



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 10 juin 2020

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. AGRASTAT – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS. - Il n’y a pas de lien d’intérêt pour ce dossier. Il n’y a pas de déport.

[REDACTED], pour la HAS. - C’est une demande d’inscription d’une extension d’indication sur la liste des collectivités des spécialités AGRASTAT à base de tirofiban en solution à diluer pour perfusion. L’indication est la réduction du risque de survenue d’événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d’infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d’une intervention coronaire percutanée (une ICP).

Il est autorisé depuis 1999 dans la prévention d’un infarctus du myocarde précoce chez l’adulte souffrant d’un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST et susceptible de subir une angioplastie coronaire précoce.

Dans son avis d’inscription de 1999, la Commission avait considéré pour cette indication que le SMR était important avec notamment une ASMR de niveau 1 par rapport au REOPRO à base d’abciximab, chez les patients souffrant notamment d’un angor instable et chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée.

Pour rappel, AGRASTAT est un antiplaquettaire antagoniste de la glycoprotéine GP IIb/IIIa.

Il existe, à ce jour, en France, deux autres médicaments appartenant à cette classe. C’est INTEGRILIN à base d’éptifibatide qui n’a pas l’AMM chez les patients en phase aiguë d’infarctus du myocarde et REOPRO à base d’abciximab ayant les mêmes indications qu’AGRASTAT, mais qui est en arrêt de commercialisation depuis janvier 2019 sur décision du laboratoire.

La prise en charge de ces patients est précisée dans les recommandations européennes ESC de 2017. Professeur Daubert vous détaillera la stratégie thérapeutique en vigueur.

La demande du laboratoire s’appuie sur une étude de supériorité, l’étude ON TIME 2, et une étude de non-infériorité ayant évalué le tirofiban par rapport à l’abciximab, avec la mise en place d’un stent nu ou un stent actif, l’étude MULTISTRATEGY. Le laboratoire a aussi soumis une méta-analyse d’études randomisées ayant évalué le tirofiban sur la réduction du risque de mortalité ou de l’infarctus du myocarde à 30 jours et cinq études basées sur des registres nationaux réalisés en Allemagne, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et en Serbie.

L’étude ON TIME 2 ayant inclus des patients adultes présentant des symptômes d’IDM ST+ pour lesquels une ICP pouvait être réalisée dans les deux heures comportait une phase en ouvert et une phase en double aveugle.

Les deux phases ont été analysées individuellement, puis une analyse groupée des deux phases a été réalisée sur des critères de jugement différents. À titre exploratoire, les résultats ont été une diminution de l’amplitude de la déviation résiduelle du segment ST, une heure après l’ICP primaire

en faveur du groupe tirofiban par rapport au groupe sans traitement dans la phase en ouvert et par rapport au groupe placebo dans la phase en double aveugle. Concernant l'analyse combinée, une diminution du critère composite comportant l'incidence des décès, des récidives d'infarctus du myocarde, des revascularisations en urgence du vaisseau cible à 30 jours a été observée par le tirofiban par rapport au groupe contrôle.

L'étude MULTISTRATEGY a démontré la non-infériorité d'AGRASTAT par rapport à l'abciximab mais sur un critère intermédiaire, la proportion de patients chez lesquels on observait une diminution de plus de 50 % de l'élévation du segment ST. L'analyse a d'abord été faite en ITT puis per protocole. À noter que seule la publication de l'étude a été soumise sans le CSR.

Les résultats de la méta-analyse et des études issues des bases de données ont essentiellement permis de confirmer le profil de tolérance déjà connu d'AGRASTAT sans identifier de nouveaux signaux. La tolérance comporte essentiellement des hémorragies majeures ou mineures et des thrombocytopénies.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important dans l'extension d'indication et une ASMR V par rapport aux thérapeutiques disponibles.

Je laisse donc la parole au Professeur Daubert pour détailler la stratégie thérapeutique et les données disponibles et au Professeur Gueyffier plus particulièrement pour les aspects méthodologiques des études

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

M. le P^r DAUBERT.- Comme l'a souligné [REDACTED], AGRATAT est un inhibiteur injectable inhibiteur injectable de la glycoprotéine IIb-IIIa qui joue un rôle charnière dans le processus d'agrégation plaquettaire, et donc de formation du thrombus. Son inhibition a un effet antiagrégant puissant et immédiat. Immédiat, car il est utilisable uniquement par voie injectable intraveineuse ou coronaire. Cet effet est potentiellement utile en association à l'héparine, l'aspirine dans des situations thrombotiques aiguës en particulier les procédures d'angioplastie-stenting coronaire pour les syndromes coronaires aigus, ce que nous appelons couramment l'angioplastie primaire.

Des trois inhibiteurs de GP IIb-IIIa qui ont été développés, seul AGRATAT reste disponible en France. Il a connu plusieurs usages depuis sa mise à disposition en 1999. Aujourd'hui, en France, il est principalement utilisé de façon ponctuelle en injection intrac coronaire comme traitement de sauvetage en cours d'angioplastie primaire quand tout va mal, c'est-à-dire en cas d'occlusion persistante, en cas de volumineuse thrombose intraluminaire que l'on craint de fracturer et de provoquer une embolie distale ou en cas de complication, en particulier dissection.

Les cardiologues interventionnels estiment que la disponibilité d'un anti-GPIIb-IIIa reste indispensable dans cette situation. Pour avoir une idée de son utilisation en France, dans les registres prospectifs nationaux et régionaux français en 2019, AGRATAT a été utilisé en cours d'angioplastie primaire dans cette indication de sauvetage dans 14 à 18 % des procédures.

Autre usage potentiel, c'est celui que nous avons à évaluer aujourd'hui dans le cadre d'une demande d'extension d'indication. Cette fois-ci, l'usage n'est plus ponctuel, en sauvetage, mais comme traitement de routine avec un produit administré en préhospitalier, en bolus intraveineux, le plus souvent dans l'ambulance du SAMU/SMUR avant toute angioplastie primaire avec comme objectif de désobstruer l'artère plus tôt et plus complètement.

L'intitulé de la demande d'indication est, comme l'a expliqué [REDACTED], la réduction du risque d'événement cardiovasculaire majeur chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée, en association avec l'habituel prétraitement à base d'aspirine, d'héparine non fractionnée et d'un inhibiteur de P2Y₁₂.

La demande du laboratoire repose principalement sur deux essais randomisés et une méta-analyse.

On peut noter que ces études sont assez anciennes puisque publiées pour la première fois en 2008. Elles ont inclus des patients avec IDM ST+ candidats à une angioplastie primaire. Le critère principal d'évaluation était un critère intermédiaire avec la régression du sus-décalage de ST sur l'ECG après 60 ou 90 minutes. Le principal critère secondaire clinique (celui qui nous intéresse aujourd'hui) était le MACE associant mortalité totale, récurrence d'IDM ou nécessité de revascularisation urgente à J30, MACE qui pouvait être isolé ou, dans l'une des deux études, combiné à un critère angiographique.

La première étude est l'étude ON-TIME, randomisée en double aveugle, tirofiban avec un bolus intraveineux forte dose versus placebo en préhospitalier. Elle a inclus 984 patients. Concernant le critère primaire, une amplitude significativement plus faible du sus-décalage résiduel de ST a été observée dans le bras tirofiban au moment de l'angioplastie et une heure après, compatible avec une revascularisation accélérée.

Pour ce qui nous intéresse aujourd'hui, à J30, l'incidence du critère secondaire qui était en fait un critère combiné, combinant MACE (avec les éléments vus à l'instant) et ce que les investigateurs ont nommé « bail-out » thrombotique (c'est-à-dire un critère angiographique qui répond à l'indication de sauvetage dont on a parlé en introduction c'est-à-dire absence de reperfusion, thrombus volumineux ou autre complication thrombotique). L'incidence de ce critère secondaire combiné était significativement plus faible dans le bras tirofiban (26 % versus 33 %), mais la différence n'était pas significative sur considérer le critère clinique seul, le MACE seul (7 % versus 8,4 % dans le bras placebo). Le bénéfice était donc porté par la composante angiographique qui représentait 20 % des patients dans le groupe tirofiban et 28,5 % dans le groupe placebo. Il y avait donc moins de situations thrombotiques à risque chez les patients qui avaient reçu le tirofiban en préhospitalier que dans ceux du groupe placebo.

Concernant la tolérance, le taux d'hémorragies majeures et mineures n'était pas différent entre les deux groupes.

Curieusement, ces données publiées en 2008 ont été republiées deux ans plus tard en les agrégeant à une étude ouverte comparant tirofiban versus autre chose (no-tirofiban) chez 414

patients inclus selon les mêmes critères. Cette étude ouverte dont les résultats n'ont jamais été publiés séparément est décrite dans le plan d'analyse comme la phase I d'un même programme d'investigation, dont l'étude en double aveugle constitue la phase II. L'analyse combinée des deux phases était prévue dans le plan d'analyse initial. François dira ce qu'il faut en penser sur le plan méthodologique. L'analyse combinée de ON-TIME 1 et ON-TIME 2 suggère un bénéfice sur le risque de MACE (donc uniquement des critères cliniques) à J30 avec une incidence de 5,8 % chez les patients traités par tirofiban et 8,6 % chez les patients qui avaient reçu le placebo ou l'absence de tirofiban, différence à la limite de significativité avec un p à 0,043.

Ce bénéfice est clairement tiré des résultats de l'étude ouverte.

La seconde étude est l'étude MULTISTRATEGY, étude ouverte de non-infériorité qui a inclus 722 patients et comparé les effets d'un bolus IV forte dose de tirofiban versus perfusion IV rapide d'abciximab, qui était alors l'anti-GPIIb-IIIa de référence, en préalable à une angioplastie primaire

Une régression de plus de 50 % de l'amplitude du sus-décalage du ST à la 90^e minute a été observée dans une proportion quasi identique de patients avec les deux produits : 83,6 % pour abciximab et 85,3 % pour tirofiban.

Le MACE groupant la mortalité toute cause, récurrence d'infarctus et nécessité de revascularisation en urgence à J30 était le principal critère secondaire d'évaluation. Les données ne sont pas aisément interprétables, car cette étude ouverte a utilisé un plan factoriel 2x2 pour évaluer quatre combinaisons différentes d'anti IIb-IIIa (tirofiban ou abciximab) et deux types de stents coronaires implantés (nu ou actif). Il existait donc quatre bras, chacun comportant 186 patients. Si on regroupe les deux bras tirofiban et les deux bras abciximab, il n'existe pas de différence d'incidence du critère combiné à J30 (4,4 % versus 4,3 %). Il en est de même à la fin du suivi à huit mois.

La méta-analyse de Valgimigli a pour principal intérêt de renseigner sur la tolérance globale du produit avec un surrisque d'hémorragies mineures et majeures (avec un odd-ratio à 1,42 versus placebo) et de thrombopénie, profil de tolérance qui apparaît assez voisin de ce qui était obtenu avec les autres anti-IIb-IIIa.

En discussion, AGRASTAT est le seul anti-GP IIb-IIIa aujourd'hui disponible en France. Si on suit l'avis des investigateurs de MULTISTRATEGY, sa non-infériorité serait démontrée en termes d'efficacité et de rapport bénéfice/risque par rapport au produit de référence, le REOPRO, non pas en discuter.

La discussion porte sur le besoin actuel d'anti-GP IIb-IIIa dans la prise en charge des patients avec DDM ST+ candidats à une angioplastie primaire. Le besoin potentiel peut se situer à deux niveaux. Nous devons évaluer l'usage de routine avec administration dans l'ambulance ou à l'arrivée en salle de cathétérisme avant toute procédure d'angioplastie primaire. Les preuves en faveur d'un usage de routine sont très faibles. Il n'existe pas d'évidence solide que l'addition de tirofiban au prétraitement recommandé apporte un bénéfice clinique significatif. Cet avis rejoint celui des recommandations européennes 2018. Je traduis la conclusion : globalement, il n'y a aucune

preuve pour recommander l'utilisation systématique des inhibiteurs de GP IIb/IIIa pour l'angioplastie primaire. La conclusion est claire.

Deuxième usage potentiel, c'est l'usage sélectif pendant le traitement de sauvetage, pendant la procédure d'ICP, quand cela se passe mal. Bien que le bénéfice n'ait pas été évalué dans un ECR, les guidelines laissent une place aux anti IIb/IIIa dans cette situation particulière avec une recommandation IIa, mais notent qu'il n'y a pas d'étude spécifique réalisée dans ce domaine.

En conclusion, notre proposition pour la demande d'aujourd'hui, extension d'indication, serait un SMR insuffisant pour l'utilisation de routine, donc dans l'extension d'indication demandée par le laboratoire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons un mini souci. Christian a une panne de box. J'essaie de le rappeler, mais cela ne marche pas bien.

M. Le D^r BINARD.- Jean-Claude, puisque cela a coupé au moment de ta proposition, que proposes-tu ?

M. le P^r DAUBERT.- SMR insuffisant pour l'extension d'indication proposée aujourd'hui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si nous avons cette indication en routine, l'indication de sauvetage est à part et persiste.

M. le P^r DAUBERT.- C'est le souhait de l'ensemble des cardiologues interventionnels français qui pensent qu'il est indispensable d'avoir à disposition un anti-GP IIb-IIIa injectable dans cette situation en particulier. Comme les autres sont retirés du commerce, il y a plus qu'AGRASTAT.

M^{me} le D^r DEGOS.- Y a-t-il d'autres indications d'AGRASTAT en France ?

M. le P^r DAUBERT.- Hormis l'indication d'origine.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En effet, il y a une AMM disponible et inscrite au remboursement. Je n'ai pas le libellé, le médicament est disponible. Là, on évalue une extension.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous ne parlons que de l'extension. Les situations de sauvetage ne sont pas dans le champ de notre travail actuellement.

M. le P^r DAUBERT.- L'extension d'indication concerne l'utilisation de routine, c'est-à-dire avant toute angioplastie primaire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Y a-t-il des questions à Jean-Claude ?

M. le P^r CLANET.- Il faut donner la parole à François Gueyffier.

M. le P^r GUEYFFIER.- Vous m'entendez ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je n'ai rien à ajouter sur ce qu'a dit Jean-Claude sur la méthodologie. La méthodologie n'est vraiment pas convaincante. Pour ce qui est de l'étude de non-infériorité contre comparateur, c'est sur un critère intermédiaire. Nous ne pouvons pas conclure sur la pertinence clinique. Pour l'étude dite de supériorité, c'est un amalgame entre deux strates, une ouverte, une randomisée en double insu, sur laquelle il n'y a pas de garantie d'un processus hypothético-déductif pour conclure.

Aujourd'hui, nous n'avons pas de grain à moudre pour donner un SMR non insuffisant sur de tels arguments dans cette indication.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons l'accord des deux experts. Nous allons passer au vote !

M. le P^r CLANET.- Comment faire pour garder le médicament dans le sauvetage ? Il n'y a rien de particulier dans la demande pour faire cela. Comment faire ?

M. le P^r DAUBERT.- C'est une demande du laboratoire. Il est demandé l'extension d'indication pour l'utilisation de routine avant toute angioplastie primaire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous nous limitons à leur demande. Nous savons en background qu'il y en a dans d'autres indications.

[REDACTED], pour la HAS.- La revendication du laboratoire, finalement, c'est un SMR important dans l'AMM, dans l'extension de l'AMM qui est assez large : « Réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée. »

L'AMM ne dit pas « en routine » ou « en situation de sauvetage ». Cela reste large. Le laboratoire, du coup, fait une demande dans ce périmètre.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- [REDACTED] veut dire que l'AMM comprend aussi la situation de sauvetage, mais pour laquelle nous n'avons pas de données.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous avez la main. Claire veut dire que l'AMM est large. Pour couvrir, en routine (et là, il y a consensus pour dire que cela n'a pas vraiment d'intérêt), mais également en sauvetage, injection intracoronaire quand cela se passe très mal en urgence pendant l'angioplastie, vous pouvez estimer que c'est couvert par l'AMM. Plutôt sur une notion de besoin que de données, vous pourriez laisser une place à ce médicament dans cette situation de gravité extrême avec un besoin important.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut donner les éléments.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait.

M. le D^r BINARD.- Il est disponible et utilisable par ailleurs. Ils pourront l'utiliser dans les situations extrêmes de sauvetage, si besoin, sans qu'on valide de façon formelle cette situation.

[REDACTED], pour la HAS.- Tout à fait.

M. le D^r PÉRON.- Comment l'utiliser si c'est hors AMM ? L'hôpital paiera.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sont des situations exceptionnelles.

Nous n'allons pas nous lancer à évaluer une situation sans aucune donnée.

M. le D^r PÉRON.- Je suis d'accord.

M. le P^r DAUBERT.- Nous ne pouvons pas dire qu'il n'y a aucune donnée. Dans l'étude randomisée ON-TIME 1, le critère à J30 était une combinaison du MACE clinique et d'un critère angiographique correspondant aux complications dont nous avons parlé dans le cadre de l'urgence, du sauvetage. Effectivement, le taux de validation du critère angiographique était significativement plus faible dans le groupe tirofiban, légèrement inférieur à 20 %, versus 30 % dans le groupe placebo. Il y a quand même un critère d'efficacité angiographique. Est-ce que cette efficacité angiographique se traduit en bénéfice clinique ? Nous ne pouvons pas le dire sur ces données.

Les cardiologues interventionnels nous expliquent quand ils sont confrontés à cette situation, qui est extrêmement difficile, l'injection intracoronaire de tirofiban a le plus souvent un effet spectaculaire avec en particulier avec la dissolution d'un thrombus volumineux ou l'absence d'embolisation distale. C'est ce que traduisent les critères angiographiques relevés dans l'étude ON-TIME 1.

M^{me} le D^r DEGOS.- Mais c'est sur avis d'expert.

M. le D^r BLONDON.- J'ai une question.

M^{me} le D^r DEGOS.- Écris-la.

M. le D^r BLONDON.- C'est fait, mais c'est passé à l'as. Il y a une chose que je ne comprends pas dans l'intitulé de l'AMM. C'est : chez les patients qui doivent bénéficier d'une intervention coronaire percutanée. Cela signifie que nous avons des critères objectifs chez les patients pris en charge pour un infarctus a priori pour savoir quelle sous-population de patients doit bénéficier ou ne pas bénéficier d'une intervention pour sélectionner les patients qui peuvent recevoir AGRASTAT ou cette AMM ne repose pas sur des critères très précis ?

M. le P^r DAUBERT.- Vous connaissez la stratégie de prise en charge ST+ actuellement.

M. le D^r BLONDON.- Pas bien.

M. le P^r DAUBERT.- Le diagnostic est en général validé dans l'ambulance par les services d'urgence avec un électrocardiogramme qui montre un sus-décalage du segment ST, etc. Ces patients sont a priori éligibles pour une angioplastie primaire, pour une désobstruction instrumentale. Ce qui joue, ce sont les délais de prise en charge. S'ils peuvent arriver en salle de cathétérisme, moins de 90 minutes après le début de la douleur, ils bénéficient d'une angioplastie primaire. Toutes les études contrôlées montrent que la désobstruction instrumentale était plus efficace en cas d'infarctus très récent que la désobstruction pharmacologique par fibrinolytique.

Si par contre le délai est supérieur à 90 minutes pour des problèmes d'éloignement, de transport, etc., nous faisons en général une fibrinolyse dans l'ambulance ou au domicile du patient qui est ensuite référé à l'hôpital, la coronarographie et l'angiographie seront réalisées secondairement.

Mais le traitement optimal, qui en France peut être réalisé chez 60 % des patients, avant la 90^e minute, c'est l'angioplastie primaire. Tous les patients avec syndrome coronarien ST+ avec possibilité d'accès à la salle de cathétérisme à moins de 90 minutes après le début de la douleur sont éligibles à l'angioplastie primaire. C'est ce que signifie l'indication.

M. le D^r LENGLINÉ.- Dans la situation, il y aurait un besoin médical. Ce n'est pas exceptionnel. C'est 15 à 20 % des ICP.

M. le P^r DAUBERT.- Complicqué ou quand les coronarographistes préfèrent injecter un produit de ce type pour libérer l'artère parce que c'est plus simple à ce moment.

M. le D^r LENGLINÉ.- 15 à 20 % des procédures.

M. le P^r DAUBERT.- Dans les registres français, nationaux et régionaux de Côte-d'Or et de Bretagne que je connais bien, c'est 14 à 18 % des patients chez qui le cardiologue interventionnel a ressenti le besoin d'injecter un anti-IIb-IIIa soit parce que l'artère n'était pas rouverte, soit parce qu'il y avait un volumineux thrombus... En gros, 15 % des patients pourraient relever de cette indication.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est une mesure exceptionnelle.

M. le P^r DAUBERT.- Sur une maladie fréquente.

M. le D^r PÉRON.- Sur cette petite population, j'ai du mal à anticiper : si jamais nous votons sur l'extension d'indication un SMR insuffisant, y a-t-il un risque d'hétérogénéité sur le territoire avec des centres qui décident de ne pas le payer dans cette petite indication et d'autres qui décident de le faire dans ces situations de complication ?

M. le P^r DAUBERT.- Je n'ai pas les éléments pour répondre à votre question. Tous ces patients sont référés à des centres de cardiologie interventionnelle.

M. le D^r PÉRON.- Bien sûr, mais certains privés et d'autres publics. Il y a une grande hétérogénéité.

M. le P^r DAUBERT.- Bien sûr, mais s'ils doivent réaliser un geste interventionnel en urgence, ils doivent fournir toutes les prestations afférentes.

M. le D^r KOUZAN.- Quel est le cadre actuel dans lequel le médicament est utilisé ? Quelle est l'incidence si nous votons insuffisant sur la disponibilité actuelle ?

M. le P^r DAUBERT.- L'usage actuel, c'est uniquement en sauvetage en cours d'angioplastie transluminale primaire. Cela représente 15 % des cas.

L'indication demandée aujourd'hui, c'est en pré-angioplastie, en préhospitalier.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai compris, mais si nous votons insuffisant pour cette addition, il reste que le médicament est remboursé dans son usage tel qu'il est actuellement ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Tout à fait. Il a gardé son SMR important dans la première indication.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous restreignons notre analyse de la situation de ST+ en routine.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Ce serait porté par le besoin. Il n'y a pas de données. Les données sont exploratoires. En regardant dans le document, je ne vois pas de données en situation de sauvetage.

M^{me} le D^r DEGOS.- Comme dit François Gueyffier, en situation d'urgence, la procédure n'est pas validée.

M. le P^r DAUBERT.- Nous sommes toujours en situation d'urgence.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Mais postérieure.

M. le P^r DAUBERT.- L'autre est en cours d'angioplastie quand cela tourne mal. C'est un problème différent. Sur l'indication telle que présentée aujourd'hui, je pense que le SMR doit être insuffisant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Patrick Niaudet, nous avons répondu à ta question.

M. le P^r NIAUDET.- Je n'ai pas l'impression. Je voudrais savoir quelle est l'indication actuelle.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- [REDACTED], tu peux revenir sur ta première slide ?

[REDACTED], pour la HAS.- Je peux relire dans la globalité. La slide, c'était une synthèse de l'indication initiale, puisqu'elle est assez longue. Globalement, c'est dans le syndrome coronaire aigu sans sus-décalage, alors que l'extension d'indication, c'est avec sus-décalage.

Sinon, le libellé entier, c'est : « prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q, dont le dernier épisode de

douleur thoracique est survenu au cours des 12 heures précédentes et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques ; les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par AGRASTAT (tirofiban) sont ceux qui ont un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les trois jours après le début des symptômes de l'épisode angineux aigu, par exemple ceux susceptibles de subir une angioplastie coronaire précoce. »

C'est l'indication dans laquelle aujourd'hui elle est prise en charge.

M. le P^r NIAUDET.- On ne revient pas dessus.

[REDACTED], pour la HAS.- Non.

M. le P^r NIAUDET.- Quelle est la différence entre ce qu'il y avait avant et l'indication nouvelle ? Est-ce que cela change complètement la prise en charge ?

M. le P^r DAUBERT.- L'indication nouvelle, c'est un usage quasi systématique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans le camion du SAMU.

M. le P^r DAUBERT.- Oui, c'est ce qui avait été fait dans l'étude ON-TIME 2 où les patients recevaient le tirofiban dans l'ambulance, avant l'arrivée à l'hôpital. Si nous suivons les études qui portent l'indication, c'est une administration préhospitalière ou du moins pré-salle de cathétérisme.

Cela devient une utilisation quasi systématique. Je le comprends comme cela, en tout cas. Cela ne semble pas supporté par les preuves.

L'indication telle qu'elle existait auparavant était suffisamment imprécise pour permettre des utilisations que l'on va dire un peu marginales.

M. le P^r GUILLOT.- Avec beaucoup de précautions, puisque c'est un domaine dans lequel je ne suis pas d'une grande clarté. Nous avons une AMM initiale précise, ce sont des patients avec syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant de ST. C'est une population bien identifiée.

Dans la nouvelle indication, chaque fois que les patients sont en face d'un infarctus aigu avec un décalage de ST, on propose de faire bénéficier de ce médicament quand il est prévu de faire une intervention coronaire percutanée. C'est très large.

De ce que j'ai compris de ce que tu nous dis, Jean-Claude, dans cette indication très large, le service médical est insuffisant, mais les cardiologues interventionnels souhaiteraient pouvoir en bénéficier lorsque l'intervention coronaire ne se passe pas bien, s'il y a des facteurs de risque particulier dans la mise en place de cette intervention coronaire.

Ne pouvons-nous pas restreindre, même si nous n'avons pas beaucoup de données ou pas du tout de données (je ne peux pas juger), notre SMR à cette situation d'urgence dans laquelle nous

avons bien un infarctus du myocarde en phase aiguë, nous avons bien une intervention coronaire percutanée, mais nous avons bien le problème de risque supplémentaire en urgence ? Cela permettrait de résoudre le problème, même si les données du dossier ne sont pas convaincantes pour dire que, dans notre situation, c'est intéressant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous n'avons pas les données. Ce n'est même pas la demande du laboratoire.

M. le P^r GUILLOT.- Est-ce un élément qui devrait nous inciter à le préserver avec un SMR minimal ?

M^{me} le D^r DEGOS.- On ne pose pas la bonne question. Ils nous demandent simplement de le faire à titre préventif. C'est quasi systématique dans l'ambulance en pré-coronarographie.

M. le D^r BINARD.- On peut mettre dans la stratégie qu'il peut exister des situations de sauvetage où des experts pensent que c'est important d'utiliser ce médicament. Mais nous n'avons pas les données pour restreindre une AMM qui correspondent à la situation de sauvetage d'infarctus.

M. le P^r GUILLOT.- François a raison.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a un point que je ne comprends pas. Je ne suis pas à l'aise pour faire voter. L'AMM ancienne était très large. On a maintenant une nouvelle AMM qui restreint aux ST+. Est-ce que les ST- gardent leur AMM ?

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai lu l'AMM initiale, et celle d'aujourd'hui, c'est une deuxième indication dans le IDM ST+.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La nouvelle indication n'est pas une reformulation de la première. Elle s'ajoute.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

M. le P^r GUILLOT.- La première indication ne permet vraiment pas d'utiliser dans l'indication d'urgence qui semblerait importante pour les angiographistes.

[REDACTED], pour la HAS.- La première indication, c'était sans sus-décalage. Là, on est dans l'IDM ST+, donc avec sus-décalage.

M. le D^r BINARD.- Même la deuxième AMM ne permet pas la situation de sauvetage. Il est marqué « devant bénéficier d'une intervention coronaire ». Ce n'est pas la coronarographie qui passe mal et où on fait quelque chose. C'est en prévision d'une prochaine intervention coronaire. Même la nouvelle AMM ne prend pas en charge ces situations de sauvetage décrites où il y a peut-être un intérêt du traitement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce qu'on pourrait, comme François Gueyffier le suggère, dire qu'il y a avis d'expert et que les angioplasticiens estiment que certaines situations d'urgence le requièrent, mais que nous ne pouvons pas donner autre chose qu'un avis d'expert sur cette situation relativement rare et voter sur le reste ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'entends qu'Aymeric comprend que l'indication de sauvetage n'est pas couverte par cette indication. J'ai une analyse un peu différente. « Devant bénéficier » ou « étant en train de bénéficier ». Du coup, il y a deux options. Soit vous considérez que c'est dedans soit vous considérez que cela ne l'est pas.

M. Le D^r BINARD.- Dans les inclusions, c'était en phase préhospitalière dans l'ambulance du SAMU. Ce n'est pas « en train de ».

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est simple de savoir s'il y a une sonde dans la coronaire.

M. le P^r DAUBERT.- Je pense qu'il faut voter sur l'indication proposée aujourd'hui pour laquelle clairement, les données sont insuffisantes.

Au-delà, si le produit reste disponible, dans les services de cardiologie interventionnelle, tout cela se passe dans le cadre de l'urgence. Il faut être conscient que, que ce soit ST+ ou un peu moins de ST-, c'est le cadre de l'urgence. Si le produit reste disponible, je pense que c'est l'essentiel.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela paraît clair maintenant.

(Réponse positive)

Nous y allons ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous mettrons une recommandation mentionnant l'intérêt potentiel dans une indication de sauvetage qui n'est pas couverte par une AMM.

M. Le D^r BINARD.- Parfait !

M. le P^r CLANET.- Il n'y a pas d'ISP ni d'ASMR.

[REDACTED], pour la HAS.- Pas d'ISP, et ASMR V.

M. Le D^r BINARD.- Même pas de SMR. Ce sera après.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez voter suffisant, pour ou contre le remboursement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 1 voix

Contre : 17 voix

Abstention : 1

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons adopter sur table ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, comme c'est un SMR insuffisant, il faut prendre le temps de rédiger comme il faut.

M^{me} le D^r DEGOS.- Surtout qu'il y a la petite remarque ! Jean-Claude, si tu peux la relire.

M. le P^r DAUBERT.- Bien sûr.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si nous rédigeons très vite, nous pourrions faire une adoption électronique, sinon ce sera le 24 juin.

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