



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 février 2018

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. PREVISCAN – Renouvellement d’inscription

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Je demande à M. Kouzan de bien vouloir quitter la salle.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- D’un point de vue quorum, où en sommes-nous ?

Nous ne sommes pas larges. Il faut fermer les portes.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez le renouvellement d’inscription de PREVISCAN. J’ai sollicité l’avis de nos référents, Messieurs Daubert et Gueyffier.

Pour le contexte, le laboratoire n’a pas déposé de nouvelles données d’efficacité.

Les points importants à souligner, sur lesquels je voulais attirer votre attention, c’est, d’une part, que l’AMM de PREVISCAN a été modifié depuis le dernier examen par la CT. Ses indications ont été limitées au seul renouvellement d’un traitement bien équilibré par fluindione, décision prise en décembre 2018. Donc les instaurations sont désormais interdites, restriction sous-tendue par des problèmes de tolérance, notamment un surrisque de réactions immuno-allergiques comparé aux autres AVK, notamment en début de traitement, déjà pris en compte par la Commission lors de la réévaluation des anticoagulants oraux.

Par ailleurs, il faut se prononcer sur les SMR puisqu’actuellement les SMR sont différenciés selon les indications. Cela fait suite au fait que lors de la réévaluation des anticoagulants oraux par la Commission en janvier 2018, seules les indications communes aux AVK et aux AOD ont été concernées. Dans ces indications concernées par la réévaluation, à savoir la prévention des complications thromboemboliques dans la fibrillation atriale non valvulaire et le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et la prévention des récives, le SMR avait été rétrogradé d’important à modéré sur la base du surrisque d’événements immuno-allergiques en comparaison aux autres AVK. La Commission considèrerait également que ce traitement représente un traitement de dernière intention quand un AVK est envisagé.

Dans les autres indications non concernées par la réévaluation de 2018, à savoir les autres cardiopathies emboligènes et la prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués, le SMR est resté important. Il date du dernier renouvellement d’inscription de 2011. Se pose la question d’un alignement des SMR.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Jean-Claude.

M. le P^r DAUBERT.- Le PREVISCAN n’est plus utilisable qu’en renouvellement. Les primo-prescriptions sont interdites ou ne sont plus compatibles avec l’AMM depuis la fin 2018. Malgré cela, PREVISCAN reste l’antivitamine K la plus prescrite en France. D’après les statistiques, au moins 500 000 Français continueraient à être traités par PREVISCAN. Le taux de prescription diminue avec la modification de l’AMM, mais la diminution est lente.

Comment gérer la nouvelle AMM ? Il y aurait deux possibilités théoriques. La première serait de dire que le PREVISCAN n'est pas le meilleur antivitamine K et que si nous pouvons éventuellement précipiter sa disparition, ce ne serait peut-être finalement pas une mauvaise chose. La deuxième serait de se dire qu'il y a 500 000 Français qui continuent à prendre du PREVISCAN, certains depuis très longtemps, parfois des décennies et finalement, cela s'est quand même plutôt bien passé.

Faut-il maintenir le PREVISCAN chez ces gens ou le suspendre et le remplacer par autre chose ? Il faut considérer plusieurs populations différentes en fonction de la durée prévisible du traitement et de l'indication qui autorise ou non la prescription d'autres anticoagulants oraux que les antivitamines K.

La première population que j'évoquerai est les patients ayant une prescription temporaire d'antivitamines K, c'est-à-dire essentiellement la maladie thromboembolique veineuse où la durée recommandée de traitement est entre 3 et 12 mois selon le niveau de risque. Dans ces traitements temporaires initiés avant la modification de l'AMM que faisons-nous : nous arrêtons le PREVISCAN et nous switchons pour un AOD ou une autre antivitamine K ou nous poursuivons le PREVISCAN pour les quelques semaines ou mois à faire ? La raison dit qu'il vaut mieux continuer le PREVISCAN, mais on peut avoir une opinion différente.

Deuxième population, ce sont les patients ayant une indication d'anticoagulants oraux en continu, permanents, définitifs, mais chez qui nous pouvons prescrire en première intention soit une antivitamine K soit un AOD. Dans ce cas, on serait tenté d'interrompre le PREVISCAN et de lui substituer autre chose. Ce serait sans doute un AOD. Mais quand nous regardons le guide de bon usage de notre maison, la HAS, revu en 2018, il est dit qu'il n'y a pas d'argument pour remplacer un traitement antivitamine K efficace et bien équilibré par un AOD et inversement. Cette recommandation invite donc plutôt à poursuivre le PREVISCAN.

Dans le même guide, il est donné quelques recettes simples pour substituer à une antivitamine K un AOD. Ce sont des procédures maintenant bien définies, qui se font en ambulatoire. Cela pourrait être une tentation de substituer chez des patients qui ont une indication continue un AOD ou une autre antivitamine K au PREVISCAN.

Une troisième population pose plus de problèmes : les patients ayant une indication aux anticoagulants oraux en continu, mais chez qui on ne peut prescrire que les antivitamines K. Ce sont les rares cas de fibrillation atriale valvulaire. C'est un cas qui s'est considérablement limité aujourd'hui aux rétrécissements mitraux serrés. C'est un cadre extrêmement restreint. Puis il y a surtout les dizaines de milliers de patients qui ont une ou plusieurs prothèses valvulaires mécaniques et qui nécessitent une anticoagulation très stricte. Que faire chez ces patients ? Poursuivre le PREVISCAN ? Lui substituer une autre antivitamine K (en l'occurrence, on prescrit le produit de référence, la warfarine, COUMADINE) ? Les procédures ne sont pas si simples, car elles exigent de maintenir un niveau de l'anticoagulation permanente très stricte. Beaucoup, lorsqu'ils sont amenés à le faire, le font en hospitalisation avec un relais temporaire par l'héparine.

Chez ces patients avec prothèse valvulaire mécanique, poursuivons-nous un traitement par PREVISCAN datant souvent de très longtemps et qui a été bien toléré et efficace jusqu'à présent ? Ou switchons-nous pour la COUMADINE ? C'est une réponse individuelle. Je pense que chez les patients à haut risque thromboembolique, la poursuite du PREVISCAN me semble une possibilité raisonnable est peut-être préférable. Dans ce cas particulier, le SMR du PREVISCAN serait plutôt important.

Je raisonne en termes de clinicien, de praticien, qui toute sa vie professionnelle a manipulé les anticoagulants. Mais il y a bien sûr d'autres options que celles proposées là.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Merci beaucoup. François Gueyffier.

M. le P^r GUEYFFIER.- Quand j'ai commencé mes études, la fluindione était réputée associée à des problèmes immuno-allergiques, notamment rénaux. Je l'ai gardé. En fait que cardiologues, nous sommes confrontés à une pensée unique. Il y avait un visiteur médical avec un accent stéphanois qui venait : « Et mon PREVISCAN ? » C'était très efficace.

C'est très surprenant : mais niveau de preuve quasi nul, mais efficacité commerciale remarquable. Que du PREVISCAN en France et au Luxembourg par ailleurs. Le seul AVK vraiment fiablement évalué, c'est la warfarine, un peu différente en termes de maniement, avec demi-vie plus longue et les prescripteurs français pas très habitués autrefois, mais cela commence à changer.

Ceci dit, la modification de l'AMM est jugée juste et va bien dans le sens souligné par Jean-Claude. Ces médicaments ne sont pas anodins et pour lesquels l'expertise de maniement est un élément fort dans la sécurité. Ne pas changer les tiercés qui gagnent, des gens équilibrés depuis longtemps dans des situations sensibles, c'est du bon sens. Ne plus indiquer en première intention ce médicament, c'est raisonnable aussi.

Il n'y a plus d'AMM en primo indication. Voilà ! Logiquement, il faudrait dire SMR insuffisant, mais il y aura un impact non négligeable. À la conscience de chacun de se positionner. Niveau de preuve insuffisant, c'est sûr. Service médical rendu un peu complexe du fait des habitudes de prescription. Il faut attendre doucement que la population sous PREVISCAN s'éteigne avec le PREVISCAN.

M. le D^r BURGE.- Un préambule, j'adhère à ce qui vient d'être dit sur cette curiosité franco-luxembourgeoise.

Dans le passé, il y avait une autre molécule, la PINDIONE. Elle a disparu du marché. Elle a été interdite pour les mêmes raisons d'hépatotoxicité. Je ne pense pas que nous ayons d'épidémie d'hémorragies et d'accidents thromboemboliques, parce qu'il y avait le PREVISCAN. Mais il y a toujours la COUMADINE. Je suis prescripteur de COUMADINE. Dans notre cabinet médical, nous faisons toujours une primo prescription de COUMADINE. Elle a d'énormes avantages. Il y a deux dosages, des comprimés à 2 ou à 5, qui sont de couleurs différentes. Il faut savoir quel est le rose et le blanc, sans se tromper. Quand on sait cela, on ajuste mieux. Le PREVISCAN, c'est

l'horreur. On dit : « Prenez un quart, trois jours de suite, et puis le quatrième jour, un demi. » Et le troisième jour, il rappelle : « C'était combien? Je ne sais plus. » C'est infernal. En EHPAD, c'est encore pire, les gens oublient de téléphoner. C'est l'enfer.

Par rapport à ce que vient de dire Claude, je me pose la question du passage du PREVISCAN à la COUMADINE (warfarine). Je l'ai fait 100 fois. Je touche du bois, je n'ai tué personne, que je sache. Le tableau dramatique que tu présentes du passage de l'un à l'autre me surprend, ce n'est pas si difficile, d'autant qu'il y a de moins en moins de patients, y compris des porteurs de prothèse de valve pour lesquels le chirurgien (et donc le fabricant de la valve) dit (même pour une valve mécanique) : un haut niveau de coagulation est nécessaire. Je ne suis pas spécialisé de la valve aortique. Passer d'un INR entre 2 et 3 sous PREVISCAN à la COUMADINE on le met à 3,5. C'est de la cuisine. On serre les fesses pendant quelques jours. Je serais intéressé de savoir ce qui s'est passé quand la PINDIONE a été abandonnée.

M. le P^r CLANET.- Le médecin serre les fesses, mais le patient, s'il a une hémorragie, fait plus que serrer les fesses.

M. le P^r DAUBERT.- La PINDIONE faisait partie des AVK à courte demi-vie. Nous l'avons abandonné essentiellement pour des raisons de très courtes durées d'action et d'instabilité majeure de l'INR, encore plus importante qu'avec le PREVISCAN. La seule efficacité démontrée du PREVISCAN (je suis d'accord avec François), c'est qu'il abaisse l'INR. C'est comme le CRESTOR qui abaisse le LDL-cholestérol et nous nous sommes interrogés sur l'impact clinique derrière. Il n'y a pas beaucoup d'études dans le domaine.

Pour les substitutions, il n'y a pas de règles écrites. Quand on veut substituer COUMADINE à PREVISCAN, on demande de ne plus prendre le PREVISCAN le matin et de commencer la COUMADINE le soir. Comme la COUMADINE a un délai d'action de 36 à 48 heures, on va courir à peu près cette période. Cela va pour les patients qui ont une fibrillation atriale, une indication thromboembolique ou qui ont une valve mécanique aortique où l'INR doit être compris entre 2 et 3. Cela pose déjà beaucoup plus de problème pour les patients avec plusieurs valves mécaniques. Les chirurgiens implantent plus de bioprothèses aujourd'hui que de valve mécanique, mais il reste quand même, dans la population, un grand nombre de patients, plusieurs dizaines de milliers, qui ont des valves mécaniques aorto-aortiques et mitrales et pour lesquels la manipulation des anticoagulants pose problème.

Chez ces patients (c'est ma position personnelle), je préfère maintenir un PREVISCAN stable qui n'a jamais posé de problème jusqu'à présent que de switcher.

LA PRÉSIDENTE.- C'est une opinion partagée par pas mal de cliniciens.

M. le P^r NIAUDET.- Concernant les accidents immuno-allergiques, au-delà d'une certaine durée de traitement, ces accidents sont-ils encore à craindre ou non ? Y a-t-il un délai à partir duquel on peut penser qu'il n'y aura plus ce type de complications ?

██████████, pour la HAS.- Je laisserai l'ANSM compléter. Dans l'étude de pharmacovigilance, c'était essentiellement au cours des six premiers mois.

M. le P^r NIAUDET.- Il n'y a rien eu après.

██████████ pour la HAS.- Non. En tout cas, ce n'est pas détaillé. D'après le rapport de pharmacovigilance, ce n'est pas qu'il n'y a plus de risque, mais c'est vraiment concentré sur les six premiers mois.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Marc, veux-tu compléter ?

(Réponse négative)

M. Le D^r BIRGE.- J'ai une proposition à faire. Moi, en tout cas, c'est ce que je proposerai : de conserver un SMR pour les quelques milliers de patients dont l'anticoagulation souhaitée est entre 3 et 4,5. Pour ceux-là, le switch est probablement dangereux. Pour les autres, il est probablement facile à faire en ambulatoire.

Quand nous aurons voté dessus, j'attirerai l'attention de la commission sur le SINTROM. Lors de la dernière commission où il a été évalué, il a été sauvé sur le fil du rasoir par Guy, néphrologue, qui a dit qu'il en avait besoin en dialyse. Quelques mois après, je revois Guy, et je lui dis : « On a gardé le SINTROM juste pour la dialyse. Et il me dit : « C'était une bêtise. Je me suis trompé. »

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- La question est sur PREVISCAN.

M. Le D^r BIRGE.- Il faudra un jour peut-être revoir le SINTROM.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- La firme demande le maintien des conclusions précédentes, c'est-à-dire un SMR modéré dans les indications de 2018.

Nous pouvons reprendre la classification de Jean-Claude qui semble coller à l'expérience de cliniciens.

██████████, pour la HAS.- Il y a trois indications, dont les SMR actuellement sont différenciés en raison de la réévaluation dont le périmètre avait restreint.

Actuellement, dans les indications revues dans le cadre de la réévaluation 2018, traitement des TVP/TE et prévention de leur récurrence et une sous-indication de cardiopathie emboligène, c'est-à-dire que la FA non valvulaire, le SMR est modéré.

Dans les autres indications, à savoir prévention des complications thromboemboliques des IDM, et les autres cardiopathies emboligènes que la FANV, c'est important du fait du renouvellement intérieur de 2011. Ces indications n'ont pas été revues en 2018.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- Voulez-vous aligner le SMR pour l'ensemble des indications ou gardons-nous les SMR tels qu'ils ont été, jusqu'à maintenant, donnés : modéré dans le premier cas et important dans le deuxième cas ? Il est raisonnable de les aligner.

[REDACTED], pour la HAS.- Sur le SMR important actuel, qui date du renouvellement d'inscription, à l'époque, nous n'avions pas les données de PV qui ont permis de voter SMR modéré en 2018.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- D'accord. Nous avons pas mal d'arguments pour aligner les indications. Nous avons un SMR modéré dans l'ensemble des indications en deuxième intention, non, il n'y a plus de deuxième intention, c'est en renouvellement. Excusez-moi.

M. le P^r NIAUDET.- Pouvons-nous ajouter « renouvellement lorsque le traitement a été prescrit depuis plus de six mois » ? Si c'est un traitement prescrit deux mois avant nous ne devons pas l'accepter.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sera dans la stratégie. Nous y allons comme ça.

Qui est pour un SMR modéré dans l'ensemble des indications, dans le cadre du renouvellement ?

(Il est procédé au vote.)

SMR modéré : 13 voix

SMR insuffisant : 3 voix

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Est-ce que vous ne pourriez pas voter un SMRi en initiation de traitement ?

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Ce médicament n'a plus l'AMM en instauration.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Excusez-moi.

M^{me} LA PRÉSIDENTE.- C'est dans la stratégie.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Souhaitez-vous l'adopter aujourd'hui ?

(Réponse positive)