



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 octobre 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 – Inscription (CT)

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il s'agit du dossier VAZKEPA.

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

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de VAZKEPA, une spécialité des laboratoires AMARIN à base d'esters éthyliques d'acides oméga 3, dans l'indication suivante. VAZKEPA est indiqué pour réduire le risque d'événement cardiovasculaire chez les patients adultes traités par statine, présentant un haut risque cardiovasculaire et un taux de triglycérides élevé, et une maladie cardiovasculaire établie ou un diabète et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire.

L'AMM de ce produit a été obtenue en mars 2021. Sur la base du dossier déposé, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique ainsi qu'un ISP. Sur ce dossier, nous avons sollicité en interne Jean-Claude Daubert et Sylvie Chevret. Pour information, nous n'avons pas reçu de contribution d'association de patients. Nous vous proposons peut-être dans un premier temps d'écouter la présentation de Jean-Claude Daubert,

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Jean-Claude, c'est à vous.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Nous examinons un dossier un peu particulier, parce qu'il va relancer le débat sur les oméga 3 et leurs éventuels bienfaits sur la santé humaine, dont la protection cardiovasculaire. Il faut dire que jusqu'à un passé récent, les espoirs qui avaient été placés dans les oméga 3 avaient été largement déçus. Vous voyez sur cette diapositive les résultats d'une méta-analyse Cochrane publiée en 2018, une méta-analyse de 75 essais contrôlés randomisés, dont 29 étaient de bonne qualité méthodologique. Ces méta-analyses ne montraient pas d'impact sur la mortalité globale, ni la mortalité cardiovasculaire, mais seulement un bénéfice modeste sur les événements coronaires, qui était attribuable pour l'essentiel à une seule grande étude ouverte réalisée au Japon, l'étude JELIS.

Il est intéressant de noter que cette étude JELIS était la seule à avoir testé l'EPA, l'acide eicosapentaénoïque, alors que toutes les autres études avaient utilisé un mélange d'EPA et de DHA, avec comme modèle l'OMACOR.

Je voulais rappeler qu'OMACOR, qui était le seul produit qui avait été commercialisé et remboursé en France dans une indication de prévention après infarctus, qui avait obtenu une AMM en 2001 et de la part de notre commission un SMR important en 2002, avait été déclassé en SMR insuffisant en 2014, faute de preuves cliniques solides.

De même, l'EMA avait confirmé, en mars 2019, un premier avis qui concluait à l'inefficacité des médicaments à base d'oméga 3 en prévention cardiovasculaire après infarctus du myocarde.

Malgré ces résultats peu encourageants, plusieurs méga essais cliniques ont été lancés dans les années 2010, avec des résultats qui ont été publiés en 2019-2020 ;

- deux essais de prévention primaire, l'un dans le diabète de type 2, l'essai ASCEND, l'autre en population générale, l'essai VITAL ;
- deux essais de prévention primaire et secondaire, identiques dans leur design, testant de fortes doses d'oméga 3, à 4 grammes par jour, les essais REDUCE-IT et l'essai STRENGTH ;
- un essai plus modeste de prévention secondaire dans le post-infarctus, l'essai [inaudible 0:59:31].

Sur ces 5 essais, 4 avaient testé une combinaison EPA-DHA à des doses variant entre 1 et 4 grammes par jour. Ces 4 essais étaient strictement négatifs.

L'étude REDUCE-IT, dont nous allons parler aujourd'hui, a testé la supériorité de l'EPA seul. C'est la seule étude, avec JELIS, à avoir testé l'EPA. Ses résultats ont permis d'obtenir une AMM en avril 2021, avec le libellé que vous a lu le chef de projet. Notez qu'il y avait deux voies d'entrée différentes dans l'étude :

- la prévention secondaire avec une maladie cardiovasculaire établie, c'est-à-dire coronaropathie, maladie cérébrovasculaire ou artériopathie périphérique ;
- la prévention primaire, avec un diabète et au moins un autre facteur de risque.

Je passerai rapidement sur l'étude et ses résultats pour me concentrer sur les questions que je me suis posées. En bref, il s'agit d'une large étude de phase 3 en double insu comparant l'EPA, administré à la dose de 4 grammes par jour en 2 prises, et un placebo qui a la particularité importante d'être à base d'huile minérale, contrairement à tous les autres essais, qui ont utilisé des placebos à base d'huile végétale, habituellement l'huile de maïs. Le critère de jugement principal était le MACE 1, traditionnel dans ces essais, et le critère secondaire clé était le MACE 3, que nous connaissons bien avec les antidiabétiques oraux dans les essais de sécurité cardiovasculaire.

8 179 patients ont été inclus, stratifiés à la randomisation en prévention secondaire pour 70 % et en prévention primaire pour 30 %. La durée médiane de suivi a été de quasiment 5 ans. Des principaux résultats apparaissent sur ces graphiques, avec une réduction importante et homogène sur les différents critères primaires et secondaires. La réduction de risque absolu sur le MACE 1 est inhabituellement importante dans ce type d'étude, à 4,8 %, et à 3,6 % pour le MACE 3. Ce bénéfice peut être considéré comme important si on le compare à celui observé dans les derniers essais de prévention secondaire avec des agents hypolipémiants. Par exemple dans IMPROVE-IT avec l'ezetimibe, la réduction de risque absolu était de 2 %. Dans ODYSSEY avec l'alirocumab que nous avons vu il n'y a pas longtemps, la réduction de risque absolu était de 1,6 %. Elle est donc trois fois plus importante dans cet essai REDUCE-IT.

La réduction de mortalité cardiovasculaire est modeste, mais significative. En revanche, il n'existe pas d'effet sur la mortalité globale.

REDUCE-IT est donc le premier essai de méthodologie robuste à démontrer la supériorité versus placebo d'un médicament à base d'oméga 3 en prévention cardiovasculaire chez les sujets à haut risque. Elle est la première, mais elle reste aussi la seule, car l'essai concurrent,

l'étude STRENGTH, qui testait une combinaison EPA-DHA à la même dose de 4 grammes par jour versus un placebo cette fois à base d'huile végétale, a été strictement négatif, avec un hazard ratio à 0,99. On peut difficilement faire mieux dans l'égalise.

Comment expliquer de tels résultats ? Ce n'est manifestement pas un problème de puissance de l'essai, car les autres essais avaient des effectifs deux à trois fois plus importants et des durées de suivi au moins aussi longues. Les critères de jugement choisis, MACE 5 et MACE 3, sont les critères habituels dans les essais de prévention cardiovasculaire avec des médicaments actifs sur les lipides, ou avec les antidiabétiques oraux, comme nous l'avons vu, il n'y a pas longtemps.

L'explication la plus vraisemblable réside donc dans la nature du produit actif, mais peut-être aussi du placebo. Il faut reconnaître que tous les grands essais qui ont testé une combinaison EPA-DHA, en particulier STRENGTH, ont été négatifs. Quand on fait le bilan des deux seuls essais positifs, JELIS, qui était une étude ouverte, et REDUCE-IT, qui est l'étude actuelle, ont utilisé l'EPA seul à une dose de 1,8 gramme par jour dans JELIS et de 4 grammes par jour dans REDUCE-IT.

Il existe des explications possibles à des effets cellulaires différents d'EPA et DHA. Nous pourrions en reparler au moment de la discussion si vous le souhaitez.

À côté de l'efficacité sans doute particulière de l'EPA, il n'est pas exclu que les résultats positifs de REDUCE-IT soient dus en partie à un effet délétère du placebo, qui pourrait avoir un effet pro-inflammatoire. Nous pourrions là aussi en discuter tout à l'heure, cela a été largement discuté dans la littérature, mais la conclusion des experts était que cela n'expliquait que 3 % au maximum de l'effet clinique observé à ce moment-là en faveur de VASKEPA.

Un point de discussion important est l'efficacité relative, en prévention secondaire et en prévention primaire, rappelant que les patients ont été stratifiés à la randomisation. Le plan d'analyse n'avait pas prévu de comparaison directe entre les deux cohortes. Dans les résultats publiés, on ne dispose qu'une analyse très spécifiée de sous-groupe, avec une interaction à la limite du seuil de significativité, à 0,14. Sylvie Chevet nous dira comment l'interpréter.

En fait, si l'on regarde plus en détail les données fournies par le laboratoire, non publiées, on constate que dans les groupes contrôle, le risque d'événement est deux fois plus élevé, à 25,5 % versus 13,6 %, dans la cohorte prévention secondaire que dans la cohorte prévention primaire, avec des réductions de risque absolu respectivement de 6,2 % et 1,4 %. Ces observations sont cohérentes avec l'échec constant des essais de prévention primaire par les oméga 3, y compris la cohorte prévention primaire de l'étude JELIS.

Je passe rapidement sur la catégorie de maladie cardiovasculaire établie dans la cohorte prévention primaire. Il s'agissait, pour l'essentiel, de coronariens, en particulier de patients avec antécédent d'infarctus du myocarde.

Je dis quelques mots sur les lipides, et en particulier les triglycérides. Les oméga 3 sont classés dans les médicaments modificateurs des lipides sanguins. En fait, leur seul effet sur les lipides est une baisse modérée, dose-dépendante, des triglycérides. Dans REDUCE-IT, étude positive,

la médiane de réduction était de 18,5 %, identique à celle observée dans l'étude concurrente STRENGTH, à 19 %, étude totalement négative. En pratique, il n'existe aucun argument scientifique solide pour dire que l'effet bénéfique de VAZKEPA est médié par la baisse des triglycérides. Le sentiment que l'on en retire est que l'hypertriglycéridémie, critère d'inclusion dans toutes ces études, apparaît plus comme un marqueur de risque pour identifier une population à haut risque, mais n'est pas en soi une cible thérapeutique.

Nous reviendrons sans doute dans la discussion sur le traitement hypocholestérolémiant. Était-il optimal ? Fallait-il l'intensifier avant d'inclure les patients ?

Dans l'analyse de sous-groupe par tercile de LDL-C à l'inclusion — moins de 67, de 67 à 84, ou plus de 84 — il n'a pas été observé d'interaction entre le niveau de LDL basal et l'efficacité clinique du VAZKEPA.

Concernant la tolérance, deux points sont à noter. C'est d'une part une incidence accrue de fibrillation atriale, à 7,7 % versus 5,9 %, qui apparaît en fait comme un effet de classe, car observé à l'identique dans les essais avec DHA-EPA. Cela nous a pas mal troublés, parce que nous espérions des oméga 3 une action antiarythmique. Plusieurs études spécifiques avaient été faites dans ce domaine et semblaient prometteuses. En fait, de façon homogène, on retrouve dans tous les grands essais sur les oméga 3 une incidence accrue de fibrillation atriale. L'incidence clinique n'est pas connue, mais elle constitue un point de vigilance.

Le deuxième point que je voulais signaler était l'incidence égale de troubles gastrointestinaux dans les groupes placebo et VAZKEPA, à la différence des autres essais avec un placebo à base d'huile végétale, où l'on observe habituellement un taux de 1,7 à 2 fois plus élevé d'effets gastrointestinaux nécessitant l'arrêt du traitement dans le groupe traité, par rapport au placebo. Cela peut être aussi un autre argument pour penser que le placebo de VAZKEPA, dans l'étude REDUCE-IT, n'était pas totalement neutre.

Voilà en gros mes observations actuelles et les commentaires que je voulais faire sur cette étude. Si l'on veut proposer des critères d'évaluation, je pense que malgré les incertitudes persistantes sur l'effet du placebo, sur la fréquence et la portée de la FA, je pense qu'il est logique de donner à ce produit dans cette indication un SMR suffisant, soit important considérant l'originalité des résultats et la quantité d'effet qui est quand même très importante, soit modéré considérant les incertitudes persistantes dont je parlais à l'instant.

Je proposerais en revanche une limitation du périmètre à la prévention secondaire, où le niveau de risque est élevé et la réduction du risque absolu très importante pour ce type d'étude, à 6,2 %.

En revanche, en prévention primaire, le niveau de risque est deux fois plus faible. Le bénéfice absolu n'est pas significatif et la population potentielle est beaucoup plus large, avec une efficience douteuse de ce mode de prévention.

Pour l'ASMR, c'est la première étude robuste à démontrer l'efficacité d'un médicament à base d'oméga 3, et à mon avis, mais nous pouvons en discuter, il n'existe pas de comparateur clinique pertinent. Les fibrates peuvent être un comparateur, mais en aucun cas ils ne peuvent être considérés comme un comparateur clinique pertinent. Enfin, je vous rappelle les

évaluations que nous avons faites récemment avec les gliflozines, les autres anti-diabétiques oraux, où nous nous étions basés sur le MACE 3. Ce sont des essais de sécurité, mais aussi de prévention cardiovasculaire, et nous avons donné aux produits qui l'avaient méritée une ASMR IV. Enfin, en ce qui concerne l'ISP, je suis plus perplexe. Les conditions d'un ISP, qui est demandé par le laboratoire, sont théoriquement réunies, mais compte tenu des incertitudes qui demeurent et dont j'ai parlé à propos du SMR, je suis un peu plus réservé sur l'attribution de cet ISP.

Voilà mes observations actuelles sur ce dossier un peu particulier, complexe, mais tout à fait intéressant.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci, Jean-Claude. Je voudrais quand même soulever un problème. Dans l'AMM des fibrates, ils ont l'indication qui est revendiquée aujourd'hui. Si vous ne les considérez pas comme comparateur pertinent, il va falloir le justifier.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je peux essayer de répondre dès à présent à cette question. Ici, on ne traite pas une hypertriglycéridémie. Ce sont des essais de prévention cardiovasculaire primaire et secondaire chez des patients à haut risque, le haut risque comportant effectivement une hypertriglycéridémie entre 1,5 et 3 grammes par litre à jeun.

Les fibrates sont plus efficaces sur l'hypertriglycéridémie que ne le sont les oméga 3. Ils pourraient donc être utilisés si l'on pensait que l'hypertriglycéridémie constituait la cible du traitement. En ce qui concerne la prévention cardiovasculaire, il y a eu 6 grands essais de prévention cardiovasculaire primaire pour la plupart, et un seul de prévention secondaire, avec les fibrates. Leur méta-analyse montre l'absence d'efficacité clinique. En fait, quand on reprend en détail ces essais, il y en avait 2 très anciens avec le gemfibrozil, qui avait montré une efficacité sur les critères MACE, mais ces produits ne peuvent plus être prescrits en association avec les statines, car ils élèvent les taux plasmatiques de statine et génèrent des effets secondaires musculaires beaucoup plus fréquents et beaucoup plus sévères. Par conséquent, l'association du gemfibrozil à une statine est aujourd'hui exclue.

Finalement, les fibrates ne peuvent pas être considérés à mon sens comme des comparateurs cliniques pertinents pour ce type d'étude, mais je suis tout à fait prêt à accepter d'autres points de vue.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Y a-t-il des questions à Jean-Claude ou des commentaires ? Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Jean-Claude, les oméga 3 ont aussi été explorés en pneumologie. À l'époque, le mécanisme putatif était que cela se substituait à l'acide arachidonique au niveau des membranes cellulaires et cela entraînait la production de thromboxane et de prostacycline à base d'oméga 3 pentanoïque, avec une prostacycline qui restait active et un thromboxane moins actif. Est-ce que ce mécanisme d'action serait évoqué ici, en l'occurrence ?

J'ai une deuxième question. Y a-t-il des gens qui ont un haut risque cardiovasculaire et des triglycérides normaux ? Je suppose qu'ils n'ont pas été inclus, mais est-ce un gros chaland de patients ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Pour répondre à la deuxième question, c'est un critère d'inclusion que l'hypertriglycéridémie de plus de 1,5 par litre, donc on n'a pas d'information. Il n'y a pas eu d'autre étude. On n'a pas l'information sur les patients qui n'ont pas d'hypertriglycéridémie.

Ceci dit, dans les enquêtes épidémiologiques, on a montré qu'à peu près 30 % de la population adulte dans les pays occidentaux avaient des triglycérides à plus de 1,5 millimole par litre à jeun. C'est donc une population qui est quand même très large, mais je le répète, je pense que l'hypertriglycéridémie est un élément qui est ici accessoire dans l'indication.

Les oméga 3 sont classés dans la classification ATC comme des médicaments qui modifient les lipides sanguins. Comme ils n'ont aucun effet sur le cholestérol et ses différentes fractions ou sur le Lp-a ou autres fractions lipidiques, leur seul effet qui permet de les caractériser est l'effet sur les triglycérides, cet abaissement modéré.

Je pense que c'est pour cela que ces études ont comporté systématiquement le critère d'hypertriglycéridémie, pour caractériser l'effet de ce médicament. Je ne pense pas que ce soit un élément déterminant dans l'indication, mais nous n'avons pas d'élément chez les patients sans hypertriglycéridémie.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Et pour la première question ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Quant au mécanisme d'action, il reste encore largement putatif. Au départ, on pensait que c'était médié par l'effet sur les triglycérides. Je pense qu'on a la réponse aujourd'hui, elle est négative. Il y a eu une étude récente, qui s'appelle l'étude EVAPORATE, qui est une étude contrôlée, randomisée, avec VAZKEPA à 4 grammes contre placebo, avec une analyse par scanner multidétecteur de l'épaisseur coronaire, et qui permettait donc d'évaluer l'épaisseur de la paroi des coronaires et l'épaisseur des zones des plaques.

Cette étude a démontré une diminution significative de l'épaisseur du volume des plaques d'athéromatose coronaire sous l'effet de VAZKEPA. Il s'agit d'une petite étude qui ne portait que sur 40 patients dans chacun des deux groupes.

On a évoqué par ailleurs un effet anti-inflammatoire, puisque l'inflammation joue un rôle majeur dans les événements cliniques chez les patients qui ont une maladie athéroscléreuse évolutive. On a des éléments qui ne sont pas inintéressants, y compris dans REDUCE-IT, où la CRP basale baisse en moyenne de 10 % dans le groupe VAZKEPA alors qu'elle augmente en moyenne de 29,9 % dans le groupe placebo. C'est ce qui a fait dire que le placebo n'était peut-être pas aussi neutre que cela. En fait, l'huile minérale utilisée est de l'huile de paraffine, c'est-à-dire de l'huile extraite des hydrocarbures, donc dans le groupe placebo il y avait une élévation de 30 %, avec une différence intergroupe de 40 %, qui a laissé penser que le placebo avait peut-être un effet pro-inflammatoire. L'effet anti-inflammatoire du VAZKEPA était moins évident dans ce cas.

Il y a aussi l'effet antithrombotique, auquel tu faisais allusion, et qui est toujours d'actualité. Ceci dit, s'il y avait un effet antithrombotique significatif, on aurait dû observer plus d'hémorragies dans le groupe VAZKEPA que dans le groupe témoin, et cela n'a pas été le cas.

Il y a une petite différence, mais elle n'est pas significative. Enfin, il y a des tas de mécanismes qui ont été évoqués, y compris sur le plan électrophysiologique un effet stabilisant de membrane. C'est pourquoi on espérait des oméga 3 un effet antiarythmique, et en fait dans toutes les études cliniques, que ce soit de l'EPA ou de l'EPA-DHA, on observe une augmentation de l'incidence de la fibrillation atriale, pour laquelle on n'a pas d'explication précise, mais c'est un fait et un fait qu'il faut prendre en considération, même si l'incidence n'est pas très élevée.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Sylvie Chevret je m'excuse, j'ai oublié ton rapport écrit. Peux-tu nous le présenter succinctement ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, je vais aller vite. On m'a sollicitée par rapport :

- au test d'interaction qui était significatif, puisqu'ils ont choisi un seuil à 0,15 qui est quand même assez inhabituel, même si ces tests sont réputés peu puissants ;
- et quant à savoir si l'on pouvait s'interroger sur le fait que le test d'interaction sur le type de prévention soit significatif, avec un p à 0,14 pour un seuil à 0,15, ce qui laisse planer un doute sur le choix a posteriori de ce seuil de signification.

Ce que je voulais mettre en avant, c'est que même si cette interaction est significative, ce qui me gêne c'est qu'elle est quand même avec un risque d'erreur de type 1 assez élevé. En plus, ce sont des interactions quantitatives, ce qui revient à dire que l'effet est plus ou moins important selon le type de prévention, sans que l'effet global que l'on a estimé sur l'ensemble de l'étude ne soit remis en cause.

Par ailleurs, et c'est ce qui me frappe, c'est que le tirage au sort était stratifié sur ce type de prévention et qu'il y avait un choix de 70 % de la population en prévention secondaire contre 30 % en prévention primaire alors qu'ils sont plus nombreux, il n'y a pas eu de questionnement de la part du promoteur sur l'estimation d'un effet du traitement et d'une interaction avec ce type de prévention.

Je voulais juste attirer votre attention sur l'argumentaire que vous pouviez donner pour ne faire reposer votre souhait de SMR ou d'ASMR importants que sur cette strate, d'autant que lorsque l'on regarde les tests d'interaction, il y en a un qui est beaucoup plus significatif, c'est avec l'âge. Du coup, je me suis dit, un peu de façon paradoxale, que rejeter l'utilisation de ce produit en prévention primaire sur la seule base du test reviendrait à ne pas vouloir utiliser ce produit également chez les sujets de plus de 65 ans. Il me semble que vous comprendrez ma réserve. J'ai essayé d'aller le plus vite possible compte tenu de l'heure et demie de retard.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Tu as parfaitement raison, et je t'en remercie. Dans la même veine que Sylvie, nous prenons des questions courtes, si possible, de Jean-Christophe Lega puis François Gueyffier.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Les questions sont courtes mais nombreuses. Est-ce que le bon comparateur ne serait pas le standard of care, le sport, qui réduit les événements cardiovasculaires ?

Deuxièmement, on comprend qu'il y a un seuil de fibrillation atriale en rapport avec l'exposition au traitement expérimental. Cela n'induirait-il pas une surexposition, sur un biais de suivi différentiel, aux antithrombotiques ? Finalement, l'effet passerait par le traitement de la FA en prévention des événements thromboemboliques.

Ma troisième question est plus d'ordre physiopathologique. Est-ce que la paraffine ne pourrait pas donner des pneumopathies huileuses, a minima, sur des micro-inhalations ?

Enfin, j'insiste sur le fait que l'on est toujours soumis à l'erreur de type 1 et qu'on a 1 chance sur 20 que le résultat soit lié au hasard, puisqu'il n'y a pas eu de réplication.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, cela fait beaucoup de questions. En ce qui concerne la fibrillation atriale, l'augmentation de l'incidence n'est pas considérable. Vous l'avez vu, c'est 7,7 % contre 5,9 %, donc moins de 2 % sur une population qui dans l'ensemble est quand même relativement âgée. Ce qui est troublant, c'est qu'elle a été observée à l'identique dans les autres grands essais de prévention primaire ou secondaire, ce qui est quand même troublant, et qu'il y a eu aussi des études dédiées avec comme critère primaire l'incidence de la fibrillation atriale, une étude américaine et une étude canadienne, qui montrent exactement la même chose dans des études qui avaient cet objectif dédié.

Il n'y a pas d'explication très rationnelle à cela, sauf qu'on connaît depuis longtemps l'effet stabilisant de membrane, auquel je faisais allusion tout à l'heure, des oméga 3. Qui dit effet stabilisant de membrane dit possiblement effet antiarythmique, mais possiblement aussi, à l'inverse, effet proarythmique.

Quoi qu'il en soit, quels que soient les mécanismes en cause, il semble y avoir une incidence accrue, qui n'est pas très importante, mais qui mérite quand même considération. Je pense qu'il n'y a pas d'interférence avec la durée du suivi, parce que c'est un phénomène qui est observé de façon homogène dans toutes les études.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je parlais de biais de suivi différentiel. C'est-à-dire que les patients sont pris en charge différemment en fonction des événements qui surviennent après la randomisation. En cas de fibrillation atriale, ils reçoivent des antithrombotiques.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Bien sûr. Nous n'avons pas les données pour, dans l'étude REDUCE-IT, mais c'est évident. Ce sont des patients d'une tranche d'âge relativement élevée. Ils développent une fibrillation atriale persistante ou permanente, ils vont recevoir des anticoagulants, mais je pense que leur répartition était a priori homogène entre les deux groupes.

En ce qui concerne l'huile de paraffine, cela a été un grand débat après la publication de REDUCE-IT dans les mois qui ont suivi. Il y a quand même des arguments expérimentaux pour penser que l'huile minérale qui est utilisée, qui est proche de l'huile de paraffine, peut avoir des effets délétères, et en particulier créer une inflammation vasculaire.

Je répète ce que je disais tout à l'heure concernant la CRP. Le taux médian de CRP a baissé en moyenne de 10 % dans le groupe VAZKEPA alors qu'il augmentait en médiane de 29,9 % dans

le groupe placebo, c'est-à-dire huile minérale. Il est difficile d'admettre qu'une telle différence soit liée uniquement au hasard ou uniquement au bénéfice de VAZKEPA. Il est donc possible, effectivement, que ces huiles minérales aient des effets délétères qui se traduisent au niveau des vaisseaux avec une inflammation, et qui se traduisent aussi, en termes d'effets secondaires, sur les troubles gastrointestinaux.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Sur la pneumopathie huileuse, il n'y a pas de data ? On avait cela avec les traitements laxatifs. Il y avait des pneumopathies huileuses qui avaient été documentées.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Tout à fait, les trois huiles, l'huile de paraffine vous avez connu cela et moi aussi.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On arrête la discussion sur l'huile de paraffine et on passe à une dernière question de François Gueyffier, je vous signale que nous avons une heure et demie de retard.

François Gueyffier, membre de la CT.- Merci beaucoup et bravo pour les résumés de chacun des rapporteurs, avec lesquels je suis vraiment d'accord. Pour la prévention secondaire, je pense qu'il faudrait vraiment se limiter à cela, pour des raisons non pas de signification de l'interaction mais plutôt du fait que c'est un risque plus élevé et que l'on a quand même un niveau de preuve un peu moins faible.

En même temps, la limite absolue majeure que je n'avais pas perçue au départ, et merci Jean-Claude de la mettre sur la table, c'est cette histoire de RCP. Pour la petite histoire, la RCP a été démontrée comme un mécanisme d'action des statines de façon assez claire dans une assez grande étude en prévention primaire. Son rôle dans la survenue des accidents cardiovasculaires et leur modulation par différents médicaments comme les statines, et maintenant peut-être celui-là, est peut-être loin d'être négligeable. Du coup, c'est vrai que mettre un comparateur qui a une certaine activité délétère est extrêmement embêtant.

Pour moi, c'est un point d'interrogation absolument majeur. C'est vrai que cette étude était très surprenante par rapport à tout ce que l'on savait avant sur les médicaments de cette classe. Là, le fait que ce soit la seule avec ce comparateur, à mon avis, constitue un argument très en défaveur de la prise en charge de ce médicament.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Si je peux réintervenir, je crois que nous avons quand même des éléments en faveur de ce médicament, et en particulier de l'EPA. Quand on revoit toute la littérature, seuls les essais qui ont été réalisés avec l'EPA ont été positifs.

L'étude japonaise JELIS, qui était une étude ouverte sur 18 000 patients comparant EPA + statines versus statines seules, a été la seule positive avant REDUCE-IT. Toutes les études qui ont été faites avec la combinaison EPA-DHA ont échoué. Il n'y a eu que deux études de faites avec l'EPA, deux études de grande ampleur, qui sont positives. Il n'y avait pas d'huile de paraffine dans JELIS, puisque c'était une étude ouverte.

Je crois donc qu'il y a quand même des arguments pour penser que ce médicament a un effet favorable. Il est peut-être magnifié par le choix du placebo. De multiples analyses post hoc ont

été faites après et ont laissé penser, comme je le disais dans mon intervention, que 3 % seulement de l'effet était attribuable au choix du placebo, et donc que l'essentiel de l'effet était lié au VAZKEPA. Il reste quelques incertitudes, j'en conviens tout à fait, mais je pense que cette étude a un fond de vérité et que ce fond de vérité doit être reconnu.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je crois que nous avons entendu le pour et le contre. Vous avez tous les éléments pour juger. Nous n'irons pas beaucoup plus loin dans la discussion. Je vous propose que nous passions au vote pour la prévention secondaire, en sachant que pour la prévention primaire vous étiez beaucoup plus réticent, Jean-Claude.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je suis beaucoup plus réticent parce que c'est une population beaucoup moins définie. La seule certitude est que son risque est deux fois plus faible que celui des patients en prévention secondaire, et ce que nous avons en termes de réduction du risque absolu est quand même extrêmement modeste.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord. Nous allons voter. En prévention secondaire, la firme demande un SMR important, une ASMR IV et un intérêt de santé publique, avec une population cible de 1,46 million de patients. Pour la prévention primaire, nous voterons en même temps mais séparément. Je pense qu'avec ce qui nous a été dit, il va probablement falloir réévaluer LIPANTHYL. Nous pouvons passer au vote, nous votons sur la prévention primaire en miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 11 voix pour la reconnaissance d'un ISP, 17 voix pour une absence d'un ISP. En prévention secondaire, nous avons 3 voix pour un SMR important et 15 voix pour un SMR modéré. Concernant l'ASMR, nous avons 13 voix pour une ASMR V et 5 voix pour une ASMR IV. En prévention primaire, nous avons 18 voix pour un SMR insuffisant. En prévention secondaire, c'est donc un SMR modéré, une ASMR V et une absence d'ISP. En prévention primaire, c'est un SMR insuffisant.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien. Nous passons au dossier suivant.