : traitement non administré	19 (0,13)	25 (0,17)	44 (0,15)
Exclusion : traitement administré 3 minutes après la naissance	85 (0,57)	53 (0,36)	138 (0,47)
Population tolérance	14 754 (99,53)	14 743 (99,47)	29 497 (99,50)
Exclusion : consentement retiré	2 (0,01)	2 (0,01)	4 (0,01)
Exclusion : consentement manquant	3 (0,02)	4 (0,03)	7 (0,02)
Exclusion : traitement non administré	64 (0,43)	73 (0,49)	137 (0,46)

^a : tous les pourcentages sont calculés par rapport à la population ITT ; ^b : Certaines participantes ayant subi une césarienne après randomisation (urgence) n'ont pas été traitées. Les participantes ayant subi une césarienne mais ayant été traitées ont été exclues de la population ITTm mais pas de la population de tolérance.

Principales caractéristiques des femmes à l'inclusion

Les femmes étaient âgées en moyenne de 26,2 ± 5,3 ans dans les 2 groupes avec un âge gestationnel moyen de 38,5 semaines d'aménorrhée (cf **Tableau 2**). Ces caractéristiques sont manquantes pour 106 femmes ayant participé à l'étude, les données sont donc présentées pour un total de 29 539 femmes.

Tableau 2: Caractéristiques des femmes à l'inclusion dans l'étude de phase III A65870

	Groupe carbétocine (n = 14 771)	Groupe oxytocine (n = 14 768)	Total (n = 29539)
Age de la mère, années			
Moyenne, écart-type	26,2 ± 5,3	26,2 ± 5,3	26,2 ± 5,3
Médiane	25	25	25
Min - Max	[12 ; 47]	[14 ; 46]	[12 ; 47]
Age gestationnel, semaines d'aménorrhée			
Moyenne, écart-type	38,5 ± 2,0	38,5 ± 2,0	38,5 ± 2,0
Médiane	39	39	39
Min - Max	[20 ; 45]	[20 ; 45]	[20 ; 45]
Parité (%)			
>0	8 347 (56,5)	8 311 (56,3)	16 658 (56,4)
= 0 (nullipare)	6 424 (43,5)	6 457 (43,7)	12 881 (43,6)
Antécédent lors d'une précédente grossesse (%)*			
Survenue d'une Hémorragie du post-partum	121 (1,4)	128 (1,5)	249 (1,5)
Césarienne	433 (5,2)	459 (5,5)	892 (5,4)

* : Parmi les femmes primi ou multipares

► Co-critères de jugement principaux dans la population ITTm

1) Taux de femmes ayant une hémorragie ≥ 500 ml ou ayant eu recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire au bout d'1 heure et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure.

Le nombre de femme répondant à ce critère était de 2135 (14,47 %) dans le groupe carbétocine, et 2 122 (14,38 %) dans le groupe oxytocine. La non-infériorité entre les 2 groupes a été démontrée : $RR = 1,01$ ($IC_{95\%} = [0,95 ; 1,06]$) avec une valeur haute de l'intervalle de confiance inférieur au seuil établi de 1,16.

L'analyse dans la population PP a mis en évidence des résultats similaires.

2) Taux de femmes ayant une hémorragie ≥ 1000 ml au bout d'1 heure et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure.

Le nombre de femme répondant à ce critère était de 223 (1,51 %) dans le groupe carbétocine, et 214 (1,45 %) dans le groupe oxytocine. La non-infériorité n'a pas été démontrée avec un $RR = 1,04$ ($IC_{95\%} = [0,87 ; 1,25]$) soit une valeur haute de l'intervalle de confiance supérieur au seuil établi de 1,23.

L'analyse dans la population PP a mis en évidence des résultats similaires.

Étant donné que la non-infériorité n'a pas été démontrée pour le 2^{ème} co-critère de jugement¹⁵, la supériorité n'a pas été testée.

► Critères de jugement secondaires dans la population ITT

Parmi les critères secondaires considérés comme exploratoires, les résultats des 2 paramètres en lien avec l'analyse principale suggéraient :

- Un taux de femmes ayant une hémorragie ≥ 500 ml au bout d'1 heure et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure de 9 % (1 327 / 14 737) dans le groupe carbétocine et de 9,12 % (1 343 / 14 733) dans le groupe oxytocine avec un $RR = 0,99$ ($IC_{95\%} = [0,92 ; 1,06]$).
- Un taux de femmes ayant eu recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire au bout d'1 heure et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure de 9,07 % (1 339 / 14 770) dans le groupe carbétocine et de 8,83 % (1 304 / 14 768) dans le groupe oxytocine avec un $RR = 1,03$ ($IC_{95\%} = [0,96 ; 1,10]$).

De plus le taux de mortalité maternelle a été de 0,03 % (4 / 14 771) dans le groupe carbétocine et de 0,01 % (2 / 14 768) dans le groupe oxytocine suggérant un $RR = 2,00$ ($IC_{95\%} = [0,37 ; 10,92]$) (pour plus de détail sur la mortalité, cf. chapitre 8.3.1.1).

8.1.2 Etude DV-001 : étude comparative de phase IIIb de non-infériorité de la carbétocine versus oxytocine chez des femmes à risque hémorragique élevé

Référence	Etude DV-001
Clinicaltrials.gov	Pas de N° d'enregistrement communiqué.
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de la carbétocine par rapport à l'oxytocine en termes de recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire.
Type de l'étude	Étude de phase IIIb, de non-infériorité, monocentrique, randomisée en double aveugle en groupes parallèles, comparatif versus oxytocine.
Date et durée de l'étude	Période de recrutement : 9 décembre 2000 - 17 juillet 2001 Etude conduite dans un centre au Québec.

¹⁵¹⁵ Le laboratoire mentionne que le fait que la non-infériorité n'ait pas été démontrée pour les pertes sanguines $\geq 1\ 000$ mL s'explique probablement par le taux de prévalence supposé de ce critère, de 2 % avec l'oxytocine alors qu'un taux plus bas (1,45 %) a été observé dans l'étude. Par conséquent, la puissance de l'étude pour ce critère d'évaluation était insuffisante en raison d'un taux de prévalence inférieur à celui attendu.

Principaux critères d'inclusion	Femme enceinte âgée de 18 ans et plus, présentant au moins une des conditions médicales ou obstétriques, suggérant un haut risque d'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine : - Antécédent d'hémorragie du post-partum ou de rétention placentaire ; - Grande multiparité (>5) ; - Sur-distension utérine consécutive à une gestation multiple, à une macrosomie fœtale ou à un hydramnios ; - Hémorragie ante-partum ; - Induction / augmentation du travail par administration d'oxytocine pendant au moins 4 heures ; - Travail prolongé (> 12 heures en phase active) ; - Travail rapide (durée d'accouchement < 1 heure).
Principaux critères de non inclusion	- Troubles avérés ou suspectés de la coagulation ; - Antécédent de maladie cardiaque ou d'arythmie cardiaque ; - Antécédent ou présence d'une maladie chronique rénale, hépatique ou endocrine ;
Schéma de l'étude	La randomisation était effectuée lorsque les femmes avaient une dilatation suffisante du col utérin (10 cm pour une femme nullipare et 6 cm pour une femme multipare) afin que les femmes accouchant par césarienne ne soient pas randomisées. Les femmes étaient ensuite randomisées dans 2 groupes parallèles pour recevoir la carbétocine ou l'oxytocine et étaient suivies tout au long de l'accouchement et jusqu'à 24h après l'accouchement.
Traitements étudiés	Les femmes ont été randomisées (ratio 1 :1) pour recevoir : <u>Groupe carbétocine (IM) :</u> - Carbétocine 100 µg, par voie IM en dose unique. Nom de marque du produit administré au Québec : DURATOCIN. - Poche de 500 ml de placebo, dextrose 5%, NaCl 0,45%, par voie IV. <u>Groupe oxytocine (IV) :</u> - Poche de 500 ml d'oxytocine 100 UI, dextrose 5%, NaCl 0,45%, par voie IV pendant 2 heures. - Placebo, par voie IM.
Critère de jugement principal	Taux de femmes ayant recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire, évalué dans la population d'efficacité.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés, sans répartition du risque α :</u> 1. Moment d'administration, durée et type d'utéro-tonique supplémentaire utilisé. 2. Variation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite entre le stade du travail précédant la délivrance et les 24 heures suivant le traitement. 3. Perte de sang estimée entre l'administration du médicament de l'étude et la fin de la délivrance. 4. Tonus utérin et position du fond utérin dans le temps. 5. Quantité de sang perdu, quantité de lochies et type de lochies dans le temps. 6. Nombre de femmes ayant eu recours à un massage utérin.
Taille de l'échantillon	D'après les données de la littérature¹⁶, il est suggéré que le taux de femmes enceintes à haut risque, ayant reçu 10 UI d'oxytocine par voie IV et ayant eu recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire était de 20%. Pour démontrer la non-infériorité de la carbétocine par rapport à l'oxytocine, avec une marge de différence moins de 15%, avec une puissance de 80 % et un risque alpha de 5 %, le nombre de femmes nécessaires a ainsi été évalué à 152 basé sur la formule 3.15 de Fleiss¹⁷.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal</u> Le seuil de l'IC95% pour conclure à la non-infériorité n'est pas présenté dans le rapport d'étude. <u>Population d'analyse</u> - Population de tolérance : ensemble des femmes randomisées, ayant reçu au moins une dose de médicament du groupe de traitement assigné. - Population d'efficacité : comprend toutes les femmes de la population de tolérance ayant fourni des données confirmant que des médicaments, y compris

¹⁶ En attente de la référence de cette étude source- demandée au laboratoire le 14/04/20

¹⁷ Fleiss J. L., Levin B., and Paik M.C. Statistical Methods for Rates and Proportions, 3rd edition. 2003.

des médicaments utéro-toniques supplémentaires, ont été pris pendant la durée de l'étude.

Les critères binaires ont été analysés en utilisant un test de Fisher avec un intervalle de confiance de 95%.

Les variables continues ont été analysées en utilisant un t-test. Un test d'homogénéité entre les groupes de traitement a été réalisé et lorsque la variance n'était pas statistiquement égale, la méthode de Satterthwaite était appliquée pour obtenir les résultats du test t.

Résultats :

Effectifs

Au total, 160 femmes ont été randomisées dans l'étude :

- 83 dans le groupe carbétocine,
- 77 dans le groupe oxytocine. Dans ce groupe 3 femmes n'ont pas terminé l'étude : refus de la participante dans 2 cas, et choix du médecin pour le 3ème cas.

Principales caractéristiques des femmes à l'inclusion

Les caractéristiques des femmes à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 3. A noter que les données cumulées pour l'ensemble des 2 groupes n'étaient pas présentées dans le rapport d'étude.

Tableau 3: Caractéristiques des femmes et de la maladie à l'inclusion dans l'étude DV-001

	Groupe carbétocine (N = 83)	Groupe oxytocine (N = 77)
Moyenne d'âge en années $\pm$ écart-type	29,4 $\pm$ 6,1	31,0 $\pm$ 5,7
Age gestationnel en semaine d'aménorrhée $\pm$ écart-type	39,4 $\pm$ 1,7	39,4 $\pm$ 1,5
Femmes multipares (%)	41 (49,4)	34 (44,2)

Critère de jugement principal : traitement utéro-tonique supplémentaire

Le nombre de femmes ayant eu recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire a été de :

- 12/83 soit 14,5% dans le groupe carbétocine, avec un IC95% = [6,9 ; 22,0]
- 12/77 soit 15,6 % dans le groupe oxytocine, avec un IC95% = [7,5 ; 23,7]

Un Odds Ratio = 0,91 a été obtenu avec un IC 95 % = [0,38 ; 2,18]. Le laboratoire n'ayant pas communiqué le seuil de non-infériorité attendu, il n'est pas possible de conclure sur cette analyse.

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement sont exploratoires en l'absence de gestion du risque α et ne permettent donc pas de tirer de conclusions.

Parmi les critères secondaires considérés comme exploratoires, les résultats suggéraient :

- Les utérotoniques supplémentaires utilisés étaient les suivant :
 - o dérivés de l'ergot : 3,8 % (1/26) dans le groupe carbétocine et 19,0 % (4/21) dans le groupe oxytocine
 - o prostaglandine F2 α : 3,8 % (1/26) dans le groupe carbétocine et 4,8 % (1/21) dans le groupe oxytocine
 - o oxytocine : 92,3 (24/26) dans le groupe carbétocine et 76,2 % (16/21) dans le groupe oxytocine
- La réalisation d'un massage utérin a été réalisé chez 31/83 femmes (43,4 %) (IC95% = [32,7 ; 54,0]) femmes dans le groupe carbétocine et 48/77 femmes (62,3%) (IC95% = [51,5 ; 73,2]) dans le groupe oxytocine.

A noter qu'aucun cas de mortalité maternelle n'a été rapporté dans cette étude.

8.1.3 Méta-analyse en réseau, Cochrane 2018

Une méta-analyse en réseau a été réalisée avec pour objectif de classer les différents utéro-toniques en termes de rapport efficacité/effets indésirables dans la prévention de l'hémorragie du post-partum. En date du 24 mai 2018, une revue de la littérature, en respectant les critères PRISMA, a été effectuée sur la base de 3 sources :

- le registre Cochrane portant sur les grossesses et les naissances (Cochrane Pregnancy and Childbirth's trials register) ;
- la plateforme clinicaltrials.gov ;
- la plateforme International Clinical Trial Registry (ICTR) de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Pour être retenues par les trois relecteurs indépendants, les études devaient être randomisées et avoir comparé des agents utéro-toniques entre eux ou versus placebo avec comme critères de jugement principaux les résultats sur l'HPP ≥ 500 mL et/ou l'HPP ≥ 1000 mL.

Résultats :

La méta-analyse a inclus 196 études dans 53 pays avec un total de 135 559 femmes. Les agents utéro-toniques étudiés ont été l'oxytocine, le misoprostol, l'ergométrine, les prostaglandines, la carbétocine et certaines associations de traitements. La majorité des essais ont été conduits en milieu hospitalier (187/196, 95,4 %) et la plupart des femmes ont accouché par voie vaginale (71,5 %, 140/196).

Concernant la carbétocine en particulier, 33 études (8%) ont été incluses. Parmi celles-ci, ont été retrouvées :

- pour l'évaluation du critère HPP ≥ 1000 mL : 10 études de comparaison directe, carbétocine versus oxytocine, avec une hétérogénéité entre basse et modérée, $i^2 = 36$ %.
- pour l'évaluation du critère HPP ≥ 500 mL : 11 études de comparaison directe (dont 9 en commun avec les études incluses pour l'évaluation du critère HPP ≥ 1000 mL, carbétocine versus oxytocine, avec une hétérogénéité entre modérée et élevée, $i^2 = 63$ %).

Les études de comparaison directe entre la carbétocine et l'oxytocine concernent un peu plus de 31 000 femmes, dont 29 645 issues de l'étude de phase III A65870 (cf. chapitre 8.1.1.).

Ces études de comparaison directe étaient toutes randomisées, et la plupart étaient en double-aveugle. Les principales limites de ces études résidaient dans :

- l'évaluation de la perte de sang non objective dans 5 études (estimation visuelle, méthode colorimétrique, estimation en fonction du nombre d'aspiration ou de la quantité linges utilisés) ;
- l'absence d'analyse en ITT dans 5 études.

A noter que l'étude de phase III A65870 était considérée à faible risque de biais pour l'ensemble des paramètres étudiés.

► Prévention de l'HPP ≥ 500 ml

Pour ce critère, 124 études ont été incluses avec 113 968 femmes. Pour prévenir l'HPP ≥ 500 ml, la carbétocine faisait partie des trois agents utéro-toniques les plus efficaces avec l'ergométrine associée à l'oxytocine et le misoprostol associé à l'oxytocine.

Une supériorité de la carbétocine par rapport à l'oxytocine seule a été suggérée avec RR=0,72 (IC95% [0,56 ; 0,93]) avec un niveau de preuve qualifié de modéré selon les auteurs.

► Prévention de l'HPP ≥ 1000 ml

Pour ce critère, 110 études ont été incluses avec 112 419 femmes. Pour prévenir l'HPP ≥ 1000 ml, les résultats de la carbétocine par rapport à l'oxytocine seule ont suggéré un RR=0,82 (IC95% [0,62 ; 1,21]) avec un niveau de preuve qualifié de faible selon les auteurs.

► Mortalité

Pour ce critère, 4 études ont été incluses avec 30 327 femmes. Des décès ont été rapportés dans une seule étude, dont 4 (0,03 %) dans le groupe carbétocine et 2 (0,01%) dans le groupe oxytocine (étude A65870, cf. chapitre 8.3.1.1).

8.1.4 Etude sur la biodisponibilité de la carbétocine par voie intra-musculaire versus l'administration intraveineuse

L'étude 146 (EudraCT2014-000203-28)¹⁸, non publiée, est une étude de phase 1, en ouvert, randomisée, en croisé, monocentrique, réalisée en Allemagne en 2014 dont l'objectif principal était de déterminer la biodisponibilité de la carbétocine en injection intramusculaire par rapport à l'injection intraveineuse.

Au total, 20 femmes âgées en moyenne de 35,5 ans et avec un IMC moyen de 24,42 kg/m³ ont été incluses.

Les femmes recevaient 100 µg de carbétocine (RTS = room temperature stable) par injection intraveineuse et par injection intramusculaire, avec une période sans traitement d'une nuit entre les 2 administrations.

Les résultats sur les paramètres pharmacocinétiques sont décrits dans le Tableau 4. Au total, la biodisponibilité absolue de l'administration par injection IM était de $AUC_{IM}/AUC_{IV} = 77,41\%$ (IC90% = [73,80% ; 81,18%]). A noter qu'à partir des résultats de l'étude de Sweeney et al. 1990¹⁹, il était attendu une biodisponibilité d'environ 80% en moyenne avec un écart type de 15 % pour la voie intramusculaire par rapport à la voie intraveineuse (nombre de sujets nécessaire estimé à 16 au total).

Tableau 4: Paramètres pharmacocinétiques dans l'étude 146 de phase 1

Paramètres pharmacocinétiques	Carbétocine 100 µg par voie IV n = 19* (%)	Carbétocine 100 µg par voie IM n = 20 (%)
AUC, h*ng/mL	2,762 (21,6)	2,147 (18,7)
AUC _t , h*ng/mL	2,697 (21,8)	2,022 (20,3)
Cmax, ng/mL	7,232 (17,4)	1,030 (30,4)
t _{1/2} , h	0,5480 (25,8)	0,9157 (28,4)
t max, h	-	0,500 (0,250 ; 0,750)

*les paramètres pharmacocinétiques sont disponibles pour 19 des 20 femmes. La raison du manque de donnée pour une des femmes n'est pas précisé.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie a posteriori de l'accouchement n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

¹⁸ An open-labelled, randomised, 2-sequence cross-over study to investigate the absolute bioavailability of carbetocin RTS given as an intramuscular injection in healthy female subjects

¹⁹ Sweeney G, Holbrook AM et al. Pharmacokinetics of carbetocin, a long acting oxytocin analogue, in nonpregnant women. Curr Ther Res. 1990; 47:528–40.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Seules les données issues de études cliniques chez des femmes enceintes seront présentées. La tolérance dans l'étude 146 de biodisponibilité n'est pas détaillée.

8.3.1.1 Etude A65870 : étude comparative de phase III de non-infériorité de la carbétocine versus oxytocine

L'étude A65870 a été réalisée chez 29 645 femmes pour lesquelles était prévu un accouchement par voie vaginale. Dans le groupe carbétocine, 69 femmes ont été exclues de l'analyse de la tolérance, et dans le groupe oxytocine 79 femmes ont été exclues. Au total, la population de tolérance était de 29 497 femmes, dont 14 754 femmes du groupe carbétocine et 14 743 femmes du groupe oxytocine.

La proportion de femmes ayant rapporté au moins un événement indésirable après l'administration du traitement a été de 4,0 % (595/14 754) dans le groupe carbétocine et 3,9 % (578/14 743) dans le groupe oxytocine.

La proportion de femmes ayant rapporté au moins un événement indésirable grave a été de 0,6 % (87/14 754) dans le groupe carbétocine et de 0,5 % (76/14 743) dans le groupe oxytocine. Aucun des événements indésirables graves n'a été considéré comme ayant une relation causale possible avec le traitement par carbétocine ou oxytocine.

Parmi les 4 événements indésirables attendus avec l'administration de ces médicaments (douleurs thoraciques, vomissements, douleurs abdominales et rougeurs), les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les douleurs abdominales concernant 63/14 754 (0,43 %) femmes du groupe carbétocine et 56/14 743 (0,38) femmes du groupe oxytocine.

Au total, 1 080 femmes (3,66%) ont rapporté des événements différents des quatre précédents :

- 538 (3,65 %) femmes du groupe carbétocine dont 52 (0,35%) hémorragies du post-partum,
- 542 (3,68 %) femmes du groupe oxytocine dont 41 (0,28%) hémorragies du post-partum.

Une prééclampsie a été rapporté chez 2,6% (377/ 14 754) des femmes du groupe carbétocine et 2,2 % (329/ 14 743) du groupe oxytocine.

Le nombre de décès de femmes a été de 6 (0,02%), dont 4 (0,03 %) dans le groupe carbétocine et 2 (0,01%) dans le groupe oxytocine, issues de trois pays : Ouganda, Nigéria et Inde.

Les causes de décès ont été : hémorragie du post-partum (n = 3), choc anaphylactique (n=1), sepsis (n = 1), décollement placentaire (n =1).

Le nombre de nouveaux-nés décédés a été de 469 (1,59%), dont 238 (1,61%) dans le groupe carbétocine et 231 (1,57%) dans le groupe oxytocine, issus de trois pays : Inde, Kenya et Nigéria.

8.3.1.2 Etude de phase IIIb, DV-001, comparative carbétocine versus oxytocine chez des femmes à risque hémorragique élevé

La population de tolérance était de 160 femmes dont 83 ont reçu de la carbétocine et 77 ont reçu de l'oxytocine.

Des événements indésirables ont été rapportés pour 43 femmes (51,8 %) du groupe carbétocine et 42 (54,5 %) du groupe oxytocine.

Les événements indésirables n'ont pas été codés avec le dictionnaire MedDRA mais avec COSTART.

Les événements indésirables rapportés par au moins 5% des patients sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5: Evénements indésirables codés avec COSTART survenus chez plus de 5% des patients dans l'étude DV-001

	Groupe Carbétocine 100 µg par voie IV n = 43 (%)	Carbétocine 100 µg par voie IM n = 42 (%)
Corps dans son ensemble	20 (24,1)	22 (28,6)
Céphalée	6 (7,2)	11 (14,3)
Frisson	8 (9,6)	7 (9,1)
Douleur abdominales	5 (6,0)	-
Système nerveux	12 (14,5)	9 (11,7)
Tremblement	7 (8,4)	6 (7,8)
Vertiges	5 (6,0)	4 (5,2)
Système cardiovasculaire	8 (9,6)	11 (14,3)
Vasodilatation	6 (7,2)	5 (6,5)
Sang et lymph	9 (10,8)	10 (13,0)
Leucocytose	6 (7,2)	8 (10,4)
Voie digestive	7 (8,4)	10 (13,0)
Nausée	5 (6,0)	7 (9,1)
Vomissements	-	6 (7,8)
Système urogénital	7 (8,4)	5 (6,5)
Système cutané	-	5 (6,5)
Prurit	-	4 (5,2)

Une femme a présenté un événement indésirable grave menaçant le pronostic vital suite à une réouverture de cicatrice datant d'une césarienne antérieure.
Aucune femme n'est décédée au cours de cette étude.

8.3.1.3 Méta-analyse en réseau, Cochrane 2018

La présentation des résultats de la méta-analyse ne permet pas d'analyser séparément les données de tolérance de la carbétocine.

8.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR disponible couvrant la période du 01/07/2012 au 30/06/2017. Deux risques potentiels ont été identifiés dans ce PSUR :

- hypersensibilité incluant le choc anaphylactique chez les femmes allergiques au latex. Un suivi des cas d'hypersensibilité est attendu dans le prochain PSUR.
- arythmie cardiaque. Suite à la caractérisation de ce risque, le RCP de PABAL (carbétocine) a été modifié afin d'intégrer en rubrique « 4.8 Effets indésirables » parmi les risques de fréquence inconnu : tachycardie, bradycardie, arythmie, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QT.

8.3.3 Données issues du RCP

Dans le RCP en rubrique « 4.8 Effets indésirables » il est mentionné : « Lors des essais cliniques réalisés avec la carbétocine, les événements indésirables étaient de même nature et de même fréquence que ceux observés avec l'oxytocine. »

Le Tableau 6 ci-dessous est issu de la rubrique 4.8 du RCP spécifiquement pour l'administration intramusculaire et basé sur les études après accouchement par voie vaginale.

Tableau 6: Effets indésirables issus de la rubrique 4.8 du RCP dans le contexte d'administration intramusculaire de la carbétocine après accouchement par voie vaginale.

Classification par système d'organes	Peu fréquent ≥ 1/1 000 et <1/100	Rare ≥ 1/10 000 et < 1/1 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie		
Affections du système nerveux	Céphalées, sensation de vertiges	Tremblements	
Affections cardiaques	Tachycardie		Bradycardie***, arythmie***, ischémie myocardique*** et allongement de l'intervalle QT***
Affections vasculaires	Hypotension	Bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur thoracique	Dyspnée	
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleurs abdominales, vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales, faiblesse musculaire		
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention Urinaire	
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Frissons, pyrexie, douleur		

08.4 Résumé & discussion

La spécialité PABAL (carbétocine) est indiquée dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine. L'indication lors d'une césarienne ayant déjà été évaluée par la Commission de la Transparence¹, le présent avis concerne uniquement l'indication après un accouchement par voie vaginale. Le laboratoire a notamment fourni 2 études cliniques et une méta-analyse en réseau Cochrane à l'appui de sa demande.

► Efficacité

L'étude A65870, de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, de non-infériorité a été réalisée chez 29 645 femmes, sans facteurs de risque hémorragique connus, pour lesquelles était prévu un accouchement par voie vaginale. La Commission souligne l'importante taille d'échantillon de cette étude. L'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité de la carbétocine 100 µg par voie IM versus l'oxytocine 10 UI par voie IM sur la base de deux co-critères principaux :

- Les femmes qui ont eu une hémorragie post-partum (HPP) ≥ 500 ml ou qui ont eu recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire au bout d'1 heure et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure (1^{er} co-critère) ont été au nombre de 2135 (14,47 %) dans le groupe carbétocine, et 2 122 (14,38 %) dans le groupe oxytocine. La non-

infériorité dans la population ITTm entre les 2 groupes a été démontrée : RR = 1,01 (IC95% = [0,95 ; 1,06]) avec une valeur haute de l'intervalle de confiance inférieure au seuil établi.

- Les femmes ayant eu une HPP $\geq$ 1000 ml ou qui ont eu recours à un traitement utéro-tonique dans les mêmes délais ont été au nombre de 223 (1,51 %) dans le groupe carbétocine, et 214 (1,45 %) dans le groupe oxytocine. La non-infériorité n'a pas été démontrée avec un RR = 1,04 (IC95% = [0,87 ; 1,25]) soit une valeur haute de l'intervalle de confiance supérieur au seuil établi de 1,23.
- L'analyse dans la population PP a mis en évidence des résultats similaires.

Etant donné que la non-infériorité n'a pas été démontrée pour le 2^{ème} co-critère de jugement principal, la supériorité n'a pas été testée.

L'étude de phase IIb (DV-001), randomisée, en double aveugle, monocentrique, de non-infériorité a été réalisée chez 160 femmes à haut risque hémorragique. L'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité de la carbétocine par rapport à l'oxytocine en termes de recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire. Au total, 160 femmes ont été randomisées dans l'étude : 83 dans le groupe carbétocine et 77 dans le groupe oxytocine.

A titre indicatif, le nombre de femmes ayant eu recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire a été de :

- 12/83 soit 14,5% dans le groupe carbétocine, avec un IC95% = [6,9 ; 22,0]
- 12/77 soit 15,6 % dans le groupe oxytocine, avec un IC95% = [7,5 ; 23,7]

Pour cette analyse un Odds Ratio de 0,91 a été obtenu avec un IC 95 % = [0,38 ; 2,18]. Le laboratoire n'ayant pas communiqué le seuil de non-infériorité attendu, il n'est pas possible de conclure sur la non-infériorité.

La méta-analyse en réseau Cochrane a inclus 196 études randomisées dans 53 pays avec un total de 135 559 femmes. L'objectif était de classer entre eux les différents traitements utéro-toniques : l'oxytocine, le misoprostol, l'ergométrine, les prostaglandines, la carbétocine et certaines associations de traitements. Le critère principal portait sur la prévention de l'hémorragie du post-partum.

Concernant la carbétocine en particulier, 33 études (8%) ont été incluses. Un total de 12 études de comparaison directe randomisée et en double aveugle pour la plupart, ayant comparé la carbétocine et l'oxytocine ont été utilisées pour l'analyse des critères d'HPP $\geq$ 500 ml ou $\geq$ 1000 ml et représentaient un peu plus de 31 000 femmes, dont 29 645 issues de l'étude de phase III A65870 (cf. chapitre 8.1.1.).

Les principales limites de ces études résidaient dans l'évaluation de la perte de sang non objective et l'absence d'analyse en ITT.

Dans la prévention de l'HPP $\geq$ 500 ml, la carbétocine faisait partie des trois agents utéro-toniques les plus efficaces avec l'ergométrine associée à l'oxytocine et le misoprostol associé à l'oxytocine.

Les résultats de la carbétocine par rapport à l'oxytocine seule ont suggéré un RR=0,72 (IC95% = [0,56 ; 0,93]) avec un niveau de preuve qualifié de modéré.

Dans la prévention de l'HPP $\geq$ 1000 ml, les résultats de la carbétocine par rapport à l'oxytocine seule ont suggéré un RR=0,82 (IC95% = [0,62 ; 1,21]) avec un niveau de preuve qualifié de faible.

► Tolérance

La population de tolérance de l'étude A65870 a été de 29 497 femmes.

La proportion de femmes ayant rapporté au moins un événement indésirable a été de 4,0 % (595/14 754) dans le groupe carbétocine et 3,9 % (578/14 743) dans le groupe oxytocine.

La proportion de femmes ayant rapporté au moins un événement indésirable grave a été de 0,6 % (87/14 754) dans le groupe carbétocine et de 0,5 % (76/14 743) dans le groupe oxytocine. Aucun des événements indésirables graves n'a été considéré comme ayant une relation causale possible avec le traitement par carbétocine ou oxytocine.

Parmi les 4 événements indésirables attendus (douleurs thoraciques, vomissements, douleurs abdominales et rougeurs) avec l'administration de ces médicaments, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les douleurs abdominales concernant 63/14 754 (0,43 %) femmes du groupe carbétocine et 56/14 743 (0,38 %) femmes du groupe oxytocine.

Par ailleurs, des hémorragies du post-partum ont été rapportées chez 52 (0,35%) femmes du groupe carbétocine et 41 (0,28%) femmes du groupe oxytocine.

Le nombre de décès de femmes a été de 6 (0,02%), dont 4 (0,03 %) dans le groupe carbétocine et 2 (0,01%) dans le groupe oxytocine.

Le nombre de nouveau-nés décédés a été de 469 (1,59%), dont 238 (1,61%) dans le groupe carbétocine et 231 (1,57%) dans le groupe oxytocine.

La population de tolérance de l'étude DV-001 a été de 160 femmes : 83 ont reçu de la carbétocine et 77 ont reçu de l'oxytocine. Des événements indésirables ont été rapportés pour 43 femmes (51,8 %) du groupe carbétocine et 42 (54,5 %) du groupe oxytocine. Les événements indésirables n'étant pas codés avec le dictionnaire MedDRA, ils ne permettent pas d'être discutés ici. Aucun cas de décès n'a été rapporté dans cette étude.

► Discussion

Dans l'étude de phase III A65870, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, la non-infériorité de PABAL (carbétocine) par rapport à l'oxytocine :

- a été démontrée sur le premier co-critère de jugement principal combiné de survenue d'hémorragie post-partum ≥ 500 mL ou de recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire au bout d'1 heure, et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure.
- n'a pas été démontré sur le deuxième co-critère de jugement principal combiné de survenue d'hémorragie post-partum ≥ 1000 mL ou de recours à un traitement utéro-tonique supplémentaire au bout d'1 heure, et jusqu'à 2 heures chez les femmes qui ont continué à saigner après 1 heure.

Il convient de souligner la faible puissance de l'analyse sur le 2^{ème} co-critère avec 223 femmes (1,51 %) dans le groupe carbétocine, et 214 (1,45 %) femmes dans le groupe oxytocine, limitant la portée de ces résultats.

Les résultats complémentaires de la méta-analyse en réseau suggèrent une efficacité comparable entre la carbétocine versus oxytocine pour la survenue d'hémorragie post-partum ≥ 500 mL et ≥ 1000 mL.

Les données disponibles montrent un profil de tolérance similaire à celui de l'oxytocine.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de PABAL (carbétocine) sur la morbi-mortalité.

La Commission souligne le grand nombre de femmes incluses dans ces études, facilitant la transposabilité.

Bien que PABAL (carbétocine) puisse être conservé à température ambiante, aucune donnée sur l'impact sur l'organisation des soins n'est disponible.

En conséquence, PABAL (carbétocine) permet d'apporter une nouvelle réponse au besoin qui était couvert jusqu'alors par l'oxytocine.

08.5 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'hémorragie du post-partum (HPP) est définie comme une perte sanguine ≥ 500 mL dans les 24h suivant l'accouchement, et l'HPP sévère est définie comme une perte sanguine ≥ 1000 mL.

L'incidence de l'HPP est d'environ 5 % à 10 % des accouchements, et l'HPP est sévère dans 2 % des cas.

L'atonie utérine est la principale cause d'HPP. Il s'agit d'une anomalie de la contraction utérine survenant lors de la troisième période du travail, responsable d'un saignement excessif provenant du lieu d'insertion placentaire, ce qui exclut les hémorragies liées aux lésions cervico-vaginales, à une rupture utérine ou à une coagulation.

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommandent l'administration préventive d'agents utéro-toniques tels que l'oxytocine^{2,20} dans la prévention de l'hémorragie du post-partum après un accouchement par voie basse selon ce schéma : « La dose de 5 ou 10 UI peut être administrée, par voie IV ou IM. En IV, il est préférable de réaliser une injection intraveineuse lente (sur une durée d'environ une minute) même s'il n'y a pas de données pour contre-indiquer les injections en bolus IV (injection en IV rapide sur 1 à 2 secondes) chez la patiente sans facteur de risque cardiovasculaire. En cas de risque cardiovasculaire, il est recommandé de réaliser une administration par voie IV sur plus de cinq minutes pour limiter les effets hémodynamiques. Une perfusion d'entretien systématique par oxytocine n'est pas recommandée. »

Cependant il est notable que l'oxytocine n'a pas l'AMM dans l'indication de prévention mais « dans l'atonie utérine consécutive à une hémorragie de la délivrance », soit seulement dans l'indication curative de l'hémorragie.

En France, il n'existe pas d'autres traitements ou techniques recommandés et/ou ayant l'AMM dans la prévention de l'HPP.

Place de PABAL (carbétocine) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu des données disponibles et de sa non-infériorité démontrée par rapport à l'oxytocine, PABAL (carbétocine) est une option thérapeutique de 1^{ère} intention au même titre que les spécialités à base d'oxytocine (bien que hors AMM) dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine lors d'un accouchement par voie vaginale.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

²⁰ Recommandations de l'OMS pour la prévention et le traitement de l'hémorragie du post-partum 2014. [Disponible sur internet] :

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/141487/9789242548501_fre.pdf;jsessionid=A2C890E4DFCF1EB59B7AA2C79B666829?sequence=1

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'atonie utérine reste la principale cause des hémorragies du post-partum. Elle met en jeu le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée préventive de l'hémorragie du post-partum liée à une atonie utérine.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives recommandées à base d'oxytocine telles que SYNTOCINON et ses génériques, bien que n'ayant pas l'AMM spécifiquement en prévention de l'atonie utérine (cf. 05 Comparateurs cliniquement pertinents).
- ▶ PABAL (carbétocine) est une option thérapeutique de 1^{ère} intention au même titre que les spécialités à base d'oxytocine (bien que hors AMM) dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine lors d'un accouchement par voie vaginale.

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de l'hémorragie du post-partum, mettant en jeu le pronostic vital,
- sa survenue dans environ 5 % à 10 % des accouchements,
- le besoin médical déjà couvert par l'oxytocine, recommandée, bien que celle-ci n'ait pas l'AMM en prévention,
- l'absence de donnée démonstrative sur une amélioration du parcours de soins ou d'organisation des soins de cette spécialité qui peut être conservée à température ambiante,
- l'absence de réponse supplémentaire au besoin couvert, au regard notamment de la non-infériorité démontrée par rapport à l'oxytocine,

PABAL (carbétocine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PABAL (carbétocine) est important dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine après un accouchement par voie vaginale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine après un accouchement par voie vaginale et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration d'une non-infériorité de PABAL (carbétocine) par rapport à l'oxytocine dans une étude de phase III et des données d'une méta-analyse suggérant globalement une efficacité comparable entre la carbétocine et l'oxytocine,
- de la pertinence des critères de jugement principaux utilisés dans ces études, à savoir la survenue d'hémorragie post-partum ≥ 500 mL ou ≥ 1000 mL ou le recours à un traitement utérotonique supplémentaire,
- de l'absence de données démonstratives d'une supériorité de PABAL (carbétocine) par rapport à l'oxytocine alors que cette analyse était prévue,
- du besoin médical déjà couvert par l'oxytocine,

la commission de la Transparence considère que PABAL (carbétocine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie préventive des hémorragies du post-partum due à une atonie utérine.

010.3 Population cible

La population cible de PABAL (carbétocine) dans cette extension d'indication correspond aux femmes pour lesquelles un accouchement par voie vaginale est prévu.

D'après un rapport conjoint de l'INSERM et de la DREES de 2016²¹ il est estimé que chaque année en France, environ 80 % des accouchements se font par voie vaginale.

Selon l'INSEE²², 753 000 naissances vivantes ont été rapportées en 2019, soit environ 602 400 naissances par voie vaginale.

L'administration d'un agent utéro-tonique est recommandée par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'ensemble des femmes au moment de l'accouchement, sans identification de facteurs prédictifs.

La population cible de PABAL (carbétocine) dans la prévention de l'hémorragie du post-partum due à une atonie utérine lors d'un accouchement par voie vaginale est estimée à 602 400 femmes par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Condition de conservation

La Commission rappelle que PABAL (carbétocine) peut être conservé à température ambiante ($\leq 30^{\circ}\text{C}$ d'après le RCP), contrairement à l'oxytocine qui est à conserver au réfrigérateur (cf. RCP de l'oxytocine).

La Commission souligne qu'il existe néanmoins un générique de PABAL (carbétocine) à conserver au réfrigérateur (CARBETOCINE AGUETTANT 100 microgrammes/mL, solution injectable en seringue pré-remplie), et appelle à la vigilance.

²¹ INSERM-DREES. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016. Les naissances et les établissements – Situation et évolution depuis 2010.

http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf

²² INSEE. Bilan démographique 2019. [site internet] consulté le 23/04/2020
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892117?sommaire=1912926>

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 27 mai 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>PABAL 100 µg/ml, solution injectable</u> 5 flacons en verre de 1 ml (CIP : 34009 550 109 2 0)
Demandeur	FERRING SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale d'octroi de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : 06/07/2006 Rectificatif d'AMM avec extension d'indication pour l'accouchement par voie basse (procédure de reconnaissance mutuelle) : 15/10/2019 faisant l'objet du présent avis.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament en réserve hospitalière (RH)
Code ATC	H01BB03 Carbétocine