



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 septembre 2018

protamine (sulfate)

PROTAMINE CHOAY 1000 U.A.H./ml, solution injectable

B/1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 310 117 3 6)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	V03AB14 (Antidote)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Neutralisation instantanée de l'action anticoagulante de l'héparine »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 3 février 1998
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 V Divers V03 Tous autres produits thérapeutiques V03A Tous autres produits thérapeutiques V03AB Antidotes V03AB14 protamine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 03/10/2012, la Commission a considéré que le SMR de PROTAMINE CHOAY restait important dans l'indication de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Neutralisation instantanée de l'action anticoagulante de l'héparine. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité, reposant sur deux méta-analyses ayant évalué l'intérêt clinique d'administrer la protamine chez des adultes sous héparine subissant une endartériectomie^{1,2}. Leur niveau de preuve n'étant pas optimal (e.g. inclusion majoritaire d'études de cohortes rétrospectives, hétérogénéité entre les études incluses), ces publications ne seront pas détaillées.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis la dernière soumission à la Commission, quatre signaux de tolérance ont été évalués et considérés comme des risques liés à la protamine. Ces risques ont été ajoutés au RCP, à la rubrique 4.8 Effets indésirables :

- œdèmes pulmonaires non cardiogéniques parfois fatals,
- hémorragie post interventionnelle (pouvant survenir en cas d'utilisation de doses trop importantes ou de défaut d'antagonisation de l'héparine),
- thrombocytopénie.
- chocs anaphylactiques d'issue fatale (figurait déjà au RCP le « Risque de survenue d'une réaction immunoallergique (choc anaphylactique) »).

► D'autres modifications ont été apportées au RCP ont été réalisées depuis le dernier avis rendu par la Commission :

- rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration : précision de la durée de l'injection intraveineuse lente ;
- rubrique 4.3 Contre-indications : ajout du fait que la contre-indication en cas d'hypersensibilité à la protamine concerne aussi la protamine contenue comme excipient dans l'insuline NPH ;
- rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ajout du risque de réactions anaphylactiques sévères et ajout du fait que le médicament contient du sodium ;

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) (cumul mobile annuel printemps 2018), PROTAMINE CHOAY n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science ont été prises en compte^{3,4,5}. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 3 octobre 2012, la place de PROTAMINE CHOAY dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Kakisis JD, Antonopoulos CN, Moulakakis K et al. Protamine Reduces Bleeding Complications without Increasing the Risk of Stroke after Carotid Endarterectomy: A Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 ; 52 (3) : 296-307.

² Newhall KA, Saunders EC, Larson RJ et al. Use of Protamine for Anticoagulation During Carotid Endarterectomy: A Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2016 ; 151 (3) : 247-255.

³ Makris M, Van Veen JJ, Tait CR et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol.* 2013 ; 160 : 35-46.

⁴ Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery : cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J.* 2014 ; 35 : 2383-2431.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 03/10/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse à cette spécialité.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PROTAMINE CHOAY reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.

⁵ Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015 ; 46 : 2032-2060.