



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. XARELTO – Audition

M. LE PRÉSIDENT.- Le laboratoire est arrivé.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné ne peut pas assister à l'audition.

(Les représentants de Bayer Healthcare entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Nous allons parler de XARELTO. Avant votre intervention, je cède la parole à la chef de projet, [REDACTED].

[REDACTED], pour la HAS.- Vous recevez aujourd'hui en audition les laboratoires Bayer dans le cadre de l'avis XARELTO 2,5 mg, adopté par la Commission le 10 juillet dernier.

Pour rappel, votre examen concernait l'évaluation de XARELTO dans deux indications. La première était celle pour laquelle le laboratoire Bayer demandait la prise en charge, c'est-à-dire XARELTO en association avec l'aspirine dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. Vous avez également évalué XARELTO dans une deuxième indication pour laquelle le laboratoire ne souhaitait pas de remboursement, à savoir XARELTO en association avec aspirine seule ou avec l'aspirine plus du clopidogrel ou de la ticlopidine dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

Vous avez conclu dans ces deux indications à un SMR insuffisant et un avis défavorable à la prise en charge avec, pour rappel, dans l'indication qui a fait l'objet de la demande de remboursement par le laboratoire, à savoir la maladie coronarienne et la maladie artérielle périphérique à haut risque, vous avez conclu à l'absence de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu des résultats de l'étude de phase III COMPASS ayant comparé rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour plus aspirine par rapport à aspirine seule et des incertitudes associées qui ne permettent pas d'écarter le fait que le bénéfice modeste apporté par le rivaroxaban en termes de réduction des événements ischémiques puisse être totalement contrebalancé par l'augmentation du risque d'événements hémorragiques de même gravité, la disponibilité des résultats exploratoires sur le bénéfice clinique net et l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la mortalité, dans un contexte où l'étude a été arrêtée prématurément.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Vous avez la parole.

M^{me} DESTRE (Bayer Pharmaceuticals).- Monsieur le Président, Madame la Vice-présidente, Messieurs et Mesdames les membres de la commission, merci de nous recevoir aujourd'hui. Je suis Laurence Destré responsable de l'accès au marché pour Bayer.

Je suis accompagnée du Docteur Boukerrou, notre directeur médical, de M. Reinhart, notre directeur général, mais surtout de représentants de la communauté scientifique, le Professeur François Schiele, cardiologue, chef de service au CHU de Besançon mais surtout un grand spécialiste des maladies coronariennes et le Professeur Aboyans qui a une double spécialité en cardiologie et médecine vasculaire, chef de service au CHU de Limoges, qui a été l'investigateur de l'étude COMPASS qui vous a été présentée en France et qui, pour la société européenne de cardiologie et la société européenne de chirurgie vasculaire, était coordonnateur pour les recommandations européennes.

Un bref rappel sur l'indication concernée pour XARELTO 2,5 mg en association avec l'aspirine. Cela concerne la prévention de maladie de risque athéromatique chez des patients présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique et bien sûr des patients avec un très haut risque ischémique.

Nous avons entendu vos remarques et vos interrogations. C'est pourquoi aujourd'hui, nous espérons apporter un éclairage sur le ratio efficacité/effets indésirables dans la population totale de l'étude COMPASS, mais aussi sur l'interprétation statistique des résultats du critère secondaire.

L'objet de cette présentation est bien entendu de commencer par la reconnaissance qu'avait eue la Commission de la Transparence sur l'existence d'un besoin médical pour ces patients, notamment pour ceux qui ont un très haut risque, et encore plus élevé pour les patients ayant une maladie coronarienne et maladie artérielle périphérique.

Pour ces patients aisément identifiables (nous y reviendrons), la stratégie rivaroxaban 2,5 mg + aspirine offre un rapport efficacité/effets indésirables en faveur d'un service médical rendu important quand nous nous concentrons sur ce critère principal d'efficacité et de tolérance.

Pour cela, nous vous proposerons une méthodologie rigoureuse qui sera détaillée plus loin dans la présentation par nos experts.

Je passe d'abord la parole au Professeur Aboyans qui reviendra sur le besoin médical, puis sur les principaux résultats de l'étude COMPASS avant de passer la parole au Professeur Schiele qui reviendra sur ces patients qui ont une maladie coronarienne et maladie artérielle périphérique pour ensuite vous proposer de démontrer l'intérêt de la stratégie thérapeutique en termes de bénéfice sur le besoin médical mais aussi en termes de balance bénéfice/risque.

M. le Pr ABOYANS, pour Bayer Pharmaceuticals.- Bonjour à tous. Notre sujet aujourd'hui concerne les patients qui ont une maladie athéromateuse. Dans ces cas-là, nous pensons en premier lieu à la maladie coronaire avec sa gravité et sa sévérité que vous connaissez.

Il est important de souligner que beaucoup d'études dans les années 90/2000 ont montré qu'une autre présentation de cette même maladie, qui est la maladie artérielle périphérique, a comme conséquences, en termes de morbi-mortalité, les mêmes taux, la même sévérité, la même gravité. Où que ce soit, la maladie athéromateuse est une pathologie grave.

Ces mêmes études, notamment le registre REACH présenté ici, ont souligné une présentation particulière de la maladie athéromateuse qui est sa forme généralisée. Dans notre jargon, on utilise le terme de « polyvasculaire ». Ils sont particulièrement à haut risque d'avoir une mortalité, infarctus ou accident vasculaire cérébral. Dans cette étude réalisée il y a une quinzaine d'années, un patient sur 20 aura dans l'année un événement cardiovasculaire grave alors qu'aujourd'hui, la prise en charge de ces patients est absolument identique à ceux qui n'ont qu'un phénotype limité à une seule localisation. On ne fait pas plus pour ces patients que qu'ils ont deux fois plus de risque d'avoir un événement cardiovasculaire.

C'est dans cet état d'esprit que l'étude COMPASS avait été dessinée : prendre les patients athéromateux dans leur forme chronique, quelle que soit la présentation, maladie coronaire ou maladie artérielle périphérique, avec plus de 27 000 sujets randomisés en prenant comme traitement de référence l'aspirine en monothérapie et en testant deux stratégies antithrombotiques, l'une avec rivaroxaban 5 mg fois deux et l'autre avec rivaroxaban 2,5 fois deux + aspirine.

Si on se focalise uniquement sur les deux bras d'intérêt, c'est-à-dire rivaroxaban + aspirine versus aspirine seule, plus de 18 000 sujets étaient inclus. Nous avions 18 % des patients qui avaient la double entrée dans l'étude, c'est-à-dire présentant aussi bien une maladie coronaire qu'une maladie artérielle périphérique.

Les résultats : vous les connaissez. En termes de critère principal d'efficacité, composé de décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC, il y avait une nette réduction, en termes de risque absolu de -1,3 % et en termes de risque relatif de 24 %, hautement significative en faveur du bras rivaroxaban faible dose + aspirine.

Ce sont les critères principaux d'efficacité primaires. Je ne détaille pas d'autres critères, car nous nous focalisons essentiellement sur le critère principal d'efficacité primaire. En tant que médecin vasculaire, j'insiste à dire que dans la même étude, les patients ayant une atteinte périphérique avaient nettement moins d'événements périphériques (ischémie aiguë, amputation ou revascularisation).

Comme toute stratégie antithrombotique renforcée, nous avons en contrepartie une augmentation du risque hémorragique. Si nous nous focalisons uniquement sur le critère principal de tolérance, c'est-à-dire le critère ISTH modifié incluant également toute hospitalisation pour saignement, il y avait effectivement une augmentation du risque en termes absolus de 1,2 % de plus de saignements dans cette association par rapport à l'aspirine seule. Les différents types de saignements vous sont présentés uniquement pour illustrer les différentes composantes, mais tout notre rationnel d'aujourd'hui va se baser essentiellement sur ce critère principal de tolérance.

Nous avons bien étudié aussi vos rapports et nous avons bien compris que la mortalité ne peut pas être considérée méthodologiquement parlant comme étant un critère important dans l'étude compte tenu de l'arrêt plus tôt que prévu de l'étude. Néanmoins, nous pouvons dire en tant que clinicien, ce qui est mon rôle ici, qu'il y a un message plutôt rassurant dans le fait qu'il

n'y a pas de surrisque de mortalité en utilisant cette bithérapie et, numériquement, nous avons même un moindre nombre de décès dans le groupe rivaroxaban + aspirine.

Je passe la main au Professeur Schiele.

M. Le P^r SCHIELE, pour Bayer Pharmaceuticals.- Notre propos n'est pas de rediscuter de l'étude COMPASS dans sa globalité, mais de regarder et d'esprit de trouver une solution pour un groupe de patients que nous considérons à très haut risque et pour lequel le besoin médical n'est pas couvert.

Le Professeur Aboyans nous a montré les résultats de l'étude REACH qui montrent que quand nous combinons une maladie athéromateuse à la fois sur les coronaires et sur la partie périphérique, le risque est doublé et ces résultats sont reproduits régulièrement dans la plupart des registres et des études randomisées.

Le registre REACH date maintenant d'une dizaine d'années et souffre peut-être d'une prise en charge qui n'était pas actuelle. La mauvaise nouvelle, c'est qu'avec la prise en charge actuelle, comme illustré par exemple dans le bras aspirine de l'étude COMPASS, bien que ces patients soient très bien traités (ils ont tous de l'aspirine, des statines à plus de 90 %, des IEC à plus de 70 %), leur surrisque quand ils cumulent maladie coronaire et périphérique reste réelle et il n'y a plus d'autres possibilités d'augmenter leur traitement. La seule piste raisonnable est d'augmenter le traitement antithrombotique. Il n'y a pas de solution actuellement disponible en France, hormis une stratégie comme celle de COMPASS que nous proposons ici.

La question est de savoir comment cette stratégie fonctionne chez ces patients à haut risque qui combinent maladie coronaire et artères périphériques. Si nous regardons les résultats globaux de l'étude, en termes de réduction du critère principal d'efficacité, la réduction était de -1,3 % du critère d'efficacité dans la population globale. Elle est plus que doublée dans cette population sélectionnée à très haut risque -2,7 %.

En termes de critère de sécurité (donc de prix à payer), le prix à payer n'est pas supplémentaire puisque l'augmentation du risque hémorragique dans la population globale est de 1,2 %. Elle est virtuellement la même, virtuellement comparable, à 0,9.

Nous sommes donc dans une situation de population où on a une augmentation du risque thrombotique sans augmentation du risque hémorragique. Nous pourrions discuter de cela. C'est assez inhabituel, mais dans cette population, c'est effectivement défendable.

Nous pourrions décider comme cela d'essayer d'arguer que la réduction du bénéfice clinique net serait effectivement l'association de ces deux chiffres, mais j'ai bien compris que dans les méthodologies de la Commission, ce n'était pas une vue acceptable et donc, ce n'est pas celle-là que nous vous montrerons.

La stratégie proposée ici est plus conservatrice et une stratégie qui utilise une méthodologie habituellement reconnue par la Commission de la Transparence parce qu'elle ne fait aucune

hypothèse de moindre risque hémorragique ou de plus grande efficacité et surtout n'utilise pas de résultat de sous-groupe. Elle consiste à utiliser l'effet global de l'étude (à toute la population) appliqué au risque particulier des patients qui combinent maladie coronaire et arthrite périphérique. Le risque sous aspirine était de 8,4 % et, en appliquant le hazard ratio de l'étude globale, tombe à 6,4 %. L'estimation du bénéfice est moindre que précédemment, néanmoins elle est d'une réduction de 2 %.

Quant au critère principal de tolérance, c'est-à-dire les saignements, nous avons pris le chiffre de la population globale, 1,2, cela fait un bénéfice clinique net estimé de -0,8 %.

Nous pouvons considérer que le chiffre est relativement conservateur, plutôt rattaché à la baisse par rapport aux autres types d'estimation.

Que signifie une réduction de 0,8 % dans une population française ? L'estimation de la population française qui serait concernée sur la base des registres et des datas épidémiologiques déjà soumis à la HAS serait d'environ 180 000 patients pourraient être concernés par cette stratégie. Si nous appliquons cette réduction de 0,8 %, nous avons 1440 patients à qui nous pourrions éviter la survenue d'un décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC, sans événement hémorragique supplémentaire.

Je ne sais pas ce que disent pour vous ces chiffres, mais pour moi, 180 000 et 1440, cela réfère à peu près à la population globale du grand Besançon. 1440, c'est deux fois la population de mon village. Clairement, sur 22 mois d'exposition, nous aurions cette amplitude. Ce n'est pas complètement trivial et neutre.

Je conclus en disant que si la Commission accepte de considérer que le SMR est important dans cette indication, pour le clinicien, cela signifiera qu'il y aura vraiment une reconnaissance du haut risque de ces malades-là, une reconnaissance de leur besoin médical non couvert et une reconnaissance de la capacité des médecins français à pouvoir sélectionner les malades à qui nous pourrions proposer une stratégie alternative.

Je vous remercie.

M. REINHARDT (Bayer Pharmaceuticals). - Et de ma part, je suis directeur général de Bayer. Je voudrais souligner le fait que nous ne sommes pas venus pour mettre en question votre questionnement sur la méthodologie de l'étude. Nous avons compris qu'il reste des questions auxquelles répondre.

Nous avons essayé, en vue du besoin médical qui reste important, de répondre à ces questions et de vous proposer une méthodologie plus acceptable. J'espère que nous avons proposé quelque chose d'acceptable pour vous. Sinon, nous restons vraiment ouverts pour un dialogue. Je pense, après avoir eu beaucoup de discussions en externe avec les experts, qu'il reste un besoin médical auquel rivaroxaban peut répondre. Notre ouverture est importante.

Il y a un autre point que je voulais souligner. Nous avons aussi une étude, XATOA, pour des données françaises que nous vous offrons de la fournir quand les données seront à disposition pour faire la preuve que nous avons travaillé dans la bonne direction.

M^{me} DESTRE (Bayer Pharmaceuticals).- Un mot pour conclure en termes de ce que nous sollicitons aujourd'hui. C'est la reconnaissance du Service Médical Rendu important pour cette stratégie thérapeutique dans la population présentant à la fois maladie coronarienne et maladie artérielle périphérique. Je vous remercie.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour vos propos tout à fait clairs. Nous sommes conscients que nous sommes amenés à évaluer une étude très lourde reposant sur beaucoup de patients.

La situation un peu originale, c'est que l'évaluation n'est pas tout à fait la même, dans la mesure où nous nous intéressons à des patients avec une maladie coronarienne et une maladie artérielle périphérique. En méthodologie, c'est différent.

Vous avez montré le bénéfice apporté par le produit dans cette population, le risque apporté dans cette population, dans la mesure (c'est important) où vous avez compris que lors de la dernière évaluation globale, nous avons mis en balance le bénéfice et le risque. On était à 1,2 et 1,3 de risque. C'était compliqué à mettre en valeur.

Là, il y a un décalage un peu plus important dans l'indication. C'est vrai que cela ne représente que 20 % de la population de l'étude, mais compte tenu du nombre de patients inclus, c'est une population non négligeable. Vous avez dit que c'était un sous-groupe prévu a priori, sinon au plan méthodologique, cela pose des problèmes majeurs. Vous en avez fait beaucoup (des groupes), mais cela correspond à un des groupes.

La discussion, compte tenu des résultats que vous montrez, est d'ordre essentiellement méthodologique, vous vous doutez, pour que l'on puisse se prononcer au plan médico-scientifique sur les résultats apportés.

Souhaitez-vous poser une question ?

M. le P^r DAUBERT.- Merci à Victor Aboyans et François Schiele de nous avoir présenté ces données que je ne connaissais pas, sans doute parce qu'elles n'ont jamais été publiées. Nous connaissons les résultats de l'étude globale, les résultats des autres sous-groupes préspecifiés publiés dans le *Lancet* en 2017. Mais je n'avais jamais rien vu sur la population des polyvasculaires. Est-ce que je me suis trompé ?

M. le P^r ABOYANS, pour Bayer Pharmaceuticals.- Cela fait partie du rapport d'étude. L'autre élément sur lequel j'insiste, puisque vous parlez à deux reprises de sous-groupe, moi-même quand je fais un cours à mes étudiants, j'insiste sur l'analyse de sous-groupes qui est tout à fait discutable. Nous ne parlons pas d'un sous-groupe d'homme, de femmes, de vieux, de jeunes, de diabétiques ou non. Nous parlons d'un mode de présentation des critères d'inclusion. Ces patients avaient le double critère d'inclusion pour entrer. C'est un phénotype d'inclusion dans

l'étude qui est choisie. Ce n'est pas le sous-groupe dans le sens où nous brassons tous les groupes et nous voyons ce que cela donne.

M. le P^r DAUBERT.- Question supplémentaire dans le domaine. Maladie artérielle périphérique, dans l'esprit de COMPASS, c'était quoi ?

M. le P^r ABOYANS, pour Bayer Pharmaceuticals.- C'était les patients ayant une artériopathie des membres inférieurs cliniquement prouvée, soit revascularisés soit ils avaient déjà eu des manifestations cliniques avec une preuve que c'était lié à une artériopathie des membres inférieurs ou une atteinte carotidienne. Un certain nombre de patients avaient été opérés des carotides ou avaient des sténoses carotidiennes de plus de 50 %. Nous savons que ces patients sont à haut risque d'AVC mais aussi à haut risque d'autres complications cardiovasculaires. Dès que nous avons une atteinte, tout le système cardiovasculaire est en danger.

M. le P^r DAUBERT.- Les résultats que vous présentez, qui sont assez séduisants, étaient attendus, puisque le registre avait démontré un surrisque ischémique dans cette sous-population. Il est assez logique que le produit montre une efficacité supérieure.

Le problème (vous le savez) quand on a discuté la première fois, c'était l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Nous l'avons peut-être trop facilement vu par l'évaluation du bénéfice clinique net qui, dans l'étude COMPASS, était quand même traité de façon très légère. Nous le voyions intervenir dans la liste des objectifs en toute dernière position, derrière des objectifs tertiaires multiples et non hiérarchisés. Nous nous étions peut-être arrêtés un peu trop sur ce bénéfice clinique net, sachant que l'élément safety de ce bénéfice clinique net était très particulier, car il se limitait à quelques événements hémorragiques, certes graves mais très peu nombreux, ce qui minorait le risque hémorragique et de ce fait majorait le bénéfice clinique net.

Aujourd'hui, nous sommes revenus à quelque chose de plus sage : la comparaison des deux end point, efficacité et safety. Cela me semble beaucoup plus logique et partant.

Les résultats dans cette sous-population sont des résultats qui marquent.

M. le P^r GUEYFFER. Je pense que l'approche que vous proposez est absolument intéressante. Elle correspond bien à des règles de prudence méthodologiques pour ce qui est de l'extrapolation des résultats d'essais cliniques à des populations à qui on propose le traitement et chez qui on peut calculer des bénéfices absolus ou des effets indésirables selon une méthodologie de prédiction de ces effets en fonction des caractéristiques des individus. C'est un raisonnement qui est parfaitement en accord avec la méthodologie d'extrapolation des résultats.

Maintenant, la question sur laquelle j'aimerais que vous vous positionniez, c'est : est-ce que vous considérez ces estimations comme exploratoires, auquel cas, ce sera bien pour l'extrapolation, ou est-ce que vous considérez cela comme une démonstration ? Pour moi, la réponse est assez claire. En fonction de votre réponse, je vous dirai ensuite ce que j'imagine pour la suite.

M. Le P^r SCHIELE, pour Bayer Pharmaceuticals.- C'est une question difficile. J'ai moi-même beaucoup appris dans la constitution de cette présentation sur la manière de présenter des résultats dans cette situation.

Je n'irais pas devant la Commission en train de statuer si nous avons démontré ou exploré. Du point de vue clinique, nous avons certainement levé clairement cette population où on a réellement un besoin médical non couvert. Nous mettons en évidence le fait que le risque hémorragique n'a pas évolué parallèlement au surrisque ischémique chez cette population. Dans cette méthodologie d'analyse apparaît un résultat clinique net qui semble correct.

Maintenant, est-ce que je vous ai convaincu ou pas ? Est-ce que nous vous avons convaincu ou pas ? Je ne peux pas vous répondre. C'est à vous de décider.

M. le P^r GUEYFFIER.- Pour terminer, je dirais vraiment que ces résultats sont très intéressants mais purement exploratoires. Par contre, ils constituent à mon sens un argumentaire très fort pour une étude de confirmation. Évidemment, je sais que c'est une vision purement théorique : si, à chaque fois que nous avons des pistes intéressantes pour des sous-groupes particuliers, nous faisons des études confirmatoires, nous aurions beaucoup plus d'informations solides pour l'extrapolation des résultats des essais cliniques dans la pratique, mais là, je pense que vous êtes vraiment dans la situation où l'argumentaire est excellent pour une nouvelle étude.

Par contre, se décider sur ces éléments qui sont exploratoires, même si c'était des analyses en sous-groupe a priori... Certes nous diminuons le risque de faire des analyses dans tous les sens et trouver des résultats dans n'importe quel sens. La logique est entendable et nous aurions pu avoir la même logique entre homme et femme. Les hommes sont plus à risque de faire des accidents que les femmes. Nous pouvons faire le même type de raisonnement sur des choses très simples. L'atteinte vasculaire globale est un critère indiscutablement de patients particuliers à risque. Là, vous suggérez qu'il y a un bénéfice net particulier chez ces patients. Pour moi, ce n'est pas encore une démonstration.

M. le D^r BOUKERROU (pour Bayer Pharmaceuticals).- Si je peux me permettre, justement ce que nous avons essayé de faire dans cette projection, c'est d'éviter l'écueil des sous-groupes. Dans le sous-groupe précépendu, que le Professeur Schiele a montré, on a bénéfice net de -1,8 % certes. Cela pourrait indiquer un résultat exploratoire pouvant déboucher vers une étude dédiée.

Nous avons essayé de prendre les éléments sur lesquels il n'y avait pas de discussion d'un point de vue méthodologique, à savoir le critère primaire d'efficacité et le critère primaire de tolérance que nous avons simplement appliqué (puisque'ils n'ont pas finalement la problématique de cet arrêt d'étude qui rend les résultats des critères secondaires non utilisables) à une population qui est celle qui ne prenait que de l'aspirine et qui présentait les deux phénotypes, à savoir maladie artérielle périphérique et maladie coronarienne. Nous avons appliqué un hazard ratio qui est conservateur, qui n'est pas sujet à problématique méthodologique, avec un résultat en termes absolus également conservateur. Comme l'a montré le Professeur Schiele, le résultat constaté dans le sous-groupe (et c'est pourquoi ce n'est

pas pris comme limite méthodologique) de +0,9. Nous avons pris +1,2. Nous avons simplement appliqué les résultats du critère primaire qui, nous semble-t-il, sont valables, d'après notre lecture, et ne souffrent pas des limites méthodologiques pour sortir de cette histoire de sous-groupe, justement.

M. le P^r ABOYANS, pour Bayer Pharmaceuticals.- J'ajoute quelques éléments. Sur la question de faire une nouvelle étude, une nouvelle étude ne pourra pas avoir lieu puisque, le traitement pouvant être utilisé dans d'autres pays, nous ne pourrions jamais refaire une étude de cette taille pour prouver ces résultats.

Ce que j'avais compris de vos échanges, c'est que vous ne remettiez pas en cause les résultats de l'étude. Vous auriez sur une discussion d'une balance bénéfice/risque. L'idée était de se concentrer sur des patients ayant un rapport bénéfice/risque suffisamment important pour ne pas s'interroger sur la pertinence d'un tel traitement.

J'insiste sur le fait que ces patients ont un résultat... Souvent on dit que quand le risque ischémique augmente, le risque hémorragique augmente. Vous voyez que sur ce phénotype particulier, on a un risque ischémique qui est doublé alors que le risque hémorragique ne bouge pas. En termes de pratique et de prescription, je pensais que c'était un élément important à souligner. Malheureusement, nous n'aurons pas d'autres études sur ce sujet. Soit nous avons la possibilité d'avoir un traitement spécifique chez ces patients, soit nous allons les traiter comme toujours, comme tout le monde, alors que nous savons qu'ils ont un risque beaucoup plus important. Pour ma part, en tant que clinicien, je trouvais dommage, au nom du fait que tous les patients ne pouvaient pas avoir ce traitement, d'exclure cette population très spécifique en pratique courante.

M. le D^r ROSENHEIM.- Est-ce que vous pouvez mettre votre 12^e diapositive à l'écran ?

Là, il y a la réponse qui ne t'a pas été faite dans le titre. Ce sont des résultats exploratoires à but explicatif et non démonstratif.

M. le P^r ABOYANS, pour Bayer Pharmaceuticals.- Ce sont les données brutes rapportées dans l'étude. La question que j'avais posée, si j'ai bien compris, c'était si la diapositive suivante était de ce type. Vous voyez que les résultats apportés ici sont extrêmement conservateurs par rapport à ce qui a été observé dans l'étude. Je pense qu'il est difficile de conclure qu'il n'y a aucun effet particulier chez ces patients.

M. le P^r SCHIELE, pour Bayer Pharmaceuticals.- Si on vient là en audition, c'est l'argument. Ce qui n'est pas un argument, c'est cette présentation qui n'aurait pas tenu compte du niveau d'exigence méthodologique de la Commission. En revanche, celui-ci, oui. Après, c'est à vous de décider si c'est recevable.

M. le D^r ROSENHEIM.- Et les intervalles de confiance, où sont-ils ? On ne présente pas des résultats avec des valeurs ponctuelles, on présente des résultats avec les fluctuations liées à l'échantillonnage, c'est-à-dire l'intervalle de confiance.

M. le D^r BOUKERROU (Bayer Pharmaceuticals).- Les intervalles de confiance restent les mêmes que ceux pour la population générale, projetés à une population plutôt spécifique.

M. Le P^r SCHIELE, pour Bayer Pharmaceuticals.- Nous utilisons les résultats de la population globale qui sont appliqués au risque de la population étudiée. C'était la force de cette méthodologie qui pourrait nous sortir de cette discussion qui est dans l'impasse depuis le début du fait de l'arrêt prématuré de l'étude. Ce qui bloque depuis le début, c'est cela, c'est ce qui empêche de voir les autres critères. Notre interrogation était : est-il possible de sortir quelque chose pour ce groupe de malades à travers les résultats de l'étude COMPASS chez ?

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Est-ce qu'il y a une autre question ou remarque ?

(Réponse négative)

Vous avez fait un exposé détaillé. Vous avez eu des questions de nos méthodologistes et nous allons évaluer l'ensemble du dossier entre nous.

Merci.

(Les représentants de Bayer Healthcare quittent la séance.)

Je ne vais pas en guise d'introduction répéter ce que j'avais dit devant les laboratoires. C'est une discussion essentiellement d'ordre méthodologique pour savoir comment on pouvait interpréter ces résultats, qui sont intéressants en eux-mêmes, dans un sous-groupe prévu a priori avec une augmentation du bénéfice et sans augmentation du risque. C'est clair que c'est intéressant. Les effectifs sont énormes. En termes de bénéfice, en nombre absolu de patients, ce n'est pas négligeable. Loin de là ! C'était souligné.

Maintenant, les deux arguments de François et Michel, nous ne pouvons qu'y être très sensibles. Sur le fait de dire « au vu des résultats, il s'agit de résultats exploratoires et ne pas les prendre en compte », puis que c'est rédhibitoire quand même (c'est un argument massue), mais sur quoi repose le fait que tu parles d'étude exploratoire et non pas de résultats dans un sous-groupe de patients prévu a priori ? Sur quel argument objectif ? Tu as sans doute de bonnes raisons. C'est une explication.

M. le P^r GUEYFFIER.- Les analyses en sous-groupe, si elles ne sont pas prévues a priori...

M. LE PRÉSIDENT.- Elles sont prévues.

M. le P^r GUEYFFIER.- Elles sont suspectes de fouilles de données, etc. Elles n'ont vraiment aucune valeur et sont suspectes de risque d'erreurs considérables. On réduit le risque d'erreur en préspecifiant a priori. Mais il y en avait beaucoup. Il n'y a aucun ajustement du risque d'erreurs sur le nombre d'analyses effectuées, même si c'est spécifié a priori. Les analyses en sous-groupes ne sont donc que des analyses purement exploratoires. Cela ne veut pas dire qu'elles ne sont pas intéressantes, mais elles ne peuvent pas fonder une décision. Ce n'est pas

possible. J'insiste là-dessus. C'est des analyses exploratoires. Heureusement qu'elles ont été spécifiées a priori. C'est une construction tout à fait intéressante, mais cela ne peut justifier qu'une nouvelle étude de confirmation.

Ils sont dans une situation un peu complexe. Ils ont fait un gros investissement avec des milliers de patients. Ils ont un résultat positif sur la mortalité totale, mais ils s'interdisent de le regarder parce que le plan d'analyse, qui était assez sophistiqué, n'a pas pu être appliqué parce qu'ils ont interrompu l'étude sur une analyse intermédiaire. Ils sont dans une situation avec des résultats qui leur semblent lourds et importants sous les yeux, mais ils se sont coupé l'herbe sous le pied. Si nous sommes dans le canon méthodologique où nous disons qu'il y a une démarche hypothéticodéductive et il faut respecter ce qui a été décidé a priori, sinon on peut conclure n'importe quoi. Si on fait ce qu'ils ont envie de faire, c'est-à-dire de valoriser leurs résultats, on peut dire n'importe quoi.

Normalement, on ne peut pas dire au-delà de : il y a un bénéfice indiscutable sur le critère de jugement principal, il y a un maléfice indiscutable sur le critère de sécurité principal, et les deux sont du même ordre. Tu ne peux pas en sortir.

La mortalité totale, ils ont interdit, par leur prise de position a priori, la possibilité de la regarder. Ils l'ont sous les yeux, mais ils ne peuvent pas la regarder. Cela leur fait mal. C'est sûr !

M. LE PRÉSIDENT.- Cela valait la peine d'être rappelé de façon explicite devant l'ensemble de la Commission. Je t'en remercie. Il y a beaucoup de groupes, et nous augmentons le risque. Rien que cela est un petit peu troublant.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je suis ennuyé. J'ai beau lire et relire le DP, je ne vois pas où ce sous-groupe était prévu à l'avance.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pourquoi j'ai posé la question.

M. le D^r ROSENHEIM.- La seule stratification qui a été faite, c'était sur la prescription ou non d'une thienopyridine. L'effectif n'a pas été calculé en fonction d'une analyse en sous-groupe. Je ne vois pas où est précisée l'analyse en sous-groupes.

[REDACTED] pour la HAS.- C'est page 19. Dans le tableau, j'ai précisé dans « analyse en sous-groupe » : « De très nombreuses analyses en sous-groupe étaient prévues au protocole, en particulier... » Sur la première ligne, c'était en fonction de la pathologie. C'est à la fin du tableau présentant la méthode de l'étude.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est le dernier.

[REDACTED] pour la HAS.- Le premier. C'était selon la présence de maladie artérielle périphérique. Je peux l'écrire en toutes lettres plutôt que des acronymes.

M. le D^r KOUZAN.- C'est juste une question de béotien. Je voudrais savoir, puisque nous aurons d'autres dossiers de ce genre où il y a une évaluation risque versus bénéfice, -0,8 %, je voudrais poser la question aux spécialistes : est-ce que c'est un bénéfice médicalement pertinent ou est-il trop flou parce que cela mélange la mortalité, etc. ? C'était une question de béotien pour l'avenir.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sont les hémorragies majeures.

M. le P^r GUEYFFIER.- Là, c'est super compliqué de répondre. Il y a une question sur la précision de ces estimations. Ce sont quand même des extrapolations, à partir de risques observés, mais multipliés par hazard ratio qui fait que la chose est très logique. C'est raisonnable d'espérer cela chez un patient qui est en face de soi. Maintenant, ce ne sont que des extrapolations. Nous pouvons en faire dans tous les domaines. Ce n'était pas une boutade, nous aurions pu contraster homme et femme et trouver logique de traiter les hommes qui sont à plus haut risque. S'ils avaient un risque hémorragique identique à celui des femmes, le bénéfice net des hommes aurait été plus important. Nous aurions pu trouver plus logique de traiter les hommes. Peut-être les personnes âgées également... Mais en général, les personnes âgées saignent plus.

Ce sont des analyses, encore une fois, exploratoires.

M. le P^r DAUBERT.- Nous pouvons mettre en doute toutes les données d'efficacité, de tolérance... Les infarctus ont été mal comptés. Les AVC ont été mal comptés. Un bénéfice clinique net comparant directement le critère primaire d'efficacité et critère primaire de tolérance à 0,8 % a une réelle efficacité si nous considérons que l'analyse au plan méthodologique a été correcte.

Je ne veux pas intervenir sur le plan méthodologique, mais par rapport à notre discussion du mois de mai sur l'ensemble de la population, j'estime, en tant que clinicien, que les données présentées aujourd'hui sont cliniquement pertinentes et utilisées pour la prise en charge de ces patients polyvasculaires à haut risque.

M. Le D^r BINARD.- Mon principal problème, c'est la question du sous-groupe prédéfini ou non. Autant, dans un protocole, quand on définit un seul sous-groupe d'intérêt et que l'on fait une analyse, le résultat est intéressant, autant quand, par définition, on définit 50 sous-groupes et on voit ce qui sort, la prédéfinition du sous-groupe perd de sa valeur. On imagine tout et on en trouve un qui est intéressant.

M. Le P^r THIERRY.- J'ai une autre question de béotien. Dans l'indication, quelle est la prise en charge standard ? Y a-t-il d'autres anticoagulants déjà utilisés ?

M. le P^r DAUBERT.- Uniquement les antiagrégants. Il y avait un essai d'association de deux antiagrégants qui avaient échoué. Pour le moment, le comparateur reste l'aspirine. D'autres anticoagulants, en particulier l'apixaban, ont tenté l'aventure avec des résultats négatifs.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je me souviens d'une étude, dont je ne sais plus le nom, montrant que chez les artériopathes, les anticoagulants oraux classiques (antivitamines K) avaient montré un bénéfice peu discutable. C'est une vieille étude, des années 70-80. C'était une des premières études sur les anticoagulants. C'était surprenant. C'était chez des artériopathes. Nous ne faisons pas encore le raisonnement.

L'idée que les anticoagulants sont efficaces chez les artériopathes, c'est loin d'être absurde. Sur le plan méthodologique, on a quelque chose qui est logique mais qui n'a pas de valeur de démonstration.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est la chose qui m'intéresse. C'est pourquoi j'ai posé ma question initialement, et tu as expliqué pourquoi.

M. le D^r ROSENHEIM.- Si nous valorisons une analyse exploratoire, on crée un précédent qui me semble un peu dangereux. Deuxièmement, quand on montre un bénéfice dans un seul sous-groupe, en général ça signifie qu'il y a une perte de chance dans un autre sous-groupe. Je renvoie à l'étude dans le traitement des chocs septiques où effectivement il y avait un bénéfice dans un sous-groupe et une élévation de la mortalité dans un autre groupe.

C'est toujours dangereux de se baser. 10 sous-groupes sont prévus dans l'analyse. Je ne sais pas ce que cela veut dire. Il est noté que les analyses des intérêts secondaires étaient dans ce cadre réalisées à titre descriptif. Nous sommes dans l'exploratoire et non pas dans la confirmation d'un effet.

J'insiste sur le fait que nous créerions un précédent qui me ressemblerait particulièrement dangereux. Toutes les firmes pourraient venir avec des études exploratoires pour un SMR.

M. LE PRÉSIDENT.- D'où ma question : quels étaient les arguments en faveur du fait qu'il s'agit d'une étude exploratoire ?

M. le D^r ROSENHEIM.- 10 sous-groupes.

M. LE PRÉSIDENT.- Les réponses ont été faites, mais cela valait la peine de préciser.

Sans autre question, nous passons au vote. Il a un SMR insuffisant. Il demande un SMR important, qui est pour ?

M. le P^r DAUBERT.- Dans cette nouvelle indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, ils ne demandent que cette nouvelle indication, c'est la nouveauté de l'audition.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 1 voix

SMR modéré : 3 voix

SMR faible : 2 voix

SMR insuffisant : 13 voix

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous avons voté pour la proposition du laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Et le SMR est insuffisant.

M^{me} KONE, pour la HAS.- [REDACTED], pour la rédaction, a besoin de savoir, vu que c'est un SMR insuffisant, si c'est un maintien de l'avis. C'est dans le même périmètre. Nous confirmons dans le même périmètre qu'antérieurement ?

M. LE PRÉSIDENT.- Faut-il deux votes ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous l'aurions fait, si vous aviez accédé à la demande du laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT.- La demande est résolue. Merci.