

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 janvier 2015

PHENYLEPHRINE AGUETTANT 50 microgrammes/mL, solution injectable en seringue préremplie de 10 ml

B/10 (CIP : 3400930001042)

Laboratoire AGUETTANT

DCI	Phényléphrine
Code ATC (2014)	C01CA06 (stimulant cardiaque)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « Traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie générale et de l'anesthésie loco-régionale qu'elle soit rachidienne ou péridurale et pratiquée pour un acte chirurgical ou obstétrical,- Traitement préventif de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne pour un acte chirurgical ou obstétrical. »

Revendications du laboratoire :

SMR	Important
ASMR	Le Laboratoire AGUETTANT ne revendique pas d'ASMR, mais une reconnaissance des avantages des seringues préremplies de phényléphrine comparativement aux autres solutions conditionnées en ampoule.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention.
Recommandations	Sans objet

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 13/10/2014 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la santé publique.
Classement ATC	C Système cardiovasculaire C01 Thérapie cardiaque C01C Stimulants cardiaques, à l'exclusion des glycosides cardiaques C01CA Agents adrénergiques et dopaminergiques C01CA06 Phényléphrine

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de la spécialité PHENYLEPHRINE AGUETTANT 50 µg/mL, solution injectable en seringue préremplie sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

A ce jour, la phényléphrine est disponible en France uniquement sous forme d'ampoules.

Le laboratoire AGUETTANT souhaite mettre à disposition la phényléphrine sous forme de seringue préremplie prête à injecter afin de sécuriser l'administration du médicament.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « **Traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie générale et de l'anesthésie loco-régionale qu'elle soit rachidienne ou péridurale et pratiquée pour un acte chirurgical ou obstétrical,**
- **Traitement préventif de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne pratiquée pour un acte chirurgical ou obstétrical. »**

04 POSOLOGIE

« Voie injectable. Perfusion intraveineuse ou bolus IV.

La phényléphrine devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité du médecin anesthésiste.

Bolus IV : la dose habituelle est de 50 µg en bolus, renouvelable jusqu'à l'obtention de l'effet recherché.

Les doses peuvent être augmentées en cas d'hypotension sévère, sans dépasser 100 µg en bolus.

Perfusion continue : la dose initiale est de 25 à 50 µg/min. Les doses peuvent être augmentées jusqu'à 100 µg/min ou diminuées pour maintenir la pression artérielle systolique proche de sa valeur de base.

Des doses entre 25 et 100 µg/min ont été considérées comme efficaces pour maintenir la pression artérielle maternelle. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres spécialités à base de phényléphrine et les spécialités à base d'éphédrine :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
Spécialités strictement comparables (principe actif : phényléphrine)						
PHENYLEPHRINE RENAUDIN solution injectable en ampoule (phényléphrine) 100 µg/ml 50 µg/ml	Oui (Anesthésie- réanimation)	Identique à l'AMM de PHENYLEPHRINE AGUETTANT	01/02/2012	Important	V	Coll
NEOSYNEPHRINE AP-HP solution injectable en ampoule (phényléphrine) 5 mg/1 ml	oui	Utilisé dans les états lipothymiques sans cause organique	Information non disponible Spécialité en arrêt de commercialisation depuis 2013.			
Spécialités avec indications similaires (principe actif : éphédrine)						
EPHEDRINE solution injectable 30 mg/ml AGUETTANT	oui	Identique à l'AMM de PHENYLEPHRINE AGUETTANT	10/12/2003	Important	V	Coll
EPHEDRINE solution injectable 30 mg/ml ARROW	oui	Identique à l'AMM de PHENYLEPHRINE AGUETTANT	16/11/2011	Important	V	Coll
EPHEDRINE solution injectable 30 mg/ml RENAUDIN	oui	Identique à l'AMM de PHENYLEPHRINE AGUETTANT	Agrément coll depuis le 31/08/2001	Important	V	Coll
EPHEDRINE 3mg/ml Solution injectable AGUETTANT	oui	Identique à l'AMM de PNENYLEPHRINE AGUETTANT	17/04/2013	Important	V	Coll
EPHEDRINE 3mg/ml Solution injectable RENAUDIN	oui	Identique à l'AMM de PNENYLEPHRINE AGUETTANT	12/09/2007	Important	V	Coll

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité de la phényléphrine dans ses indications est bien établie. A l'appui de sa demande, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité et de tolérance concernant ce principe actif.

S'agissant de la présentation en seringue préremplie, le laboratoire a réalisé une revue de la littérature¹ portant sur les erreurs médicamenteuses en anesthésie/réanimation (nature, fréquence et conséquences).

Parmi les erreurs médicamenteuses, la plupart (65%²) concerne l'administration de médicament. Selon ces études, le pourcentage de décès ou de dommages graves irréversibles serait d'au moins 0,9%³. Dans le bilan des erreurs et risques d'erreurs médicamenteuses liés aux solutés injectables utilisés en anesthésie entre 2005 et 2010 rapporté par l'ANSM en 2012², un exemple d'erreur entre des ampoules de phényléphrine et de néostigmine est décrit. Dans cette même étude, la phényléphrine est souvent citée comme étant à l'origine de conséquences cliniques suite à des erreurs médicamenteuses avérées liées aux solutés injectables utilisés en anesthésie (34 cas en lien avec la phényléphrine en 5 ans).

Aucune donnée spécifique évaluant l'impact potentiel de l'utilisation des seringues pré-remplies de phényléphrine en comparaison aux présentations en ampoule sur la diminution des erreurs médicamenteuses n'a été fournie. L'utilisation de seringues préremplies et prêtes à l'emploi pourrait permettre de diminuer les effets indésirables graves en lien avec une réduction des erreurs médicamenteuses, et d'intervenir plus rapidement en cas d'hypotension.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La place de PHENYLEPHRINE AGUETTANT dans la stratégie thérapeutique est la même que celle des autres spécialités à base de phényléphrine actuellement disponibles (solutions injectables en ampoules).

En 2006, la Société Française d'Anesthésie Réanimation (la SFAR) positionnait la phényléphrine comme une alternative intéressante dans la gestion de l'hypotension induite par l'anesthésie périmédullaire⁴: lors d'une rachianesthésie pour césarienne, elle est aussi efficace que l'éphédrine en prévention de l'hypotension et augmente discrètement le pH artériel ombilical néonatal. Elle est toutefois plus bradycardisante que l'éphédrine dans cette situation.

En pratique⁵, les anesthésistes l'utilisent pour éviter les vasodilatations induites lors des rachianesthésies et des péridurales, ainsi que chez les coronariens et les sujets âgés.

¹ Rapport 2013-095 ; Types, frequency and consequences of medication errors in anesthesia/intensive care: a review of the literature; February 2014.

² Rivière A et al. Medication errors in anaesthesia: a review of reports from the French Health Products Agency. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(1):6-14.

³ Valentin A et al; Research Group on Quality Improvement of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Sentinel Events Evaluation (SEE) Study Investigators. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ.* 2009 Mar 12;338:b814. doi: 10.1136/bmj.b814

⁴ Leclerc T. et coll., Gestion de l'hypotension induite par l'anesthésie périmédullaire, Conférences d'actualisation 2006, p. 85-94. http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca06/html/ca06_05/ca06_05.htm

⁵ Communiqué de presse : Rencontres Afssaps - SFAR sur la gestion et l'accompagnement des difficultés d'approvisionnement en médicaments utilisés en anesthésie et en réanimation. Afssaps, 1er septembre 2011. Consultable sur <http://www.ansm.sante.fr>.

La mise à disposition de seringues pré-remplies est susceptible de répondre aux recommandations de la HAS⁶, de la SFAR⁷ et de l'organisation européenne UEMS⁸ (« European Section and Board of Anesthesiology ») en matière de conditionnement des médicaments utilisés en situation d'urgence. Les seringues pré-remplies de phényléphrine devraient mieux sécuriser l'administration du médicament en permettant de disposer d'un médicament prêt à l'emploi (dilution non nécessaire), d'un étiquetage clair (défini par l'AMM) et d'un maintien de l'état stérile jusqu'à injection. De plus, la présentation prête à l'emploi permet une utilisation rapide dans les situations d'urgence.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les situations cliniques nécessitant l'administration de phényléphrine engagent le pronostic vital.
- ▮ La phényléphrine est utilisée dans un but préventif et/ou symptomatique des épisodes d'hypotension artérielle.
- ▮ Son rapport bénéfice/risque est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première ou deuxième intention.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'absence de donnée clinique ou d'utilisation par rapport aux autres spécialités à base de phényléphrine, il n'est pas possible d'évaluer l'impact de la spécialité PHENYLEPHRINE AGUETTANT 50 µg/mL, solution injectable en seringue préremplie, en termes de morbidité, de qualité de vie ainsi que sur l'organisation des soins. En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PHENYLEPHRINE AGUETTANT 50 µg/ml, solution injectable en seringue préremplie est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité ne présente pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistant) par rapport aux autres spécialités à base de phényléphrine déjà agréées à l'usage des collectivités.

⁶ Guide HAS Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments, juillet 2011

⁷ G. Aulagner ; Prévention des erreurs médicamenteuses en anesthésie – Recommandation de la SFAR ; Nov 2006

⁸ EBA UEMS , Recommendation for Safe Medication Practice, October 2011

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission souligne le fait que la mise à disposition de ces spécialités à base de phényléphrine en seringues pré-remplies répond aux recommandations de la HAS de 2011 sur la sécurisation de l'administration des médicaments⁶. Ce guide recommande de privilégier les médicaments injectables prêts à l'emploi (seringue prêtes à l'emploi).