



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 08 décembre 2021

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. VAZKEPA – Audition

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Pierre Cochat, Président.- Nous les faisons entrer.

(Madame Hakima Hannachi, Monsieur Armel de Gouvelo et Monsieur Gabriel Steg, représentants de l'industriel, rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Toutes nos excuses pour le retard important que nous vous avons imposé. Nous ne le souhaitons pas. Nous allons vous écouter au sujet du dossier de VAZKEPA, qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes au maximum pour faire votre présentation, puis nous nous donnerons dix minutes d'échange avec vous.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez aujourd'hui les laboratoires AMARIN qui sollicitent une audition dans le cadre de l'avis relatif à la demande d'inscription de VAZKEPA, un ester éthylique de l'acide gras oméga-3, dans son indication AMM qui est la suivante. VAZKEPA est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients adultes traités par statines présentant un haut risque vasculaire et un taux de triglycérides élevé, et une maladie cardiovasculaire établie ou bien un diabète et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire.

Pour rappel, à l'issue de l'examen la commission avait conclu à un SMR modéré dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients adultes sous traitement par statines à dose maximale tolérée, à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie, donc en prévention secondaire, et chez les patients qui présentent une hypertriglycémie modérément élevée, c'est-à-dire avec un taux inférieur à 5 grammes.

En miroir, vous avez voté un SMR insuffisant dans les autres populations, qui incluent notamment les patients avec une hypertriglycémie sévère, c'est-à-dire supérieure ou égale à 5 grammes, ainsi que les patients présentant un diabète et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire, ce qui correspond à la prévention primaire.

La commission avait également conclu à l'absence d'ISP et, dans le périmètre du SMR modéré, à une ASMR V, donc une absence d'ASMR, dans la prise en charge.

Pour rappel également sur ce dossier, nous avons fait appel en interne à Jean-Claude Daubert pour les aspects cliniques, et Sylvie Chevret était intervenue pour un point de méthodologie.

Pierre Cochat, Président.- C'est à vous, merci.

Armel de Gouvelo.- Très bien, merci, Monsieur le Président. Au nom des laboratoires AMARIN et en tant que responsable de l'accès au marché pour la France, je remercie la commission pour cette audition et également le service évaluation des médicaments d'avoir trouvé une date qui nous permette d'être présents aujourd'hui avec une expertise très solide, puisque

nous avons la chance d'avoir deux cardiologues, le Docteur Hakima Hannachi, qui est Directrice médicale Europe chez AMARIN et le Professeur Steg, qui est chef de service à l'hôpital Bichat et également membre du steering committee de l'étude REDUCE-IT.

Nos objectifs, pour cette audition, sont dans un premier temps d'entériner la proposition de la commission, dans l'avis provisoire, de limiter la prise en charge de VAZKEPA au risque cardiovasculaire secondaire. Par ailleurs, au regard de la position du rapporteur de la commission, plutôt favorable, et de l'avis provisoire, nettement moins favorable, nous souhaitons apporter à la commission un éclairage complémentaire concernant l'efficacité de VAZKEPA chez les patients en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires, et chez ces patients, nous sollicitons un SMR important, une ASMR IV dans la prise en charge, et l'absence de comparateur cliniquement pertinent. Pour cela, je vais tout de suite laisser la parole au Professeur Gabriel Steg.

Gabriel Steg.- Merci. Le premier point est que le risque cardiovasculaire des patients dont nous parlons en prévention secondaire, même sous statines à forte dose et lorsqu'ils ont des triglycérides élevées, est important. Cela a été montré notamment dans l'essai PROVE-IT, où les patients qui sont à dose maximale de statine par atorvastatine à 80 milligrammes gardent un impact notable de l'hypertriglycémie supérieure à 150 sur leur risque cardiovasculaire, avec une association à la survenue plus fréquente des événements cardiovasculaires : décès, infarctus, AVC, revascularisation, dans cette population.

J'ajoute que le taux d'événements observé dans cette population et dans l'essai REDUCE-IT en prévention secondaire, est tout à fait transposable à ce que l'on observe dans la population française. Une étude du registre FAST-MI sur la population au périmètre REDUCE-IT en prévention secondaire retrouve une incidence des événements de 36,7 événements cardiovasculaires pour 1 000 personnes-années dans FAST-MI, et 36,9 événements cardiovasculaires pour 1 000 personnes-années dans les 5 700 patients de prévention secondaire de l'essai REDUCE-IT. Le risque est donc élevé et le risque est transposable à la population française.

Deuxièmement, REDUCE-IT est un essai qui, méthodologiquement nous a paru robuste. Nous avons essayé de le concevoir ainsi. C'est un essai sur une population qui a soit une maladie cardiovasculaire en prévention secondaire, soit un diabète et au moins un facteur de risque supplémentaire, des triglycérides entre 150 et 500 gammes, et un LDL-cholestérol qui est entre 40 et 100, ce qui était considéré comme contrôlé à l'époque des guidelines de 2011, dans une population qui est exclusivement sous statines. Tous les patients sont sous statines.

Cela aboutit à 70 % de prévention secondaire et 30 % de prévention primaire. L'essai est randomisé en double aveugle contre placebo avec une durée moyenne de suivi qui est importante, proche de 5 ans, un suivi maximal qui va jusqu'à 6,2 ans, et des critères de jugement qui sont objectifs : un critère composite quintuple (décès, infarctus, AVC, revascularisation coronaire ou angor instable) et un critère secondaire clé qui est peut-être plus classique, qui est triple (décès cardiovasculaire, infarctus, AVC). Les critères secondaires suivants étaient analysés de façon hiérarchique.

Premièrement, le LDL-cholestérol médian dans l'essai est de 74 milligrammes par décilitre, et 93 % des patients recevaient des statines à dose moyenne ou haute, c'est donc une population

qui est bien traitée par les statines et qui est tout à fait conforme aux recommandations de 2011 en vigueur au moment où l'essai a débuté, puisque l'essai a débuté très tôt, avec un suivi long, et il a été publié fin 2018.

D'ailleurs, les résultats sur la morbidité sont indépendants du taux de LDL-cholestérol, que ce soit le taux de LDL-cholestérol à l'inclusion ou sous traitement. Mesuré à 1 an après traitement, on voit que les patients ont le même bénéfice quel que soit le LDL initial et quel que soit le LDL atteint.

Il a été beaucoup discuté le rôle du placebo dans l'effet observé, puisque le placebo utilisé est de l'huile de paraffine, et il a été observé, après 1 an de traitement, une augmentation mineure du LDL-cholestérol et de la CRP dans le groupe placebo. Certains, notamment les investigateurs de l'essai STRENGTH, ont donc soutenu que le bénéfice observé dans l'essai REDUCE-IT n'était pas lié au bénéfice de l'icosapent éthyl mais à un effet défavorable du placebo utilisé. D'abord, l'augmentation observée est tout à fait mineure. Deuxièmement, dans le groupe placebo, les patients qui augmentent leur LDL ou qui augmentent leur CRP ultrasensible ont exactement le même taux d'événements que ceux qui ne l'augmentent pas.

Dernier point, la FDA elle-même, dans une analyse de worst case scénario, a estimé que même si l'on imaginait que les effets délétères de l'augmentation de LDL-cholestérol et de CRP étaient additifs, cela ne pourrait rendre compte au maximum que de 3 % des 25 % de réduction relative du risque du critère primaire observée dans l'essai, d'autant que l'essai REDUCE-IT n'est pas le seul essai avec de l'EPA pur à forte dose. Un deuxième essai avait été réalisé précédemment au Japon, il s'appelle l'essai JELIS, et il avait montré également, tant dans la population totale qu'en prévention primaire et en prévention secondaire, une réduction des événements cardiovasculaires, un bénéfice statistiquement significatif, et c'était un essai sans placebo.

On ne peut donc pas attribuer à un éventuel effet délétère du placebo le bénéfice de l'EPA, puisqu'on a deux essais randomisés concordants de grande taille, sur des populations de prévention primaire et de prévention secondaire, avec un bénéfice concordant dans ces deux sous-populations.

Dans REDUCE-IT, il y a donc un bénéfice clinique sur le critère primaire et sur le critère secondaire principal. La quantité de bénéfice est importante. Il y a une quantité d'effet importante puisque la réduction du risque absolu est de près de 5 % sur le critère de jugement principal à 4,8 % exactement, et de 3,6 % sur le critère secondaire principal (décès cardiovasculaires, infarctus, AVC). La mortalité cardiovasculaire est également significativement réduite, avec une réduction de 0,9 %, pratiquement de 1 %.

En outre, l'ensemble des critères secondaires analysés suivant la séquence hiérarchique préséparée était réduit significativement, y compris la mortalité cardiovasculaire, et le seul qui n'était pas réduit était le dernier, la mortalité totale, avec néanmoins une réduction numérique de 13 %, non statistiquement significative.

Il y a des effets secondaires observés sous traitement. Essentiellement deux paraissent devoir être notés. Le premier est une augmentation du risque de saignements. Pour les saignements graves, cette augmentation n'est pas statistiquement significative. Le petit p est à 0,06. Elle

est de 2,7 % contre 2,1 %, mais elle est plausible et concordante avec les effets antiplaquettaires reconnus de l'EPA. Le deuxième effet secondaire notable est la survenue plus fréquente de fibrillation atriale ou de flutter, à 7,7 % contre 5,9 %. Ces deux effets secondaires sont relativement faciles à monitorer dans cette population en prévention secondaire qui est suivie très majoritairement par des cardiologues.

Il faut noter qu'il n'y a pas d'excès d'hémorragie fatale et qu'il n'y a pas d'excès d'hémorragie intracérébrale ou d'accident vasculaire cérébral hémorragique dans l'essai.

Enfin, dernier point, il a été évoqué le comparateur fénofibrate. L'indication des fénofibrates est indiquée sur cette diapositive, c'est un traitement indiqué pour le traitement des hypertriglycémies, mais il faut rappeler que le fénofibrate ne réduit pas les événements cardiovasculaires, contrairement à l'EPA. La seule étude disponible dans une indication du fénofibrate est l'étude ACCORD, qui ne montre aucun effet sur les événements cardiovasculaires, ni globalement, ni en prévention secondaire, ni en prévention primaire.

D'ailleurs, les registres observationnels, français comme européens, montrent que le taux d'utilisation des fibrates en association aux statines dans cette population de prévention secondaire est infime. Il est de 0,8 %, ce qui est d'ailleurs conforme aux recommandations de la Société européenne de cardiologie, qui ne prône pas l'utilisation des fibrates dans cette population.

Je vais m'arrêter là et passer la parole au Docteur Hannachi.

Hakima Hannachi.- Merci, Professeur Steg. En conclusion, dans la population retenue par la commission de transparence, à savoir les patients en prévention secondaire avec des maladies cardiovasculaires avérées, et donc à très haut risque cardiovasculaire, dans l'intervalle d'hypertriglycémie retenu dans l'étude et par la commission, supérieure à 1,5 gramme par litre et inférieure à 5 grammes par litre, et compte tenu :

- de ce que vient de voir le Professeur Steg, à savoir un besoin médical important non couvert, la robustesse de l'essai et la consistance de ses résultats, notamment sur les infarctus, les accidents vasculaires cérébraux et la mortalité cardiovasculaire ;
- d'une quantité d'effet que l'on juge importante, et ce au regard également de médicaments revus récemment par la commission tels que les SGLT2 ou les PCSK9, qui parfois ne montrent même pas de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire ;

de la tolérance, avec les flutters et les saignements, dont on estime qu'ils feront partie de la surveillance habituelle de ces patients en prévention secondaire ;

de l'absence de bénéfice démontré du fénofibrate dans l'étude ACCORD ;

nous sollicitons, dans cette population en prévention secondaire, d'une part un SMR important et une ASMR de niveau IV, et d'autre part la reconnaissance par la commission de l'absence de comparateur cliniquement pertinent.

Nous vous remercions de votre attention. Nous pouvons passer aux questions si vous le souhaitez.

Pierre Cochat, Président.- Merci pour ces propos clairs et tout à fait dans les temps. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- J'ai au moins deux questions à poser aux experts, et à Gabriel Steg en particulier.

Comment expliquer la positivité de l'essai REDUCE-IT, quand tous les autres essais de prévention cardiovasculaire primaire ou primo-secondaire qui ont été réalisés avec les oméga-3 dans la même période ont échoué ? Je mets de côté dans cette question l'étude JELIS, puisque c'est une étude japonaise avec tous les particularismes du Japon, et les résultats sont difficilement transposables à une population européenne.

La deuxième question porte sur le comparateur. À l'évidence, il ne s'agit pas d'un comparateur neutre, ne serait-ce que par ses effets indésirables digestifs, mais c'est accessoire et l'important est de comprendre sur quels arguments scientifiques les experts de la FDA et de l'EMA ont pu conclure que, selon l'hypothèse la plus défavorable — c'est ce que j'ai vu sur la diapositive tout à l'heure — l'effet négatif du placebo ne pouvait expliquer au maximum que 3 % des 25 % de la réduction du risque relatif observée dans cette étude.

Gabriel Steg.- Je vais répondre très vite. Sur la discordance entre les autres essais avec les oméga-3 et l'essai REDUCE-IT et l'étude JELIS, il me semble que la première explication est la dose. C'est-à-dire que seuls trois essais ont testé de fortes doses d'oméga-3, à savoir STRENGTH, JELIS et REDUCE-IT. Tous les autres essais, y compris VITAL, ASCEND et tous les essais préalables, avaient testé des doses qui étaient inférieures à 1 gramme par litre, parfois en utilisant d'ailleurs des suppléments du commerce en oméga-3. Or, on sait que les suppléments du commerce en oméga-3 ont un contenu qui est en fait souvent plus faible que celui annoncé, que souvent ils contiennent des liquides oxydés, et que leur qualité pharmaceutique n'est pas absolument idéale. On sait que les lipides oxydés, en particulier, sont probablement délétères. Des doses trop faibles, avec des oméga-3 non fiables, expliquent à mon avis l'absence d'effet des autres essais.

Pour moi, la vraie discordance est entre STRENGTH d'un côté et JELIS et REDUCE-IT de l'autre, puisque ce sont les trois essais qui ont utilisé de fortes doses. Là, on est obligé de remarquer que STRENGTH utilise de l'EPA et du DHA, qui ont des effets biologiques qui sont quand même notoirement assez distincts, et que les deux essais positifs utilisent de l'EPA pur. Les deux essais à EPA pur à forte dose sont positifs. Tous les essais EPA/DHA sont négatifs, et tous les essais à faible dose sont négatifs. Je pense que c'est donc le fait d'utiliser de l'EPA à forte dose qui explique la discordance.

Le deuxième point est l'effet du placebo. Il faut rappeler qu'en quantité, c'est un effet tout à fait minime puisque le log-CRP est passé de 0,8 à 1 après 1 an de traitement dans le groupe placebo, et que le LDL-cholestérol est passé de 76 milligrammes par décilitre à 84 milligrammes par décilitre. Ce sont donc des quantités d'effet qui sont modestes, et la façon dont la FDA a procédé, c'est qu'elle a utilisé les données des méta-analyses, en particulier la méta-analyse de la Cholesterol Trialists Collaboration, qui a montré que les résultats de tous les essais randomisés de statines et de l'ézétimibe sur les bénéfices cardiovasculaires pouvaient être prédits par la réduction du LDL-cholestérol, qui a une relation

linéaire continue tout à fait précise entre la baisse du LDL-cholestérol et le bénéfice cardiovasculaire.

Quand on utilise cette relation, on peut calculer que 5 milligrammes de LDL-cholestérol en plus se traduisent par 2,9 % d'augmentation relative du risque d'événement cardiovasculaire. C'est pour cela qu'ils disent que cela fait moins de 3 %, et je rappelle que le bénéfice observé est de 25 %. On se base donc sur la relation suivante. 1 millimole par litre de réduction du LDL-cholestérol correspond à une réduction de 22 % du risque dans la méta-analyse. À partir de cela on peut calculer que la différence observée ne peut pas expliquer plus de 3 %.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Y a-t-il des questions complémentaires ? Nous allons de nouveau discuter sans vous et voir ce que nous faisons de notre vote. Merci pour vos interventions et la qualité des propos. Au revoir.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je retiens de cette audition quelques points. Le premier qui me semble important est que le laboratoire ne conteste pas la limitation de population que nous avons proposée. Je vous rappelle qu'au départ, c'était une population mixte de prévention secondaire et de prévention primaire chez le diabétique, et que nous avons écarté la population de prévention primaire parce qu'il n'y avait pas de preuve d'efficacité. Ce que nous avons proposé est reconnu et accepté, cela me semble important.

Le deuxième point est sur le comparateur cliniquement pertinent. J'avais dit dans mon rapport, il y a deux mois, que pour moi les fibrates n'étaient pas un comparateur cliniquement pertinent du VAZKEPA, et je persiste dans cette affirmation pour deux raisons.

La première, ce sont les AMM. Le VAZKEPA a clairement une AMM de réduction des événements cardiovasculaires, de prévention cardiovasculaire, dans les populations qui sont déclinées ensuite, alors que les fibrates ont une AMM de traitement d'une anomalie métabolite, le traitement d'une triglycéridémie ou le traitement d'une dyslipidémie mixte. Il n'est jamais fait allusion, dans les AMM de fibrates, à un impact sur la prévention cardiovasculaire.

Cela s'explique assez facilement. Il y a eu de multiples essais contrôlés qui ont été faits avec les fibrates en prévention primaire ou en prévention secondaire, et quand on fait la synthèse de ces essais, il ne reste rien, ou il reste peut-être un effet très modeste sur le critère composite, mais on ne voit que ce bénéfice très modeste et rien sur la mortalité. On voit que ce bénéfice très modeste sur le critère composite, avec une réduction du risque absolu inférieure à 1 %, était dû, pour la prévention primaire, aux essais sur le gemfibrozil, et vous savez que le gemfibrozil n'est plus recommandé en association avec les statines du fait du risque d'accroissement des événements musculaires.

Pour les préventions secondaires, l'effet était tiré par le clofibrate, et vous savez que le clofibrate a été retiré du marché en 2002, justement pour des problèmes majeurs de

tolérance. Je ne pense donc pas que l'on puisse justifier cette étiquette de CCP pour les fibrates et en faire un comparateur pertinent pour le VAZKEPA.

Le troisième point, c'est le placebo, qui est une huile minérale alors que les autres essais sur les oméga-3 avaient utilisé une huile végétale, qui est habituellement l'huile de maïs. Il est évident que ce comparateur n'est pas neutre. On le voit déjà sur les effets digestifs, et il y a ces petites modifications biologiques qui ont été rappelées par le laboratoire à l'instant, donc ce n'est probablement pas un comparateur neutre et il est possible qu'il ait contribué à l'effet favorable du VAZKEPA en créant un effet négatif de l'autre côté. Le problème est bien sur l'évaluation de l'effet négatif. Les 3 %, c'est sur des critères indirects. Il y a quand même un petit problème, qui est que le laboratoire reconnaît implicitement qu'il y a un problème sur ce comparateur, sur l'huile de paraffine. Or, il nous donne des approximations sur la part qu'il peut prendre dans l'effet bénéfique du VAZKEPA, mais tout cela reste quand même assez imprécis. De ce côté-là, pour moi il continue d'y avoir une petite incertitude.

Le dernier point porte sur le niveau d'ASMR. Vous vous souvenez que dans mon rapport, j'avais proposé une ASMR IV, et non pas V. Il y avait trois arguments pour cela. Pour moi, il y avait l'absence de comparateur cliniquement pertinent. Nous pouvons en discuter. La commission peut juger de savoir si les fibrates sont ou non un comparateur pertinent. Moi, j'avais pensé que non.

Le deuxième argument est que malgré la petite incertitude sur le comparateur, il faut quand même reconnaître que pour un effet de prévention cardiovasculaire secondaire, l'effet clinique est très important, plus important que celui qui avait été observé avec les autres médicaments actifs sur les lipides dans d'autres essais antérieurs. Par ailleurs, c'est effectivement le premier essai avec des oméga-3 à démontrer quelque chose dans cette indication. Il ne me semblerait donc pas déraisonnable d'accorder une supériorité légère, mineure, au VAZKEPA par rapport à l'existant.

Enfin, dernier point, je l'avais dit au moment de mon rapport, ces derniers mois nous avons évalué plusieurs médicaments dans cette perspective de prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire, et nous avons évalué en particulier les antidiabétiques oraux, et en particulier des gliflozines qui étaient évaluées exactement sur les mêmes critères, c'est-à-dire les MACE, et en particulier le MACE 3. Nous avons accordé aux gliflozines une ASMR IV pour toutes les molécules, y compris celles qui n'avaient démontré qu'une non-infériorité sur les critères de sécurité cardiovasculaire.

Là, Jean-Christophe Lega nous a rappelé l'autre jour que chaque molécule était particulière et qu'il était difficile de faire des évaluations globales, des évaluations de classe, mais je pense que la commission doit avoir une certaine cohérence dans ses évaluations dans la même perspective clinique.

Pierre Cochat, Président. - Ok. Je veux juste dire que je te rejoins tout à fait sur les fibrates. Je suis d'accord sur l'impact du placebo, qui reste un vrai problème. D'ailleurs, je me demande franchement pourquoi ils ont pris ce placebo. Dans le design de l'étude, on peut se poser la question parce qu'on pouvait s'attendre à ce genre de critiques. Pour le SMR, je suis assez d'accord avec ce que tu as dit, et pour l'ASMR, sur l'analogie avec les gliflozines, peut-être un peu moins.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je rappelais cela uniquement parce qu'il faut garder une certaine cohérence dans l'évaluation.

Pierre Cochat, Président.- Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Claude, si je me souviens bien, il y avait eu aussi une discussion sur ce dont tu as parlé, mais je reviens sur la quantité d'effet, et en particulier sur la mortalité, puisqu'il y avait des collègues qui considéraient que l'effet sur la mortalité cardiovasculaire était faible et qu'il n'y avait pas d'impact sur la mortalité en général. Quels sont tes commentaires là-dessus ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Sur les essais de prévention cardiovasculaire, l'effet n'est jamais montré sur la mortalité globale, et il est rare de démontrer un effet significatif sur la mortalité cardiovasculaire. L'ézétimibe ne l'avait pas fait. Les anti-PCSK9 ne l'ont pas fait. Dans ces essais, il y a une limite supérieure de l'intervalle de confiance qui est à 0,98. On va dire que ce n'est pas un effet considérable, mais c'est un effet statistiquement significatif dans un domaine où il n'est pas habituel d'observer un impact.

Habituellement, l'impact est sur les événements non fatals, c'est-à-dire les infarctus du myocarde, les AVC, et peu sur les décès. Ici, il y a un impact qui est modeste. Le mot « faible » m'avait un peu choqué, parce que dans d'autres pathologies, quand il y a un effet de ce type, on parle d'effet modeste et non pas d'effet faible. Il y a donc un effet modeste, qui est statistiquement significatif, sur la mortalité cardiovasculaire.

Pierre Cochat, Président.- Les méthodologistes ont-ils des commentaires à faire ? Pas spécialement ?

Je propose que nous revotons. Juste pour mémoire, je vous rappelle ce que nous avons voté au départ. Nous ne revenons pas sur le périmètre, puisqu'ils sont d'accord. Nous avons attribué un SMR modéré, une AMMR V et pas d'ISP. Le laboratoire demande un SMR important dans le périmètre que nous avons défini, une ASMR IV en prévention secondaire, et pas de revendication sur l'ISP. Le Bureau propose que le fénofibrate reste un comparateur cliniquement pertinent dans une partie de l'AMM de VAZKEPA, conformément à son AMM et selon la définition du CCP, mais là, en tout cas à titre personnel, je reconnais que les commentaires de Jean-Claude sont pertinents sur ce sujet.

Le Bureau proposait de modifier la qualification de la quantité d'effet en « modeste » ou « modérée » sur le bénéfice en mortalité cardiovasculaire et, in fine, propose peut-être d'augmenter le SMR en passant de modéré à important. C'est à voir avec vous. Le Bureau ne proposait pas de modification de l'ASMR.

Puis-je intervenir rapidement sur les CCP, Pierre ? Je sais que c'est un point majeur du dossier et je veux juste apporter une information très factuelle pour que la CT comprenne ce qui nous avait conduits initialement à considérer que c'était un CCP et que tout le monde soit au même niveau d'information, de manière totalement factuelle.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'apporte juste deux éléments. Cela concerne VAZKEPA. Comme l'a dit Jean-Claude Daubert, l'indication de VAZKEPA mentionne bien « pour réduire le risque d'événement cardiovasculaire », et le périmètre du SMR modéré était les patients à très haut risque cardiovasculaire en raison d'une maladie cardiovasculaire établie, sous traitement par statine à dose maximale tolérée, et avec une hypertriglycéridémie modérée à élevée. Les éléments qui avaient conduit à mettre dans l'avis que le fénofibrate en particulier pouvait être considéré comme un CCP était le fait que ces spécialités ont une indication dans l'hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine, chez les patients qui ont un taux de triglycéride et de cholestérol HDL non contrôlé. Il y avait ce premier élément.

Le second élément était le fait que le fénofibrate, en particulier, est cité dans les différentes recommandations de bonnes pratiques dont on dispose, les recommandations européennes de 2019 et 2021, ainsi qu'un consensus français de 2016, avec de fait, comme le disait Monsieur Daubert, un niveau de preuve faible, puisque dans les recommandations il est indiqué que ce produit peut être envisagé. Voilà les informations que je voulais vous apporter.

Pierre Cochat, Président.- Je pense qu'il est important que nous nous mettions d'accord là-dessus. Comme je vous l'ai dit, le Bureau proposait de considérer que le fénofibrate restait un CCP. J'avoue que je suis peut-être en train de changer d'avis. Je ne sais pas ce que vous en pensez, Michel et Étienne.

Michel Clanet, Vice-Président.- VAZKEPA est indiqué pour réduire le risque d'événement cardiovasculaire. C'est quand même cela l'élément déterminant, ce qui n'est pas le cas pour fénofibrate. Il y a quand même un niveau différent dans l'indication.

Jean-Claude Daubert, membre de la HAS.- Je rappelle que les fibrates, et fénofibrate en particulier, n'ont rien démontré en termes de réduction des événements cardiovasculaires chez les patients en prévention secondaire. L'AMM, c'est « traitement d'une hyperlipidémie mixte », certes chez les patients à haut risque cardiovasculaire, mais c'est un traitement d'une anomalie métabolique. Ce n'est pas pour réduire des événements. En tout cas c'est peut-être implicite, mais c'est dit comme cela.

Pierre Cochat, Président.- J'ai sous le nez l'indication de l'AMM. C'est l'hyperlipidémie mixte IIb et l'hypertriglycéridémie. Sur la base de l'AMM, c'est vrai que cela pose quand même problème.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour affiner par rapport à l'AMM, il y a une notion que nous n'avons pas mise dans l'avis, dans la rubrique CCP, c'est que nous avons mis que c'était un CCP dans le périmètre retenu pour le SMR suffisant. Si vous deviez considérer que cela reste un CCP, nous vous proposerions d'affiner et de coller davantage à l'AMM de fénofibrate. C'est-à-dire que ce serait un CCP uniquement chez les patients avec un cholestérol bas, comme mentionné dans l'AMM de fénofibrate. Cela voudrait dire qu'en miroir, chez les autres patients, il n'y aurait pas de CCP dans le périmètre du SMR.

Pierre Cochat, Président.- Je pense que j'adhère à ce que dit Jean-Claude, à la réflexion.

Michel Clanet, Vice-Président.- Moi aussi.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- Peut-être qu'il faut que nous votions d'abord sur ce point puis que nous votions ensuite sur le SMR et l'ASMR. Je vous propose de voter « oui » ou « non » au fait de considérer que les fibrates ne sont pas un comparateur cliniquement pertinent. Si vous êtes d'accord avec le fait qu'ils ne sont pas des comparateurs cliniquement pertinents, vous dites « pour ». La question est donc : « les fibrates ne sont pas un comparateur pertinent ».

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour, donc les fibrates ne sont pas des CCP.

Pierre Cochat, Président.- Voilà. Nous passons au SMR et à l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour un SMR important. Nous avons 11 voix pour une ASMR V et 8 voix pour une ASMR IV. C'est donc un SMR important et une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Peut-être que nous pourrions l'adopter sur table ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous nous étions dit plutôt la semaine prochaine, si possible.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux en profiter pour les valider avec vous, j'ai trois observations écrites concernant le libellé d'ASMR. Je voulais les valider avec vous, je vous les projette rapidement.

Celle-ci est validée. Le laboratoire revenait sur les CCP, nous l'avons vu.

Ensuite, les trois points suivants concernent le libellé d'ASMR. Dans le libellé d'ASMR, il y a un des points où nous évoquons la démonstration de la supériorité de VAZKEPA par rapport au placebo, et nous sommes restés dans une formulation générale sans préciser les valeurs. Habituellement, c'est fait ou ce n'est pas fait. Nous pensions maintenir l'avis tel qu'il était. Le laboratoire souhaitait que nous détaillions vraiment tous les résultats, en qualifiant en plus les différences observées sur les différents critères. Seriez-vous d'accord pour le maintien de l'avis ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Très bien. Comme cela a été évoqué aussi, dans le libellé d'ASMR nous remplaçons « faible bénéfice, en termes de mortalité cardiovasculaire », par « modeste bénéfice ».

Enfin, pour nous ce serait à maintenir vu le maintien de l'ASMR V, mais c'est à vous de juger, le laboratoire souhaiterait que nous fassions disparaître la mention des incertitudes sur les

différences d'effet observées versus placebo. Nous serions pour maintenir, mais là encore vous êtes juges. Vous seriez plutôt pour le maintien ?

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas ce que Jean-Claude et Sylvie en pensent, mais je pense qu'il faut le laisser.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je le laisserais aussi.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il reste une incertitude.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Très bien. Le laboratoire souhaitait que nous supprimions cet élément de l'avis, ou du moins de la façon dont c'est rédigé. Il souhaitait que nous le rédigeons autrement. C'est tout pour moi. Merci.

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