



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} juin 2022

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. ELIQUIS - Examen – Réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous revenons aux anticoagulants. Nous revenons à ELIQUIS.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons deux déports sur ce dossier, Madame Castaigne et Madame Mallat.

(Ariane Mallat et Sylvie Castaigne quittent la séance.)

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez maintenant le dossier ELIQUIS, apixaban. Il s'agit d'une demande de réévaluation de la place dans la stratégie de la demande du laboratoire. Ce n'est pas une extension d'indication, c'est une réévaluation de la place. L'indication concernée est le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de la récurrence dans la sous-population spécifique des patients atteints de cancer.

Je fais un petit historique des avis de la commission. En 2015, dans l'avis d'inscription d'ELIQUIS, la commission avait conclu à un SMR important et une ASMR V dans l'indication globale du traitement des TVP/EP et de la prévention de leur récurrence, et la commission avait conclu, dans la place dans la stratégie, que les données ne permettaient pas de recommander l'apixaban dans le traitement spécifiquement chez les patients ayant un cancer. Lors de la réévaluation des AOD en 2018, il y a eu un maintien du SMR important et de l'ASMR V toujours dans l'indication globale, et la commission n'était pas favorable à l'utilisation des différents AOD chez les patients atteints d'un cancer faute de données suffisantes.

En 2022, le laboratoire, pour ELIQUIS apixaban, nous sollicite pour une réévaluation de la place dans la stratégie, en plaçant ELIQUIS comme une option thérapeutique de première intention dans le traitement initial des TVP/EP et dans la prévention des récurrences, y compris chez les patients ayant un cancer actif.

Le laboratoire nous a fourni les publications de deux études de phases 3 institutionnelles financées par le laboratoire. Il s'agit des études CARAVAGGIO et ADAM VTE. Nous avons demandé à avoir accès au CSR, mais il n'était pas disponible, donc nous nous sommes appuyés sur les publications et les différents appendices qui étaient disponibles en plus de la publication.

CARAVAGGIO est une étude de non-infériorité en ouvert, multicentrique, randomisée, versus daltéparine. C'est une étude dont le critère de jugement principal est un critère composite de récurrence d'événement thromboembolique veineux. L'étude de plus petit effectif, ADAM VTE, était une étude de tolérance, de supériorité, en ouvert, multicentrique, randomisée versus daltéparine.

Je vais laisser la parole au Professeur Daubert. Je crois que vous êtes le rapporteur pour votre rapport commun avec le Professeur Lega.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est moi qui vais commencer, mais Jean-Christophe suivra.

Vous avez rappelé qu'en 2018, la commission avait signalé que les données disponibles ne permettaient pas de recommander l'apixaban chez les patients ayant un cancer actif. ELIQUIS revient aujourd'hui avec de nouvelles preuves. Ces preuves sont à discuter dans le contexte qu'a rappelé Jean-Christophe tout à l'heure, avec dans cette indication les HBPM seules qui sont recommandées aujourd'hui, et les anticoagulants directs qui commencent à faire leur apparition. Cela a débuté avec l'édoxaban dans l'étude HOSUKAI, avec les résultats qu'a soulignés tout à l'heure Jean-Christophe, le rivaroxaban avec deux petites études de taille insuffisante pour autoriser quelque conclusion, et donc l'apixaban qui arrive aujourd'hui avec ces nouvelles preuves.

Ces nouvelles preuves viennent de deux essais cliniques de phase 3, de non-infériorité, comparant en ouvert une anticoagulation orale par apixaban et une anticoagulation parentérale par daltéparine, l'étude CARAVAGGIO, qui est un essai d'efficacité, et l'étude ADAM VTE, qui est un essai de tolérance.

L'étude CARAVAGGIO, comme l'a souligné le chef de projet, est une étude institutionnelle qui a été promue et conduite par une association indépendante, la Fédération nationale des médecins et internistes italiens. Pour être inclus, les patients devaient réunir deux critères. Le premier était une maladie veineuse thromboembolique symptomatique ou incidente nouvellement diagnostiquée. Je précise qu'il s'agissait uniquement de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et que dans les critères d'inclusion, les thromboses veineuses des membres supérieurs n'étaient pas comptées. Par contre, elles comptaient parmi les critères de jugement. Le deuxième critère était un cancer actif, défini comme de diagnostic ou de traitement récent, de moins de 6 mois, ou un cancer localement avancé ou métastatique.

Je ne détaille pas les critères d'exclusion. Je vais juste dire que les patients avec tumeur cérébrale primitive et secondaire et les leucémies ou leucémies aiguës étaient exclus.

Les produits évalués étaient

- d'une part l'apixaban, avec une dose de charge de 10 milligrammes deux fois par jour pendant 10 jours, suivie d'une dose d'entretien à la dose habituelle de 5 milligrammes deux fois par jour ;
- d'autre part la daltéparine en une injection sous-cutanée quotidienne.

La durée de l'étude était de 6 mois. Le critère primaire d'efficacité était le taux de récides objectivement confirmées d'événements veineux thromboembolique : thromboses veineuses profondes, y compris celles des membres supérieurs, et embolies pulmonaires. Le critère primaire de sécurité était le taux d'hémorragies majeures.

Il y avait une longue liste d'objectifs secondaires, le premier objectif hiérarchisé combinant les deux critères primaires d'efficacité et de sécurité.

L'hypothèse de l'étude était qu'apixaban ne serait pas inférieur à daltéparine, avec une marge de non-infériorité de 2. Au total, 1 155 patients ont été randomisés, ce qui en fait l'étude

numériquement la plus importante dans cette population particulière, quel que soit l'anticoagulant considéré.

93% des patients avaient une tumeur solide avec, par ordre de fréquence décroissant, le côlon, le poumon, le sein, les localisations génito-urinaires et gynécologiques, les autres étant beaucoup moins fréquentes.

La non-infériorité a été vérifiée sur le critère primaire d'efficacité. Le taux de récurrences a été de 5,6% dans le bras apixaban et de 7,9% dans le bras daltéparine. Le hazard ratio était de 0,63, mais la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 1,07 n'a pas permis de vérifier la supériorité.

Le taux d'hémorragies majeures a été quasiment similaire dans les deux bras, de 3,8% avec apixaban et de 4% avec daltéparine. C'est très différent de ce que nous avons vu tout à l'heure avec l'édoxaban dans HOSUKAI, où il existait un surrisque d'hémorragie majeure sous édoxaban, avec un hazard ratio à 1,77.

L'incidence du critère combiné, qui était le premier critère secondaire hiérarchisé, la récurrence d'événement thromboembolique veineux ou le saignement majeur, était de 8,9% sous apixaban et de 11,4% sous daltéparine.

La seconde étude, ADAM VTE, est de taille beaucoup plus modeste, avec 287 patients. Elle est conçue comme un essai de supériorité avec pour critère de jugement principal la tolérance, les saignements majeurs pendant la durée de l'étude de 6 mois. Les critères d'inclusion et le schéma de l'étude étaient les mêmes que dans CARAVAGGIO. La puissance insuffisante, jointe au faible taux d'événements, n'a pas permis de valider la supériorité d'apixaban. A titre exploratoire, on peut citer le taux de saignements majeurs, qui a été nul dans le bras apixaban et à 1,4% dans le bras daltéparine, et l'incidence de récurrence d'événement thromboembolique, qui a été de 0,7% dans le bras apixaban et de 6,3% dans le bras daltéparine. Il y a donc une tendance favorable, mais ce n'est qu'une tendance.

Je m'arrête là et je passe la parole à Jean-Christophe pour l'analyse méthodologiques des plus et des moins de ces études.

(Ariane Mallat et Sylvie Castaigne rejoignent la séance.)

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je crois que tu as tout dit, Jean-Claude. Globalement, nous avons deux études à notre disposition. L'une est quasiment une étude pilote ADAM VTE, et l'autre est une étude de phase 3, de non-infériorité. Je crois que c'est peut-être le seul reproche que l'on peut faire à nos collègues, finalement.

Vous avez vu que j'avais beaucoup insisté sur la marge de non-infériorité et pour avoir discuté avec des investigateurs au national, on a +100%, ce qui fait que cela annule quasiment l'effet des HBPM versus AVK. C'est uniquement pour la faisabilité que l'on utilise ces marges-là de +50% et +100%.

Je trouve que cela dessert quasiment les molécules, parce que je pense qu'il y avait des éléments, notamment sur ADAM VTE, qui pouvaient faire imaginer que l'on pourrait avoir une supériorité de l'apixaban versus daltéparine sur le critère de récurrence thrombotique, et par

défaut d'inclusion de patients, même si le recrutement est toujours difficile et même s'il faut saluer l'effort qui a été fait dans CARAVAGGIO, on est toujours un peu frustré d'être confronté à ces études de non-infériorité qui ne permettent pas vraiment de répondre à cette question de savoir si cet AOD pourrait mieux faire que le comparateur, en l'occurrence le daltéparine

Il y a un sous-groupe, Jean-Claude, qui posait peut-être problème, si je ne m'abuse.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Les patients âgés.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est cela. Nous n'avons pas fait de diapositive par rapport à cela. Je ne sais pas si j'ai la main. Est-ce qu'on pourrait montrer les forest plots des analyses en sous-groupe ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais les projeter.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est très aimable à vous. Les sous-groupes, c'est compliqué. Nous en discutons souvent avec Sylvie et d'autres collègues. C'est-à-dire qu'on prévoit quinze sous-groupes, la justification est absolument absente. Ils mettent notamment le sexe, comme si les traitements anticoagulants se prescrivent différemment entre les hommes et les femmes. Il n'y a pas de contrôle du risque de type 1 parce qu'il y a beaucoup de sous-groupes qui sont testés. Il y a très peu d'hypothèses a priori. La puissance est incontrôlée parce qu'on splitte la population en X sous-groupes pour chacun des critères.

Pour autant, quand on a les résultats, il faut bien aller les voir. Ce que vous pouvez voir, c'est le « age group ». Ils avaient trois sous-groupes : inférieur à 65 ans, entre 65 ans et 75 ans, et supérieur à 75 ans. Ce n'est qu'un signal, mais vous voyez que les estimations ponctuelles sont empilées les unes sur les autres, avec l'apixaban qui apparaît peut-être – je prends des précautions oratoires – supérieur dans le sous-groupe inférieur à 65 ans. Ce qui me chagrine un peu plus, pour les plus de 75 ans, c'est que vous voyez qu'il y a une interaction dite qualitative, au sens où l'estimation ponctuelle est de l'autre côté du hazard ratio, comme si dans ce sous-groupe, qui numériquement n'était pas très représenté, avec 171 patients, l'apixaban avait des propriétés défavorables.

Encore une fois, il n'y avait pas d'hypothèse. Quand les collègues académiques sont partis, ils n'ont pas dit « on va tester le fait que les plus de 75 ans vont répondre moins favorablement que les moins de 65 ans ». Pour autant, on a ce signal. Ce que nous voulions vous proposer, avec Jean-Claude, puisque c'est une variable qui est facile à récupérer, même si des ajustements devraient être nécessaires et ce sera un peu plus complexe, c'est de peut-être demander une étude en vie réelle pour être sûr que ce sous-groupe ne soit pas effectivement à risque déraisonnable de récurrence comparativement au standard of care qu'est le daltéparine.

Je n'avais pas d'autre commentaire par rapport à ce qui a été excellemment dit par Jean-Claude.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Nos propositions étaient de valider les demandes du laboratoire puisque pour ce dossier particulier, il y a une étude certes de non-infériorité, mais qui est méthodologiquement solide, avec des conclusions de non-infériorité qui sont solides elles aussi. J'ai oublié de préciser tout à l'heure que dans cette étude, comme dans les

études avec les antivitamines K, la HBPM pouvait être administrée pendant une durée maximale de trois jours et l'apixaban n'était pas démarré immédiatement, mais dans un délai maximum de trois jours. Il y avait donc la HBPM qui était initiée au départ, comme on le fait habituellement dans ces situations de maladie thromboembolique, et l'anticoagulant oral était démarré avant la fin du troisième jour.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Il y a des questions. Albert pose la première.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Par rapport aux critères de jugement, Jean-Claude, tu as dit qu'il fallait que les événements soient objectivés, mais je n'ai pas compris si cela voulait dire que l'on faisait une recherche systématique ou s'il fallait qu'elles soient symptomatiques. En matière de maladie thromboembolique, les choses ont évolué puisqu'avant on faisait des recherches systématiquement.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est les deux. Aussi bien dans les critères d'inclusion que les critères de jugement, les thromboses symptomatiques ou incidentes étaient prises en compte. Elles devaient être validées par les examens appropriés. Ces examens appropriés étaient détaillés dans le protocole.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Excuse-moi, que veux-tu dire par « incident » ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Incident, c'est découvert par recherche systématique. C'est ce que tu évoquais à l'instant.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- On sait bien que les thromboses veineuses des membres inférieurs ne sont symptomatiques que dans un nombre limité de cas. C'est en gros un tiers.

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues a une question.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, j'ai une question. Je voudrais savoir si parmi les critères secondaires dans cette étude, il avait été regardé la mortalité entre les deux groupes. Pour quelle raison est-ce que je pose cette question ? C'est parce qu'il y a quelques années, est sortie dans le New England Journal of Medicine est sortie une étude apixaban contre placebo en prophylaxie primaire dans le cadre des cancers, et cette étude avait démontré un bénéfice significatif, en termes de réduction du risque d'événement thromboembolique, mais elle avait également montré un surrisque de mortalité. Je voulais savoir si, par hasard, on observait le même genre de tendance dans le cas présent.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- A ma connaissance, il n'a pas été observé de surrisque de mortalité dans l'étude CARAVAGGIO.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Dans l'analyse secondaire, le hazard ratio est de 0,82. L'intervalle de confiance est de 0,62. L'intervalle de confiance haut, qui nous intéresse là, est de 1,09. Je crois qu'on est assez sécuritaire par rapport à cela.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En mortalité ou en récurrence ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- En mortalité toutes causes.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais deux questions. La première a trait à la safety. Est-ce que dans cet essai il y avait une bonne représentation des cancers à expression muqueuse, digestive et génito-urinaire ? La deuxième question n'a rien à voir. J'ai lu dans votre rapport que c'était une analyse en intention de traiter. Est-ce que les résultats en per protocol ont été réalisés et est-ce que cela donne les mêmes données ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- On a des résultats en per protocol qui ont été publiés dans le Supplementary du New England Journal of Medicine et qui sont tout à fait concordants avec l'ITT.

Serge Kouzan, membre de la CT.- La première question était de savoir s'il y avait des cancers digestifs et génito-urinaires suffisamment représentés.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je l'ai dit tout à l'heure dans la liste des cancers. Je recherche cela sur mes notes. Le colo-rectum apparaissait en premier, puis le poumon, le sein, les localisations génito-urinaires et gynécologiques, et les autres localisations étaient plus rares. Effectivement, ces cancers à risque, et en particulier à risque hémorragique, étaient tout à fait représentés dans CARAVAGGIO.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En fait, ma question était de savoir si dans l'étude HOKUSAI il y avait plus de cancers de ce type, qui permettraient de plus exprimer le risque hémorragique des AOD.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- A ma connaissance, non. J'ai lu HOKUSAI il y a quelques semaines et je n'ai plus tout en tête, mais je crois que la proportion des différentes localisations de cancers était identique. Il faut aussi rappeler que dans les autres indications d'AOD, l'apixaban est le seul à avoir une ASMR IV par rapport aux autres, qui ont une ASMR V, et cette ASMR IV est justifiée par une tolérance meilleure, un risque hémorragique qui est plus faible.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Si je peux compléter sur l'analyse de HOKUSAI, Serge, souviens-toi que c'est malheureusement une étude qui s'est plantée, parce qu'il n'y avait pas de bénéfice sur la réduction du risque thrombotique. Il y avait par contre une augmentation du risque d'hémorragie sous édoxaban. Quand tu en es là, qu'est-ce que tu fais ? Tu vas chercher le sous-groupe qui va bien.

Il y avait un sous-groupe, parmi les 36 sous-groupes, où quand tu avais un cancer « muqueux », tu saignais plus, sur un test d'interaction. Si tu avais un cancer « non muqueux », c'était safe. Les collègues se sont dit « c'est là qu'il faut prescrire », sauf que ce n'était pas prévu sur une analyse spécifique hiérarchique qui avait validé cette hypothèse. Cela n'a pas été vérifié, dans CARAVAGGIO, on n'a pas le sous-groupe. A l'inverse, tu me diras qu'il y a un essai sur l'édoxaban.

Cela préjuge aussi toujours du fait que l'on considère que les anticoagulants ont des classes homogènes. On dit « les HBPM » et on poole toutes les HBPM en méta-analyse. Les DOAC,

c'est le pompon. Ils ont des mécanismes différents, dabigatran versus le reste du monde, ils ont des pharmacocinétiques, et notamment un taux d'élimination rénale, complètement différents. Ils ont des profils d'interaction qui sont différents aussi. Je crois que parler des DOAC pour dire qu'ils saignent tous plus sur les muqueuses, c'est quand même beaucoup résumer les propriétés pharmacodynamiques de ces médicaments, pour lesquels on n'a aucune comparaison directe, d'ailleurs.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le chef de projet et Albert ont une question, ensuite nous arrêtons.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, très rapidement, c'est un peu la même question que tout à l'heure sur la place des AVK. Finalement, peut-on les garder comme des comparateurs cliniquement pertinents dans cette sous-population de patients atteints de cancer actif ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je dirais que non, et d'ailleurs ce n'est plus recommandé. Les recommandations, sur ce sujet, sont quand même un problème. On cherche parfois des recommandations et là, on en a beaucoup trop. On en a sept ou huit, qui viennent rarement de sociétés savantes et plus de groupes d'experts auto-proclamés. En général, dans les recommandations, les AVK ne sont plus recommandés aujourd'hui.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Très bien, merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- C'est une étude en ouvert. Avons-nous la certitude que le médecin vasculaire était en aveugle sur le traitement qui était prescrit ? En fait, le fait que ce soit en ouvert favorise forcément le médicament.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est un problème. En fait, avec Jean-Christophe nous avons repris toute la littérature sur ces études, que ce soit les HBPM avec ou sans AVK et les nouveaux anticoagulants. Toutes les études ont été faites en ouvert. Toutes les études dont nous avons parlé tout à l'heure sont en ouvert, donc cette critique vaut pour toutes les études.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Puisque c'était une recherche systématique, d'abord je ne sais pas à quel moment la recherche était faite, à quel moment le doppler était réalisé. Deuxièmement, est-ce que le médecin qui réalisait le doppler était en aveugle du traitement ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Théoriquement oui, puisque c'était en amont de la randomisation.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Les médecins qui suivaient les patients pouvaient connaître le traitement reçu, même si j'imagine mal un radiologue aller voir un patient en lui disant « vous recevez de l'altéparine » ou « vous recevez apixaban » pour signer le compte rendu certifiant l'embolie pulmonaire. Il n'y avait pas de date de réalisation des examens systématiques. C'était fait de manière adaptée à la clinique et/ou sur des examens d'évaluation comme on peut le faire chez des patients suivis pour des cancers. Je crois qu'il y avait un comité d'adjudication des événements indépendant.

Je n'ai jamais vu de papier de méta-recherche mettant en évidence que cela gommait l'ouvert par rapport au double-blind sur des critères subjectifs tels que l'embolie pulmonaire ou la TVP sur un écho-doppler, mais c'est tout ce que nous avons. Nous avons longuement discuté avec Jean-Claude et le chef de projet en nous demandant pourquoi elles étaient toutes en ouvert. C'est peut-être pour l'acceptabilité de recevoir quoi qu'il arrive un traitement sous-cutané et pour « rien », même si méthodologiquement c'est understandable, alors que par ailleurs on est suivi pour un cancer.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le chef de projet avait un commentaire.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est plus une question pour revenir sur la remarque de Monsieur Lega sur l'importance d'avoir des données chez les sujets de plus de 75 ans. Est-ce qu'en d'autres termes, vous demandez la réalisation d'une étude post-inscription qui, de ce fait, par définition, demandera la réévaluation d'ELIQUIS au vu des résultats ? Est-ce faisable d'avoir des données sur cette sous-population de patients âgés ? Nous aurions avoir votre avis là-dessus.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est le seul test d'interaction qui était significatif, Jean-Christophe ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il n'y avait pas d'interaction.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si, le test était significatif dans la diapositive que vous avez projetée.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Oui, c'était le seul. Je n'ai pas vu d'autre chose. Le chef de projet a regardé sur les hémorragies, et il n'y a rien qui sortait non plus.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ne pensez-vous pas que nous pouvons ou allons avoir des données de pharmacovigilance là-dessus ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je ne pense pas. Quand tu as un patient qui rethrombose sous traitement, on peut en déclarer un ou deux, mais à un moment on arrête de solliciter les collègues pharmaciens, parce que c'est malheureusement attendu. Tu as vu le taux de récurrence ? C'est 7%.

Ce qui m'en chète plus, c'est l'ajustement. Je ne sais pas ce qu'en pensent les collègues et le chef de projet ou Sylvie, mais si on demande le taux de thromboses dans une population âgée sous traitement versus quelque chose, d'abord que va être ce quelque chose, comment va-t-on s'en sortir ? Cela va quasiment être des taux bruts ou assimilés. Est-ce que nous mettons un seuil en disant qu'au-dessus de 10% cela paraît déraisonnable, ce sera vraiment un gros signal et il faut que l'on vérifie ? Il faudrait quasiment déterminer une règle a priori sur cette étude.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- L'intervalle de confiance était très large, donc il n'y avait pas beaucoup de malades qui avaient plus de 75 ans dans cette étude.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y en avait 170, je crois. C'est cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'était 170 dans les forest plots, en sachant que souvent, les EPI s'inscrivent pour une réévaluation future, et que ce type de réévaluation à plus d'une EPI, c'est pour contribuer à une valorisation, soit par le maintien d'un SMR ou l'amélioration d'un SMR ou d'une ASMR. Là, nous sommes dans un cas où ELIQUIS a un SMR important et une ASMR V dans l'intégralité de son indication sans prendre en compte les patients atteints de cancer. Là, c'est une demande actuelle de réévaluation de place dans la stratégie, donc si nous demandons une EPI, est-ce que cela pourrait faire changer le SMR ou l'ASMR de ce médicament notamment ? Je parle sous le contrôle de Sophie, Alice et Claire.

Michel Clanet, Vice-Président.- La question en amont est de savoir si l'EPI nous permettrait de répondre. D'après ce que j'entends de Jean-Christophe et de Jean-Claude, je ne suis pas sûr que l'on puisse vraiment répondre à cette question.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Les estimations qui sont fournies n'étaient pas ajustées. Est-ce que le tirage au sort était stratifié sur l'âge ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a peut-être des facteurs de confusion qui pourraient expliquer autre chose. Je me suis demandée si les plus de 75 ans avaient le même type de cancer que les autres, par exemple.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Tu as raison, mais le problème, c'est que nous avons cela sur la table. Tu as vu que la taille d'effet est quand même relativement importante. Je crois que cela fait plus de 25% d'un côté et un bénéfice franc de l'autre, à moins de 40%, et les collègues dans le New England qui ont signé le papier disent qu'il y a des études nécessaires à faire sur cette question qui est résolue. Je pense aussi que l'industriel, en lui disant « écoutez, il faudra tout de même que vous fassiez une étude avec le groupe italien et à l'international », je ne sais pas comment s'en sortir, mais c'est quand même embêtant de mettre cela sous le tapis.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais je dis qu'ils ont peut-être déjà les moyens de donner des données supplémentaires sur cette interaction.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- La stratification était seulement sur la question de savoir si c'était une maladie thromboembolique veineuse symptomatique ou non, et si c'était un cancer actif ou un antécédent de cancer, en sachant que la grosse majorité des patients dans l'étude CARAVAGGIO avait un cancer actif. Nous avons essayé d'avoir les CSR et d'avoir plus de données, mais nous n'avons pas pu les obtenir auprès du laboratoire. Nous avons dû faire avec les publications et les appendices du New England.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous ne sommes pas en droit d'exiger des données supplémentaires ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- C'est une étude académique. Ne pouvons-nous pas les demander à l'auteur directement ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'était une étude académique financée par l'industriel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Les données doivent appartenir aux académiques.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Logiquement, cela appartient à la Fédération italienne des médecins internistes.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est quand même dommage de ne pas avoir les données sources de l'essai. Nous avons déjà vu des publications avec des discordances entre les données sources et les publications, y compris dans des journaux extrêmement prestigieux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Là, nos amis du laboratoire ont beau jeu de nous dire qu'ils ne peuvent pas nous les donner, puisqu'elles appartiennent à des académiques.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ils peuvent les acheter, en fait.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D'ailleurs, les données CARAVAGGIO et ALIAS VTE ne seront pas retranscrites sur le RCP. Ce n'est pas prévu.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je reviens sur l'étude post-inscription. Ce sont des études qui sont toujours un peu compliquées à faire. Jean-Christophe et Jean-Claude, pensez-vous qu'elles apporteront une réponse à cette question ? Si vous pensez que oui, quel type d'EPI faisons-nous ? Dans ce cas, nous le faisons. Sinon, je pense qu'il est peut-être inutile de faire perdre du temps sur des EPI.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- On n'y arrivera jamais. Vous avez vu l'étude RIETECAT. Je vous ai épargné les détails pour 8 facteurs associés aux récurrences thrombotiques, et probablement encore plus s'il y avait une variabilité folle. Ce sont des durées de traitement différentes. Le comparateur est différent. On n'y arrivera pas, je crois.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il n'y a donc pas d'EPI derrière. Il est rare que nous ayons à voter sur la stratégie thérapeutique et non pas sur le SMR et l'ASMR. Nous allons simplement répondre à la question de savoir si nous acceptons les modifications proposées par le laboratoire dans la stratégie thérapeutique ou pas. Jean-Claude et Jean-Christophe nous ont dit qu'ils les acceptaient. C'est « oui » ou « non ».

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je pense que le chef de projet pourrait les afficher.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Les revendications du laboratoire sont de placer ELIQUIS, l'apixaban, comme une option thérapeutique de première intention dans le traitement initial des TPE/EP et dans la prévention des récurrences, toujours dans cette sous-population des patients atteints d'un cancer actif. Cela va avoir un impact indirect également sur la population cible.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous êtes favorables l'un et l'autre. C'est cela ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Nous votons.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai une question. L'AMM y était-elle déjà ? Y avait-il déjà les patients cancéreux dans l'AMM ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Dans l'AMM, la commission avait voté antérieurement en mettant simplement des restrictions dans la stratégie, mais le SMR important et l'ASMR V étaient dans l'indication globale.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- L'AMM est large.

Michel Clanet, Vice-Président.- L'AMM est large et reste large.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- L'AMM est la partie entre guillemets, sans les patients atteints de cancer. C'est très large.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je ne sais pas si le collègue de l'AMM nous écoute ou si nous pouvons leur faire un petit commentaire. En fait, quand on parle de thrombose veineuse profonde, cela peut être les membres supérieurs, cela peut être intra-abdominal et cela peut être distal, ou des événements qui n'étaient pas des critères d'inclusion dans ces études. C'est-à-dire que si l'on suit l'AMM, en fait on peut prescrire l'apixaban très largement. Voilà, je glisse cela.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ce n'est pas choquant.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ce n'est pas choquant ? Les TVP distales, par exemple, on ne sait pas trop comment les traiter mais probablement pas par AOD. Je sais que maintenant c'est l'usage, mais probablement aussi parce que l'AMM est super large. Une TVP distale, c'est très faiblement associé à des événements emboliques. C'est une maladie à part. Dans les thromboses des membres supérieurs, parfois on prescrit des AOD, mais on ne sait pas ce qu'on fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, nous votons.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons fait une erreur tout à l'heure en vous indiquant les déports. Il n'y avait pas de déport sur ce dossier et les membres de la CT nous ont rejoints en cours de discussion. Pardonnez-nous.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants. Nous avons 22 voix favorables au fait d'accepter la stratégie thérapeutique qui vous a été présentée.