



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 3 juin 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. RAPISCAN 400 microgrammes — Extension d'indication

**M. LE PRÉSIDENT.-** [REDACTED] présente le dossier. Claude Le Feuvre est notre expert référent.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.-** Je le fais entrer. Il n'y a pas de déport.

*(L'expert rejoint la visioconférence.)*

**M. LE PRÉSIDENT.-** Bonjour, Claude. Merci de nous accompagner et d'avoir évalué le dossier. Comme habituellement, la chef de projet expose le dossier et nous te cédon la parole.

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** Très bien.

**[REDACTED], pour la HAS.-** C'est une extension d'indication, c'est un vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé chez les adultes comme un agent de stress pharmacologique prenant la mesure de la fraction du flux de réserve de la sténose d'une artère coronaire unique pendant une angiographie coronaire invasive quand des mesures répétées de la fraction du flux de réserve ne sont pas prévues.

M. Le Feuvre vous expliquera la technique de mesure du flux de réserve.

Les revendications du laboratoire, c'est un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie de diagnostic actuel qui comprend l'adénosine utilisée hors AMM.

Je vais passer la parole à M. Le Feuvre et je vais présenter les slides pour avoir le contexte de la technique.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Parfait.

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** Je laisse [REDACTED] partager son écran pour présenter les diapositives.

Merci de me donner la parole. C'est un bref rappel des indications de revascularisation chez le coronarien instable avec sténose inférieure à 90 %, augmentation de l'ischémie. Dans ce contexte, le coronarographe peut évaluer la fonctionnalité d'une sténose par la FFR en mesurant la pression en aval de la sténose et en faisant le rapport avec la pression aortique en position. *(inaudible)*

l'hypertension est habituellement obtenue avec une perfusion à la seringue électrique d'adénosine, même si cela n'a pas l'AMM, avec une dose selon le poids. Le signal pression est envoyé par Wi-Fi à une console qui calcule la FFR pour le rapport de pression aval selon la sténose. Il n'y a pas d'indication à une revalorisation si la FFR est supérieure à 0,8.

L'utilisation de la FFR est justifiée par les discordances avec l'angiographie. Nous pouvons avoir des aspects de sténoses serrées à l'angiographie non fonctionnelles et des sténoses non serrées et fonctionnelles.

C'était justifié par la supériorité de la revascularisation guidée sur la FFR par rapport à la revascularisation guidée sur l'angiographie. Nous mettons moins de stents, nous revascularisons moins avec la FFR, mais il y a un peu moins d'infarctus à un et deux ans, même si, à cinq ans, la différence disparaît. Il n'y a pas de différence de mortalité et moins de revascularisation.

Si nous regardons la revascularisation chez les patients avec FFR inférieur à 0,6 versus le traitement médical, le traitement médical fait aussi bien en termes de mortalité. Il y a, lors du suivi, moins de revascularisation dans le groupe initialement traité par angioplastie. Tous ces patients ont déjà eu une angioplastie. Le bénéfice de l'angioplastie initiale est très relatif.

L'alternative à la FFR, c'est l'iFR, qui est une mesure du gradient uniquement diastolique et à l'état basal, sans utilisation de vasodilatateur, ce qui va restreindre les indications de la FFR sur le vasodilatateur.

Même s'il y a des petites discordances autour de 0,8 de FFR en clinique, les données sont très encourageantes, puisque les événements ne sont pas plus fréquents que l'angioplastie soit guidée par iFR ou FFR. Deux grosses études sont parues de 2019.

L'iFR, comme la FFR, a des recommandations de grade I dans l'indication de l'angioplastie dans l'angor stable.

Ces recommandations dataient de septembre 2019. Depuis, il y a eu l'AHA et la publication en avril dernier d'ISCHEMIA qui ne montre pas de bénéfice de revascularisation de l'angor stable, en termes de décès infarctus, à l'exclusion du tronc commun du SCA et pluritronculaire avec dysfonction VG.

Le seul bénéfice, dans l'angor stable, c'est le traitement de l'angor qui limitera les indications de la revascularisation chez coronarien stable et les indications d'évaluation par FFR et les patients exclus dans ISCHEMIA tronc commun et pluritronculaire avec dysfonction VG.

Le seul bénéfice de la FFR et iFR dans l'angor stable, c'est d'identifier la sténose responsable de l'angor et d'éviter la pose inutile d'un stent. Il n'y a pas de bénéfice démontré en termes de gain de mortalité ou infarctus.

La dernière diapositive était pour rappeler l'avis de la HAS en 2015. Nous avons donné un ASA III pour la FFR. Il y a un an, nous avions une diminution du risque d'infarctus. Peut-être qu'aujourd'hui, nous aurions une ASA moins élevée du fait de l'absence de bénéfice fixée à cinq ans.

Voilà pour le rapide rappel.

██████████, pour la HAS.- Je peux introduire les données pour Rapiscan. Le laboratoire a fourni deux analyses groupées, une méta-analyse et cinq études monocentriques en ouvert, non randomisées. À chaque fois, il y a une comparaison de la mesure de FFR entre adénosine et régadénoson. Dans la méta-analyse qui reprend quatre des études monocentriques, nous avons une forte corrélation suggérée entre les résultats obtenus sur la FFR pour l'adénosine et le régadénoson, avec un coefficient R de 0,97. Dans la méta-analyse, sur 202 patients, nous avons relevé trois discordances de mesure entre adénosine et régadénoson par rapport au même diagnostic de 0,80.

Enfin, analyse ancillaire comprenant trois études monocentriques et deux cohortes, avec 249 patients, a montré une précision de la mesure de FFR avec le régadénoson par rapport à l'adénosine de 97,2 %.

Je ne sais pas si, M. Le Feuvre, vous voulez ajouter un point sur les données cliniques.

**M. Le Pr LE FEUVRE.-** Non, je suis à votre disposition pour répondre aux questions à la fin de la présentation.

██████████, pour la HAS.- Sur le plan de la tolérance, nous avons une incertitude sur la durée de l'hyperhémie observée avec Rapiscan par rapport à ce que l'on observe avec l'adénosine. Avec Rapiscan, cela varie entre 10 secondes et jusqu'à dix minutes pour certains patients. C'est à discuter. Dans le RCP, il est mentionné que le régadénoson peut provoquer une ischémie myocardique ou une hypotension entraînant syncope et accident ischémique transitoire.

Je laisse M. Le Feuvre présenter les conclusions de son rapport ou quelques éléments additionnels.

**M. Le Pr LE FEUVRE.-** Je vous avais fourni un rapport. Je n'ai pas grand-chose à ajouter à ce qu'a présenté ██████████. Je conclus que la mesure de la FFR sous Rapiscan est parfaitement corrélée à la mesure réalisée sous adénosine, sans risque accru d'effet secondaire, avec, pour avantage sur l'adénosine, une plus grande facilité d'utiliser, dose unique, pas d'adaptation au poids. Mais comme inconvénient, une durée de l'hyperémie variable, 10 secondes et 10 minutes. 10 secondes, c'est un problème pour vérifier l'égalisation du zéro. Et dix minutes, cela empêche de faire une deuxième injection, de rester trop longtemps avec une sonde dans la coronaire, donc cela limite les indications de la sténose unique mono-tronculaire.

La principale limite du Rapiscan (*inaudible*).

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je n'entends pas. Tu parles ?

**M. Le Pr LE FEUVRE.-** M'avez-vous entendu sur la limite sur la durée ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Oui. Et le problème de la deuxième injection qui serait gênée par cela.

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** (*Inaudible*). Nous avons repéré dans le PMSI 2018, ce serait 25 000 par an au maximum. C'est étudié de façon complémentaire... (*inaudible*).

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous ne t'entendons plus à nouveau.

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** Je me suis arrêté.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'était ta conclusion ?

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** Oui.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci beaucoup.

Nous allons pouvoir discuter de ces résultats. C'est un dossier relativement simple avec une valeur ajoutée que représentent adénosine et Rapiscan sur l'indication des stents. Ce n'est pas négligeable quand nous voyons l'explosion du nombre de poses de stents, il y a un certain temps, et qui tend peut-être à diminuer. Ensuite, tu as bien détaillé la forte corrélation avec l'adénosine, mais aussi la nuance sur la durée de l'hyperhémie.

Jean-Claude, veux-tu intervenir ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** C'est simple. C'est surtout à nos amis coronarographistes, cardiologues et interventionnels de dire s'ils ont besoin d'un deuxième produit quand ils mesurent la FFR. Globalement, on a vu que les indications de revascularisation dans l'embellie coronarienne simple allaient en déclinant, ceci dit, il y en a toujours. Ce serait-ce que pour l'angor. La mesure de la FFR reste le standard pour juger des lésions qu'il faut dilater.

La vraie question est de savoir si nous avons besoin d'un nouveau en plus de l'adénoscan ? Nous avons le sentiment que le Rapiscan, le deuxième produit, cette forme d'adénosine utilisée dans les services de cardiologie et les services d'urgence. Nous avons les mêmes effets avec une rapidité d'action. Il y a aussi des effets secondaires parfois difficiles à maîtriser, en particulier des pauses plus longues. C'est moins bien dans un contexte de cardiologie interventionnelle. La réaction hyperhémique est difficile à contrôler. Je m'interroge sur le bien-fondé du deuxième produit, alors que nous en avons un avec des protocoles d'administration bien définis et des résultats homogènes.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Le fait d'en avoir déjà un, c'est la troisième fois que cela se produit aujourd'hui, n'est pas un argument.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** J'en conviens.

**M. LE PRÉSIDENT.-** La fin de ma phrase rejoint ce que tu dis. Il faut tenir compte du maniement de ce type de produit. Pour moi, le problème essentiel, c'est la durée de l'hyperhémie, qui est variable, qui peut être un souci en dehors des problèmes de troubles de la conduction. C'est un souci. Ce n'est pas un deuxième, mais les effets qui le différencient.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** Difficiles à maîtriser.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Du point de vue de l'Evidence Based Medicine, il y a quelques mois, un an ou deux, une étude a eu le courage de comparer traitement médical contre pose de stents ou vasodilatation coronarienne, et elle a montré qu'il n'y a pas d'influence sur la mortalité. J'ai une question qui impacte ce dossier.

Le nombre de poses de stents ne va-t-il pas diminuer au fil des ans pour prendre en compte cette étude ? Ou peut-être que cette étude ne sera pas prise en compte ? Quelle est l'opinion des experts ? Quelles sont les indications validées du point de vue EBM de la mise en place de stents ou de vasodilatation coronarienne ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** Je ne sais pas si Claude peut répondre.

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** Je peux donner mon avis. J'ai rayé la moitié des indications ou des recommandations de l'ESC de septembre. Il ne persiste que les critères d'exclusion d'ISCHEMIA, tronc commun et pluritrunculaire avec dysfonction VG et les patients symptomatiques malgré un traitement médical. Malgré tout, le stent soulage les douleurs. Si on ne diminue pas le risque d'infarctus, il est important de soulager l'angor.

Sur la remarque du professeur Daubert, les effets secondaires, nous les voyons quand nous perfusions de l'adénosine à la seringue électrique. Nous sommes contents d'une demi-vie très courte. Ces effets secondaires sont cardiaques, d'hypotension sévère. Nous sommes contents d'une demi-vie courte, avec un effet secondaire rapidement réversible.

Nous avons la crainte de Rapiscan qui a une durée d'action plus prolongée d'avoir des effets secondaires plus prolongés, même si ce n'est pas décrit dans les études. Malgré tout, suite (*inaudible*).

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** Si je peux compléter la réponse à la question de Serge Kouzan, la majorité des revascularisations aujourd'hui ne sont pas faites dans l'angor chronique stable, mais dans les syndromes coronaires aigus, l'essentiel des procédures de revascularisation. Claude, tu confirmes ?

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** Plus de 60 % dans le registre SNIIRAM pour la réévaluation des stents et plus de 60 % de RCA. Les indications de revascularisation devraient diminuer, comme aux États-Unis.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Quand vous envisagez de poser un stent, je parle de l'angor chronique, vous faites systématiquement cette mesure d'hyperhémie par adénosine ou Rapiscan ?

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** Que si les tests fonctionnels sont litigieux. Si nous avons un tableau clair d'ischémie, une échographie ou une IRM de stress, on ne complète pas par une FFR. On ne le fait que si le test est non invasif et litigieux.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Et au vu de la coronarographie ?

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** Ce n'est pas une évaluation fiable de la fonctionnalité de la sténose.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Tu le disais. Moyennant quoi, quand pour une raison clinique, tu fais la coronarographie, tu te poses la question du stent, fais-tu une mesure d'hyperhémie ?

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** Oui, si je n'ai pas de preuve d'ischémie sur le non invasif.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Cela reste une indication importante, assez répandue.

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** Dans une autre activité, on faisait environ 10 % des cas d'angioplastie et 4 % des cas de coronarographie.

**M. le D<sup>r</sup> LACQIN.-** Pouvons-nous avoir le diaporama, qui est bien fait ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Oui. Serge, tu as déjà posé la question.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Vous avez en partie répondu, mais je ne suis pas sûr d'une forte décroissance des pauses de stents aux États-Unis. En angor stable, c'est 80 % des indications quand ISCHEMIA est sortie. En France, c'était plutôt 40 %. C'est cohérent avec les 60 % de SCA. N'y a-t-il pas un besoin de faire évoluer les recommandations de bonnes pratiques, si ce n'est pas déjà fait, et de replacer la FFA et de communiquer dessus ?

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** La notion de diminution de revascularisation dans l'angor stable, c'était une recommandation de Prichard aux Journées européennes. Je n'ai pas vu les chiffres. Les recommandations de l'ACC datent de septembre 2019, avant l'AHA, il est nécessaire de les revoir. Je suis d'accord. Les bonnes pratiques devaient diminuer les indications de revascularisation dans l'angor stable aux patients avec angor réfractaire et exclus d'ISCHEMIA.

*(Inaudible)*

Maintenant, c'est ischémie sévère. Les coronarographistes vont être au chômage.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Cela pouvait être aussi le rôle de la HAS en complément.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est intéressant. Nous revenons de loin dans le domaine. Une autre question à notre expert ?

*(Réponse négative)*

Merci pour tes diapositives claires et appréciées et ton exposé tout aussi clair.

**M. Le P<sup>r</sup> LE FEUVRE.-** Merci. Je coupe la communication.

*(L'expert quitte la visioconférence.)*

**M. LE PRÉSIDENT.-** Jean-Claude, tu veux reprendre la parole ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- L'essentiel a été dit. L'avantage de Rapiscan, c'est qu'il s'injecte directement au cours de l'examen de coronarographie, à l'inverse de l'adénoscan qui s'administre sur seringue électrique en périphérie. Cela peut faciliter les choses. La différence entre les deux, c'est la réponse, la rapidité, l'homogénéité de réponse, qui semble plus variable avec Rapiscan qu'adénoscan. Cela peut être lié au mode d'administration qui est différent.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il faut savoir si c'est rédhibitoire.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Sur le plan safety, cela semble, en dehors des complications habituelles de l'injection, qui sont la pose cardiaque prolongée, l'hypotension, les troubles digestifs assez bien maîtrisés et connus. Il n'y a pas de danger particulier à utiliser ce médicament.

**M. LE PRÉSIDENT.**- D'accord. Merci. Nous pouvons passer au vote, si Élisabeth est prête.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Oui.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Quelles sont les revendications du laboratoire ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- J'y venais. SMR faible et ASMR V.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Il n'y a pas de comparateur qui ont l'AMM, donc il n'y a pas de SMR d'un comparateur.

**[REDACTED], pour la HAS.**- L'adénosine n'a pas d'AMM. Nous n'avons pas de comparateur évalué par la Commission.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Question pertinente. Allons-y.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

Résultat du vote :

SMR faible : 17 voix

ASMR V : 17 voix

Merci. Mathilde, souhaites-tu adopter sur table ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Oui.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Cela me paraît possible. Nous revotons.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

Résultat du vote :

Pour : 17 voix