



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 septembre 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. XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) (CT-19817) – Examen – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- On passe avec XARELTO.

Madame Luzio, pour la HAS.- Madame Mallat aura à se déporter s'il vous plaît.

(Madame Mallat quitte la séance.)

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer aujourd'hui la demande d'inscription de XARELTO rivaroxaban 2,5 milligrammes en comprimés. Pour rappel, le rivaroxaban, c'est un anticoagulant oral d'action directe qui inhibe la formation de thrombine en inhibant le facteur Xa. Cette demande d'inscription porte sur la mise des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication suivante : prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique, symptomatique à haut risque d'événements ischémiques en co-administration avec de l'aspirine, l'acide acétique salicylique. Pour cette extension d'indication, le XARELTO a obtenu une AMM le 23 août 2018 selon une procédure centralisée.

Quelques éléments de contexte avant de vous présenter les résultats sur lesquels repose ce dossier. Ce faible dosage de rivaroxaban à 2,5 milligrammes n'est actuellement pas disponible en France. En effet, il s'agit là d'une deuxième demande d'inscription. Pour rappel, que dans son avis du 9 octobre 2019, la commission avait octroyé un SMR insuffisant dans les deux indications de l'AMM. La première indication est celle qui concerne le présent dossier, c'est celle que je vous ai mentionnée tout à l'heure. La commission avait conclu, sur cette indication, un SMR insuffisant sur la base des résultats de l'étude phase III COMPASS, puisqu'un bénéfice modeste avait été apporté par le rivaroxaban par rapport à l'aspirine seule chez ce type de patients. La commission avait conclu qu'il y avait une incertitude sur le fait que ce bénéfice modeste puisse contrebalancer l'augmentation du risque d'événements hémorragiques de même gravité. Il n'y avait pas de bénéfice également sur la mortalité.

L'AMM de XARELTO, à 2,5 milligrammes, comprend une deuxième indication qui est la prévention des événements athérothrombotiques à la suite d'un syndrome coronaire aigu. Pour cette indication, la commission avait également conclu un SMR insuffisant sur la base des résultats de l'étude phase III ATLAS, puisqu'aucune différence en termes de bénéfices cliniques nets n'avait été démontrée entre les deux groupes rivaroxaban + aspirine et aspirine seule. Il est à noter que pour cette deuxième indication, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée dans ce présent dossier. Les conclusions de la commission 2019 sont donc maintenues. Nous nous intéressons sur ce dossier, à la première indication.

Dans cette indication, les revendications du laboratoire sont les suivantes. Ils demandent une restriction du périmètre du remboursement à la population de l'étude VOYAGER-PAD, qui est l'étude sur laquelle repose ce dossier, soit les patients qui présentent une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques, patients qui ont récemment bénéficié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur,

qu'elle soit chirurgicale ou endovasculaire, et chez lesquels XARELTO est instauré dans les dix jours suivant cette revascularisation.

Dans ce périmètre restreint, le laboratoire revendique un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV par rapport à l'aspirine seule. Ils revendiquent également un intérêt de santé publique.

Ce dossier repose sur l'étude VOYAGER-PAD. Voici la méthodologie de cette étude. C'est une étude de phase III, de supériorité du rivaroxaban en association avec l'aspirine en comparaison à l'aspirine seule. C'est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupe parallèle. A noter que la randomisation était stratifiée sur le type de procédure de revascularisation, c'est-à-dire soit endovasculaire, soit chirurgicale, et sur le traitement ou non par clopidogrel.

6 564 patients ont été inclus. La posologie du rivaroxaban dans cette étude était de 2,5 milligrammes deux fois par jour, ce qui est cohérent avec l'AMM associé à de l'aspirine 100 milligrammes une fois par jour.

Au niveau des critères d'inclusion, les patients inclus étaient des patients adultes de plus de 50 ans. Le laboratoire parle de maladies artérielles périphériques, mais c'étaient uniquement des patients avec une artériopathie oblitérante des membres inférieures, une AOMI symptomatique documentée anatomiquement et fonctionnellement, la MAP la plus fréquente, certes, mais c'était uniquement des patients avec AOMI, qui avaient bénéficié d'une intervention de revascularisation endovasculaire ou chirurgicale dans les dix jours précédant l'inclusion.

Au niveau du critère de jugement principal, il s'agissait d'un critère composite qui évaluait l'incidence de survenue du premier événement vasculaire ischémique majeur. Les critères MACE 3 habituels : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et décès d'origine cardiovasculaire auxquels étaient ajoutés les ischémies aiguës des membres inférieurs, et l'amputation majeure d'étiologie vasculaire.

Au niveau des critères de jugement secondaire évaluer selon une procédure hiérarchisée, ils évaluaient l'incidence de survenue d'événements vasculaires ischémiques majeurs, là aussi, mais selon diverses combinaisons des composants du critère primaire. Ces deux critères étaient évalués par l'investigateur et confirmés en aveugle, je précise, par un comité d'arbitrage indépendant.

En termes de qualité de vie, les résultats ne sont pas présentés ici, puisqu'il s'agit de résultats de nature exploratoire.

En termes de tolérance, le critère principal de tolérance, c'était les hémorragies majeures, évaluées selon un score TIMI. De façon secondaire, ils ont également été évalués selon la classification BARC et la classification ISTH. Il y avait également bien sûr un suivi de la tolérance générale du produit. Le critère jugement principal qui était composite, les résultats de ce critère ont montré une réduction absolue de 2,3 % du risque de survenue des événements

vasculaires ischémiques majeurs dans le groupe rivaroxaban par rapport à l'aspirine seule, réduction relative de 15 %.

Néanmoins, quand on se penche un peu sur les composants du critère principal, on s'aperçoit que l'effet du rivaroxaban est principalement attribuable à la diminution des ischémies aiguës des membres inférieurs, puisqu'il n'y a aucun bénéfice démontré sur les décès cardiovasculaires et sur les événements cardiovasculaires majeurs tels que les infarctus du myocarde ou les AVC ischémiques. Je laisserai le professeur Daubert revenir sur ce critère.

Au niveau des critères de jugement secondaire hiérarchisés, ils sont listés ici dans l'ordre dans lequel la séquence hiérarchisée a été réalisée. Il s'agit de combinaison des composants du critère primaire. Les résultats ont montré une réduction statistiquement significative dans le groupe rivaroxaban plus aspirine, par rapport au groupe aspirine seule, pour les cinq premiers critères de jugement secondaire, mais il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur le sixième critère, qui était la mortalité toute cause. L'analyse s'en est donc arrêtée au sixième critère.

En termes de sécurité, comme je vous le disais tout à l'heure, le critère de jugement principal en termes de tolérance, c'était la survenue des hémorragies majeures après un suivi médian de 28 mois selon la classification TIMI. Selon cette classification, il n'y avait pas de différence entre le groupe rivaroxaban plus aspirine et aspirine seule sur la survenue de ces hémorragies majeures. Il en était de même si l'on utilisait la classification BARC. Par contre, avec la classification ISTH, on notait plus de saignements majeurs dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe placebo.

Je vais maintenant laisser la parole au Professeur Daubert que nous avons sollicité pour expertiser ce dossier et nous avons également sollicité le Professeur Sylvie Chevret pour quelques points méthodologiques sur lesquels elle pourra revenir si besoin. Je vous propose de projeter les diapositives de Monsieur Daubert.

Claude Daubert, membre de la CT.- Merci. Le chef de projet a déjà dit beaucoup de choses. Je reviendrai tout de même un peu sur des éléments de contexte. XARELTO 2,5 milligrammes, c'est du rivaroxaban faiblement dosé, puisque vous savez que les dosages habituels sont de 5 ou 10 milligrammes. Cette forme faiblement dosée est prévue pour être associée à l'aspirine dans un cadre assez large qui est celui de la prévention cardiovasculaire secondaire.

Si je peux revenir sur le plan de développement de XARELTO 2,5 milligrammes, il se fait en trois étapes. Le produit a d'abord été testé, comme on l'a vu dans le syndrome coronaire aigu, avec une réduction de risque absolu. Le critère d'efficacité primaire, c'était le MACE 3 traditionnel : une réduction du critère primaire de 1,6 % en moyenne, qui était à mettre en parallèle avec le risque accru d'accidents hémorragiques évalué par le score TIMI, le même que celui que l'on va voir aujourd'hui, et qui était de 1,5 %. Le bénéfice-risque apparaissait relativement modeste. Ce qui fait que bien que cette indication n'était pas sollicitée par le laboratoire, la commission de transparence a attribué un SMRI.

Deuxième étape, c'est l'étude COMPASS dans la maladie athérothrombotique stable, c'est-à-dire des patients qui avaient une maladie coronarienne documentée, ou une artériopathie

périphérique elle aussi documentée, mais stable, en dehors de tout épisode aigu, la réduction du risque absolu de MACE était de 1,3 %. Le risque hémorragique a été évalué cette fois-ci par un score ISTH et non TIMI. Il était de 1,2 %, donc on se retrouvait finalement avec le même différentiel, 1,3-1,2 %. Le rapport bénéfice-risque n'a pas paru suffisamment favorable à la commission de transparence pour lui accorder un SMR autre qu'insuffisant.

Je voulais aussi ajouter que dans la population COMPASS, avec maladie artérielle périphérique, puisqu'il y avait deux voies d'entrée dans COMPASS, la maladie coronarienne et la maladie artérielle périphérique, dans la population avec maladie artérielle périphérique qui avait fait l'objet d'une analyse secondaire publiée dans le *Lancet* en 2018, les résultats étaient un peu différents de l'analyse principale. Mais je le répète, c'est une analyse secondaire, c'est du *post-hoc*. La réduction de risques absolus était de 2 % dans cette population particulière, et le surrisque hémorragique évalué toujours par la classification ISTH était de 1 %. C'est donc un bénéfice-risque qui était suggéré plus favorable dans cette population particulière d'artériopathie que dans la population de coronariens.

Cette étude avait aussi analysé les événements vasculaires critiques des membres inférieurs, c'est-à-dire des épisodes d'ischémie aiguë et/ou les amputations étendues. Ce sont bien sûr des événements cliniques d'intérêt particuliers dans cette population. L'incidence d'événements est relativement faible dans l'ensemble de la population, mais elle était deux fois moins importante dans le bras rivaroxaban plus aspirine que dans le bras aspirine seule. Bien que ce ne soit pas clairement écrit dans le dossier il est probable que les résultats de cette analyse secondaire de COMPASS ont servi de base à la construction de l'étude VOYAGER-PAD dont on va parler aujourd'hui.

Avant d'entrer dans le détail des VOYAGER-PAD, je voudrais vous rappeler quelques données générales sur l'épidémiologie de la maladie artérielle périphérique, et plus précisément de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, ainsi que les recommandations actuelles de traitement antithrombotique en prévention secondaire dans cette population. L'AOMI définit sur des critères fonctionnels, à savoir un index de pression asystolique inférieure à 1, à une prévalence élevée qui augmente de façon exponentielle avec l'âge. C'est le cas de beaucoup de pathologies cardiovasculaires, la fibrillation atriale par exemple, pour atteindre des seuils très élevés, 20 % au-delà de 80 ans.

Parmi les patients qui sont dépistés sur la base des critères fonctionnels, environ le tiers est symptomatique avec une claudication intermittente qui est plus ou moins sévère. Les patients avec AOMI sont souvent des polyvasculaires, avec en particulier une maladie coronaire associée, ce qui contribue à expliquer aussi qu'ils soient à haut risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

Dans le registre REACH, qui est habituellement pris comme référence, le risque annuel est supérieur à 5 % par an, donc légèrement supérieur à celui qui était observé dans l'ensemble de la population. Surtout, il était multiplié par 1,5 en cas d'atteinte polyvasculaire. A cela s'ajoute le risque spécifique d'événements vasculaires critiques des membres inférieurs. Ce risque est particulièrement élevé chez les patients qui nécessitent dont l'état clinique nécessite une revascularisation.

La plaque suivante résume les recommandations internationales actuelles sur le traitement antithrombotique en prévention secondaire, chez les patients avec maladies artérielles périphériques. Dans les formes stables, une monothérapie antiplaquettaire par aspirine ou clopidogrel n'est recommandée que chez les patients symptomatiques. En cas de revascularisation instrumentale, par voie endovasculaire, une bithérapie antiplaquettaire par aspirine ou clopidogrel est recommandée pour une durée minimale d'un mois, suivie d'une monothérapie au long cours. En cas de revascularisation chirurgicale, les recommandations sont moins claires, mais une monothérapie antiplaquettaire continue est habituellement conseillée, sauf chez les patients qui ont reçu un pontage fémoro-poplité où pourrait exister une place pour, à l'époque, c'était les antivitamines K, puisque ces recommandations datent de 2018, mais la recommandation est de faible CRA. Sinon, les anti-coagulants oraux, quels qu'ils soient, n'ont pas de place dans les recommandations actuelles, sauf chez les patients qui ont une indication validée associée : fibrillation atriale, prothèses valvulaires, etc.

Le chef de projet vous a parfaitement expliqué le design de VOYAGER-PAD. J'insiste tout de même sur les deux principaux critères d'inclusion dans l'étude : une AOMI symptomatique documentée anatomiquement et fonctionnellement, et une intervention de revascularisation, endovasculaire ou chirurgicale, datant de moins de dix jours. Ces critères étaient à l'évidence destinés à identifier une population à haut risque d'événements vasculaires critiques.

Comme dans toutes les études sur les antithrombotiques, les investigateurs ont défini deux critères principaux : un critère d'efficacité, mais qui privilégie les événements vasculaires qui sont placés respectivement en position 1 et 2, et non pas 4 et 5, comme il a été dit tout à l'heure, d'un composite à cinq composantes, les trois autres composantes étant celles du MACE 3 que l'on connaît bien, et qui caractérisent le risque cardiovasculaire, non pas vasculaire, mais cardiovasculaire. Il y a aussi un critère de sécurité qui comme toujours dans ces études, est l'incidence d'hémorragie majeure, et qui, dans cette étude, était évalué selon la classification TIMI, qui est assez généralement utilisé dans ce type d'études.

Notons que les investigateurs ont eu une certaine honnêteté de mettre en critère secondaire de sécurité les incidences, dont d'autres classifications, la BARC et la classification un peu plus rigoureuse de ISTH, celle qui avait été utilisée dans COMPASS.

Je passe rapidement sur la population dont les caractéristiques de base sont conformes aux données épidémiologiques connues. Je note seulement que les patients étaient très symptomatiques, ce qui est logique puisqu'ils justifiaient une revascularisation. L'intervention a été par voie percutanée dans les deux tiers des cas, et chirurgicale dans le tiers restant. La prééminence des revascularisations instrumentales explique que plus de la moitié des patients avaient à l'inclusion non pas une monothérapie, mais une bithérapie antiplaquettaire, c'est-à-dire une association d'aspirine et de clopidogrel. Dans ce cas, le protocole prévoyait que la durée de la bithérapie ne devait pas excéder six mois.

Les résultats sur le critère composite d'efficacité ont été montrés. Il y a un bénéfice significatif pour le bras rivaroxaban plus aspirine, avec une réduction de risque relatif de 15 % et de risque absolu de 2,3 %. Mais il est vrai que lorsque l'on analyse les composants du composite, en rappelant qu'ils étaient analysés en délai de premier événement, quel que soit l'événement, on constate que le bénéfice est porté exclusivement par les événements vasculaires, en

particulier les épisodes d'ischémie aiguë de membre. Il n'existe pas de différence apparente sur les événements cardiovasculaires du MACE 3.

Je passe sur les critères secondaires hiérarchisés qui n'apparaissent pas sur cette diapositive. Ils étaient tous positifs jusqu'au sixième, la mortalité toute cause. Ces critères secondaires étaient des combinaisons différentes du critère principal prenant en compte la mortalité cardiovasculaire ou la mortalité coronarienne ou la mortalité toute cause. Cela revenait à peu près à la même chose que le critère principal. Le sixième critère dans la séquence hiérarchique était la mortalité, toute cause sans différence entre les deux bras, respectivement 11,1 et 10,9 %.

Enfin, j'ajouterai que les résultats d'analyse *post hoc* qui sont rapportés dans les bases, dans le document de départ, suggèrent que l'association XARELTO plus aspirine était plus efficace chez les patients ayant bénéficié d'une revascularisation chirurgicale, que chez ceux traités par voie endovasculaire, avec un bénéfice absolu respectivement de 1 % versus 1,8 %. Mais là encore, je le répète, ce sont des données purement exploratoires.

En ce qui concerne le critère principal de sécurité, il n'existe pas d'augmentation significative du risque d'hémorragie majeure dans le bras rivaroxaban, avec un excès d'événement qui est non significatif, de 0,78 %. On peut noter en particulier l'absence de surrisque d'hémorragie fatale et d'hémorragie intracrânienne, qui est bien sûr l'inquiétude principale dans ce type de traitement. L'analyse par la classification BARC va dans le même sens que la classification TIMI. En revanche, l'analyse de classification ISTH montre un surrisque significatif, avec une différence de 1,2 %. Ce surrisque est essentiellement lié à la prise en compte des hémorragies digestives sévères, ce qui n'était pas le cas dans le TIMI. On peut noter que ce surrisque de 1,2 % est identique, rappelez-vous ma diapo d'introduction, à celui qui avait été observé dans COMPASS, où la classification ISTH avait aussi été choisie pour évaluer le critère primaire de sécurité.

Ce tableau complète ce que je vous avais montré en introduction sur les premières étapes de développement de XARELTO 2,5 milligrammes. Dans les études précédentes, le bénéfice était modeste et contrebalancé par un surrisque quasi identique d'hémorragie majeure. Dans l'étude VOYAGER-PAD, le bénéfice clinique est quantitativement plus important, et le surrisque hémorragique plus faible, si on considère la classification TIMI, qui constitue la référence habituelle dans ce type d'étude. Le bénéfice-risque serait donc plus favorable dans cette population particulière d'artériopathie revascularisée, mais il faut insister sur le fait que le bénéfice clinique est porté par les événements vasculaires critiques, et qu'il n'existe pas de bénéfices apparents sur les événements cardiovasculaires majeurs, ce qui, il faut bien le dire, est tout de même assez décevant.

En conclusion, je proposerai personnellement un SMR modéré plutôt qu'important, du fait de l'absence de bénéfices démontrés sur les événements cardiovasculaires majeurs, bénéfices exclusifs sur bénéfices démontrés exclusivement sur les événements vasculaires critiques. Je proposais aussi une ASMR IV, car la stratégie antithrombotique incluant XARELTO apporte un progrès mineur, mais significatif par rapport à la stratégie qui était précédemment recommandée dans les *guidelines*.

Ceci dit, tout cela dépend de l'évaluation que l'on fait du risque d'hémorragie majeure, du score que l'on prend en considération. Si on prend le TIMI à ce moment-là, le bénéfice-risque est indiscutablement favorable. Si on prend l'ISTH, mais qui est un critère secondaire d'évaluation, à ce moment-là, bien sûr, le rapport est moins favorable.

Enfin, les conditions d'un ISP ne me semblent pas réunies. Il n'y a pas d'impact sur la mortalité. Il n'y a pas d'impact morbidité cardiovasculaire. Il n'y a pas d'impact positif non plus démontré sur le parcours de soins.

Voilà mes conclusions sur ce dossier un peu difficile, mais qui est néanmoins tout à fait intéressant à discuter.

Pierre Cochat, Président. - OK, très bien. Merci bien, Sylvie. Peut-être.

Sylvie Chevert, membre de la CT. - Je vais aller très vite. Les points de statistiques qu'on m'avait demandé de regarder, ce n'est pas la peine de revenir dessus. Juste pour votre gouverne, ils ont multiplié les tests, ils ont fait des tests unilatéraux, bilatéraux. Là encore, on en a pour son argent. Je ne comprends pas qu'on ne pénalise pas les gens qui font tout de même des analyses qui n'ont pas de sens. Bref.

La dernière chose dont vous n'avez pas parlé, c'est la possible interaction qui existe sur la mortalité cardiovasculaire en fonction du type justement de revascularisation, soit chirurgicale, soit endoscopique, puisqu'il y avait une interaction significative sur ce sous-groupe. En plus, ce sont des sous-groupes qui étaient des facteurs de stratification de la randomisation, cela donne une valeur un peu plus importante, je trouve au test d'interaction qui est significatif, et qui montre que les résultats sont en défaveur qu'il y a une mortalité cardiovasculaire qui est augmentée chez les gens qui ont eu un traitement endovasculaire par rapport à ceux qui ont eu un traitement chirurgical.

Effectivement, le problème posé par cette découverte, c'est : y a-t-il une explication physiopathologique ? J'interroge peut-être Jean-Claude, parce que j'ai l'impression que cela n'a pas l'air d'être évident à expliquer.

Claude Daubert, membre de la CT. - Je vais discuter de cela dans mon rapport écrit. Je ne l'ai pas repris dans la présentation aujourd'hui, et cela m'a effectivement troublé. Ceci dit, c'est présenté comme une analyse secondaire aussi.

Sylvie Chevert, membre de la CT. - Oui, mais à chaque fois....

Claude Daubert, membre de la CT. - Oui, je sais bien, mais on prend l'argument aussi dans l'autre sens.

Sylvie Chevert, membre de la CT. - Si on les fait, et qu'on trouve des résultats significatifs et qu'après on s'assoit dessus en disant que c'était secondaire, je me demande pourquoi même on les fait.

Claude Daubert, membre de la CT. - Je suis bien d'accord. Ceci dit, cela a peut-être un certain sens clinique, parce que vous avez vu que dans les recommandations, que ce soit les

recommandations européennes ou américaines, on discute toujours de la classe des anticoagulants oraux chez les patients qui ont eu une revascularisation chirurgicale et en particulier un pontage fémoro-poplité. Vous avez quelques notions de chirurgie, vous vouliez ce que représentent les pontages fémoro-poplité, surtout quand ils sont réalisés avec du matériel prothétique, avec du téflon. C'est un matériau qui est thrombogène. C'est vrai qu'il reste encore un certain consensus, mais qui ne peut pas être étayé par les preuves solides parmi les chirurgiens vasculaires, pour poursuivre un traitement anticoagulant, non pas un traitement antiagrégant plaquettaire, en prévention secondaire chez ces patients.

Cela peut être un certain sens, finalement, tout cela. J'ai fait part aussi tout à l'heure de l'analyse secondaire concernant le critère principal, en fonction du type de revascularisation. Là aussi c'est exploratoire, mais dans le groupe chirurgical, il y avait une réduction de risque absolu qui était en moyenne de 4 %, alors qu'elle était de 1,8 % dans le groupe endovasculaire. Tout cela a peut-être un sens clinique.

Sylvie Chevert, membre de la CT. - A partir du moment où vous avez discuté ce matin pendant relativement longtemps, il me semble, le choix de la population, ou une restriction éventuelle à une population asiatique, pas asiatique, caucasienne, que sais-je, sur la base d'analyses en sous-groupe, sans même pour cette fois, il n'y ait pas de test d'interaction du tout. Là, je me demandais si...

Claude Daubert, membre de la CT. - C'est juste une constatation que j'essaye de replacer dans un contexte clinique et dans un contexte de recommandations. Si cela apparaît toujours dans des recommandations relativement actualisées, pour les antivitamines K, c'est que cela a sans doute un certain sens clinique, mais ce n'est pas étayé par des preuves solides.

Pierre Cochat, Président. - OK. Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Merci. J'avais des questions pour lesquelles je souhaite avoir vos commentaires, en général d'ordre méthodologique, mais qui me paraissent pertinents. La première, souvenez-vous, dans les critères composites, on n'évalue pas l'intervalle de confiance habituellement parce qu'on *splitte* évidemment les événements. L'étude n'a pas la puissance nécessaire pour mettre en évidence une réduction statistiquement significative, mais on regarde plutôt l'estimation ponctuelle de chacun des événements. Ce qui m'embête terriblement, c'est que le décès, c'est 1,14. C'est-à-dire que sur l'estimation ponctuelle, vous avez +14 % de décès d'origine cardiovasculaire, versus entre -23 % à -12 % environ sur les événements non mortels. C'est un premier point d'analyse que je voulais livrer à votre sagacité.

Le deuxième, avant que vous ne discutiez de ce premier point, c'est celui de la *safety*. Je sais que l'usage sur les anticoagulants est de produire des *p-values* sur les hémorragies majeures. Or vous savez que c'est de la *safety*. Ce sont des critères qui ne sont pas contrôlés pour l'inflation du risque alpha, donc on prend ce que l'on veut. La *safety*, on est assez conservateur, donc on prend l'ISTH, on peut prendre le TIMI, on peut prendre ce qu'on veut. En tout cas, il y a un surrisque. C'est mon deuxième commentaire, il ne faut pas s'attacher au 0,07, on peut particulièrement aller vers 0,007 et je pense bien que le rivaroxaban fait plus saigner dans cette stratégie.

La troisième chose, c'est qu'on crée un métacomposite, c'est-à-dire qu'on refait un bénéfice clinique net sur un coin de table en faisant une sommation des différences de risques absolus entre l'ischémie et l'hémorragie, sans intervalle de confiance. Pour vous dire qu'on est dans le super méga exploratoire, là. Il faut vraiment s'accrocher pour essayer de prendre une décision. C'est l'éternel problème : on intensifie le traitement anticoagulant, on fait plus saigner. On s'attend habituellement à ce que ce soit la constatation. Il n'y a pas de critères intégratifs qui sont actuellement pris par les industriels, et cela nous pose après de grosses difficultés pour décider.

Merci de vos commentaires et analyses.

Claude Daubert, membre de la CT. - Personnellement, je n'ai pas de réponse particulière à ces commentaires de Jean-Christophe.

Pierre Cochat, Président. - Sylvie non plus ?

Sylvie Chevert, membre de la CT. - Je pense que Jean-Christophe a raison. Les précisions que l'on donne autour des estimations ont un sens, sinon on ne les donnerait pas. Là, on a bien vu dans cet essai qu'il y a un nombre d'inclus tellement grand que la signification statistique est forcément plus facile à obtenir que si on en avait 10 ou 100 fois moins. Ce qui m'interpelle, c'est toujours ce que vous appelez une différence pertinente sur ces risques. Parce que là, on est tout de même sur des valeurs de diminution en risque absolu ou relatif qui sont tout de même faibles. J'ai entendu que c'était pertinent cliniquement...

Claude Daubert, membre de la CT. - C'est pertinent cliniquement sur les événements vasculaires critiques. Cela ne l'est pas sur l'entière du critère primaire. Ceci dit, c'est mon point de vue.

Sylvie Chevert, membre de la CT. - Oui, mais du coup le critère primaire, c'est tout de même celui sur lequel on est.

Claude Daubert, membre de la CT. - Oui, tout à fait, mais Jean-Christophe s'occupe aussi beaucoup de pathologies vasculaires, épisodes d'ischémie aiguë, amputation majeure, ce n'est tout de même pas rien. Ce sont des événements qui étaient extrêmement fréquents dans cette population.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - C'est vrai que c'est un événement majeur pour le patient, après, on est parti dans la grande aventure. Pour autant, tu l'as vu, Jean-Claude, le décès, ça va dans l'autre sens. C'est 1,14. Quand on regarde décès, nominalement, je ne parle pas de l'intervalle de confiance, qui ne s'interprète pas dans un composite, c'est +14 %, donc ça fait plus saigner. Imaginez que l'on aille vers une évaluation favorable de la molécule, je ne sais pas comment sont libellés actuellement les choses, il faut dire cela sans enfoncer les portes ouvertes, mais ne faudrait-il pas tout de même limiter ce type de stratégie à des populations qui sont considérées à bas risque hémorragique ? Parce que l'on sait tout de même qu'il va y avoir un fardeau assez conséquent sur ce type de prise en charge.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Ce qui est habituel dans les critères composites, c'est que là, j'aimerais bien savoir si les décès sont survenus après amputation, par exemple. Parce que là, ce n'est pas le premier évènement qu'ils nous montrent, c'est tous les évènements. Si tu fais l'addition, tu as plus que le critère de jugement principal. Ce n'est pas la même chose, en plus, si les décès que l'on voit concernent les malades qui ont été amputés ou pas.

Claude Daubert, membre de la CT.- C'est très difficile de répondre à votre question. Je pense que dans le dossier actuel, on ne pourra pas éplucher la totalité du dossier, en particulier le NID. Je n'ai pas trouvé réponse à cette question.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- La recommandation sur les critères composites, c'est d'avoir les deux. C'est d'avoir à la fois la description des patients du critère comme premier évènement, la répartition pour que la somme fasse le critère de jugement principal : c'était quoi le premier évènement, et après avoir la totalité. Là, ils ne nous donnent que la totalité.

Claude Daubert, membre de la CT.- Le premier évènement, c'est très clairement l'ischémie aiguë. Cela représente 35 % de l'ensemble des évènements.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- C'est en particulier les décès que l'on voit, qui étaient ou non dans certains cas, les premiers évènements, ou sont-ils survenus après infarctus du myocarde ?

Claude Daubert, membre de la CT.- Je ne sais pas, je ne peux pas vous répondre.

Pierre Cochat, Président.- On n'a pas la séquence.

Claude Daubert, membre de la CT.- On n'a pas la séquence, on a la totalité des évènements, bien sûr, l'incidence de chacun des évènements. Je peux vous dire que, par exemple, dans le groupe rivaroxaban plus l'aspirine, le premier évènement était les ischémies aiguës devant les décès cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde, les AVC qui étaient peu nombreux à 2 % en premier évènement, et les amputations, j'ai oublié de les citer, qui étaient à 3,1 %, en premier évènement. Je n'ai pas le schéma des évènements les uns avec les autres.

Pierre Cochat, Président.- Je vous propose d'avancer. Albert.

Albert Trinin Duc, membre de la CT.- Rapidement, c'est pour rebondir un peu sur ce que disait Jean-Christophe Lega tout à l'heure, par rapport à la sécurité. En fait, Jean-Claude Daubert nous a précisé un peu quelle était l'histoire et l'évolution pour que le laboratoire arrive là, et notamment sur le critère de sécurité. Je crois qu'il y a eu une petite erreur, Jean-Claude, sur la dernière diapositive où tu nous avais dit que dans le cadre de COMPASS était ISTH et pas TIMI.

La différence est importante parce que qu'est-ce qui différencie TIMI de ISTH ? C'est qu'il y a moins d'évènements, parce que le critère, c'est 5 points d'hémoglobine en termes de perte, alors que pour ISTH, ce n'est plus que 2 points. Effectivement, quand on évalue un médicament qui potentiellement fait saigner, plus les mailles du filet vont être larges, j'imagine, c'est peut-être un peu rapide comme conclusion, moins vous allez montrer d'évènements.

Ils avaient choisi dans le cadre de COMPASS, ISTH. Ils se sont rendu compte que la différence entre les deux n'était pas très importante. Ils se sont dit : on va changer les mailles du filet comme cela, on va montrer une différence plus importante, et cela favorisera le médicament. Donc comme Jean-Claude, je suis très perplexe quant au « bénéfice net clinique », parce que la différence est presque aussi importante que cela.

Deuxièmement, Jean-Claude, si je comprends bien, comme le traitement a été donné pendant un temps, je ne me rappelle plus combien, on peut imaginer que les recommandations vont dire maintenant la double anti-agrégation qui est antiagrégant plaquettaire plus anticoagulant pour ces patients, c'est à vie. Et quand on voit le risque...

Claude Daubert, membre de la CT.- Pour le moment, on n'a pas de recommandations actualisées. Les dernières datent de 2018. Les recommandations américaines sont de l'année dernière, 2021, mais elles étaient superposables aux recommandations européennes de 2018. Que va-t-il en advenir maintenant dans de nouvelles recommandations d'ici quelques années ? Oui, il est possible effectivement que l'association rivaroxaban plus aspirine apparait comme le choix préférentiel chez les patients revascularisés.

Il y a un point qui me semble aussi assez important, c'est que dans l'indication qui est demandée par le laboratoire, on parle de maladie artérielle périphérique au sens large du terme. Je pense que si on prend ce produit, il serait logique de limiter l'indication, comme je l'ai marqué sur cette diapo de conclusion, à la population des patients avec AOMI sévère, avec revascularisation endovasculaire ou chirurgicale récente. Cela permettrait de répondre réellement à ce qu'a montré, ou ce que l'on pense qu'a montré l'étude VOYAGER-PAD.

Pierre Cochat, Président.- OK. Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Toujours dans la balance bénéfice-risque, j'ai deux ou trois questions. La première, j'ai pu comprendre qu'il y avait dans le groupe contrôle des patients et peut-être une majorité, les deux tiers, si j'ai bien compris, initialement une double anti-agrégation qui a été baissée à une simple anti-agrégation. Cela les met peut-être à un surrisque. C'est la première question.

La deuxième question, toujours dans la balance bénéfice-risque, le risque d'ischémie post-gestes est-il stable dans le temps, où il y a une période critique de semaines ou mois, sachant que par contre, l'anticoagulation à un risque cumulatif dans le temps ? Y a-t-il un créneau favorable ?

Troisièmement, je pense qu'il manque ici qu'on ait les NNT et les NNH, le nombre de patients qu'il faut traiter pour avoir un effet bénéfique versus le nombre de patients qu'on traite qui ont un événement hémorragique.

Claude Daubert, membre de la CT.- Pour répondre à la première partie de ta question, ce n'était pas deux tiers - un tiers, c'était 51 % sous double anti-agrégation plaquettaire et 49 % sous monothérapie. Les patients qui avaient une double anti-agrégation plaquettaire étaient bien sûr pour l'essentiel ceux qui avaient eu un geste de revascularisation endovasculaire avec

stenting. Ils suivaient les recommandations des sociétés savantes internationales, et c'était tout à fait cohérent.

Ce qui est un peu étonnant, c'est qu'une analyse, là encore, secondaire a été faite dans le rapport de départ entre les populations qui avait une double anti-agrégation plaquettaire au moment de l'inclusion, et ceux qui avaient une monothérapie. Curieusement, l'efficacité semblerait plus importante chez les patients qui avaient une double anti-agrégation plaquettaire que chez les patients qui avaient une mono-agrégation anti-plaquettaire, ce qui est un peu difficile à comprendre. Cela montre toutes les limites de ces analyses secondaires, de ces analyses *post hoc*.

Deuxième question, c'était ?

Serge Kouzan, membre de la CT. - C'était le risque dans le temps. Le risque ischémique est-il plutôt majeur à un créneau, alors que le risque hémorragique est régulièrement augmenté ?

Claude Daubert, membre de la CT. - Le risque ischémique d'après ce que l'on sait a surtout été observé pendant les premiers mois de l'étude, ce qui est assez logique. Le risque hémorragique, lui, est un risque continu.

Serge Kouzan, membre de la CT. - Donc il y a un intérêt éventuellement aussi à limiter dans le temps la prescription ?

Claude Daubert, membre de la CT. - Oui, mais on n'a pas les arguments pour le dire, pour l'affirmer. Là encore, c'est de l'interprétation.

Serge Kouzan, membre de la CT. - Le dernier point, c'est NNT – NNH, je ne sais pas si on a des chiffres ?

Un chef de projet pour la HAS. - Oui, ils nous ont fourni des chiffres, ils nous ont fourni les tableaux qui ont été demandés par un chef de projet récemment. J'étais en train de chercher les chiffres quand vous avez posé la question. J'étais sur le rapport qui fait 1 000 pages. C'était la table normalement qui synthétisait le critère principal.

Claude Daubert, membre de la CT. - 84 pour le critère principal.

Pierre Cochat, Président. - Il y a une dernière question de Jean-Christophe Mercier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Oui, j'ai été un peu étonné par ce qu'a dit Sylvie Chevret qui disait qu'avec les essais avec un grand nombre de patients, on pouvait tout démontrer avec une différence. J'ai été regardé la publication du *New England*. Lorsque vous dites qu'il y a de faibles différences dans les pourcentages, par exemple *included ischemia*, 13,2 -16,1 %, cela fait tout de même une différence quasiment de 100 patients en faveur ou en défaveur du placebo.

C'est vrai que quelque part, l'augmentation du nombre de patients permet d'avoir un effet loupe sur un petit effet, mais tout de même en termes de nombre absolu, il y a de sacrées

différences pour les 100 patients qui n'ont pas eu d'*included ischemia* ou d'amputation majeure. Cela fait tout de même une sacrée différence.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Si tu as inclus 6 500 malades, 100 sur 6 560, ce n'est pas la même chose que si tu en as inclus que 200, et que tu vois quelque chose sur 100. Je me suis peut-être mal fait comprendre, mais c'est le principe des événements. On les voit sur de gros échantillons. EN absolu, oui, mais en absolu, je trouve qu'il faut faire attention de raisonner en absolu, alors qu'on a trouvé ces différences en incluant 6 700 patients...

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous sommes d'accord, mais réciproquement, ce genre de traitement, s'il était approuvé, va toucher un grand nombre de patients. Par conséquent l'intérêt de santé publique, si je peux m'exprimer ainsi, je n'ai que cela à la bouche depuis ce matin, est tout de même assez considérable. Parce que le nombre de patients qui risquent, en termes de nombre absolu, de bénéficier d'une stratégie thérapeutique peut être tout à fait important.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Jean-Christophe, tu mets en balance bien évidemment, mais c'est aussi un grand nombre de centaines de patients qui vont saigner dans leur tête.

Claude Daubert, membre de la CT.- Je rappelle que le delta pour les hémorragies majeures, quelle que soit la classification que l'on prend en compte, c'est au maximum 1 %. Ce n'est tout de même pas du même niveau que les ischémies aiguës.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est un rapport de 1 à 4. Il y a 84 versus 251.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Serge, avec le TIMI, je pense que si l'on faisait le NNH avec l'ISTH, le rapport ne serait pas du tout le même. On se retrouverait un peu dans la situation de COMPASS, de l'étude précédente.

Claude Daubert, membre de la CT.- Oui et non, parce que si vous prenez le surrisque évalué par le TIMI, on a un surrisque de 0,65 % dans cette étude évaluée par l'ISTH, on est à 1,22 %. C'est statistiquement significatif, mais la différence, vous en conviendrez, n'est pas considérable quantitativement ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je parlais du NNH pour le comparer au NNT.

Pierre Cochat, Président.- On marche un peu sur les œufs, on est à la limite de l'acceptabilité. Je me pose même la question de voter sur un SMR suffisant, insuffisant. On n'avait pas eu cette discussion au bureau, je m'excuse vis-à-vis des membres du bureau, mais suite à la discussion, je me pose tout de même la question. Parmi vous, y en a-t-il qui souhaitent qu'on vote suffisant ou insuffisant ? Ou passons-nous d'emblée sur un vote de SMR ASMR ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Ne t'excuse pas, cela fait tout de même un quart d'heure qu'on tourne autour du pot.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est pour cela. On vote suffisant, insuffisant après, on verra. Initialement le bureau était parti sur du modéré V.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Cela avait été tout de même un peu évoqué en bureau, Pierre, le insuffisant.

Pierre Cochat, Président.- Je ne m'en souviens pas. OK.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'était Etienne.

Pierre Cochat, Président.- OK, tant mieux. On vote suffisant, insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Suffisant : 13 voix

Insuffisant : 8 voix

Pierre Cochat, Président.- Il faut que l'on vote maintenant dans le périmètre d'un SMR suffisant. On refait un tour : SMR ASMR.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Pierre, on ne peut pas réduire l'indication pour les patients les plus à risque, compte tenu de cela, compte tenu du risque non négligeable de saignement. Jean-Claude l'avait-il dit tout à l'heure : probablement pour les plus graves et pas pour la population, même si elle était réduite aussi large que celle qui est proposée.

Pierre Cochat, Président.- Tu as raison. On pourrait formuler cela comme : « les patients jugés à haut risque de saignement ».

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- « Post-chirurgical », cela décline-t-il un périmètre ?

Pierre Cochat, Président.- Trop spécifique, je ne sais pas. Jean-Claude, qu'en penses-tu ?

Claude Daubert, membre de la CT.- C'est trop spécifique, il faut préciser certainement : « patients avec artériopathie des membres inférieurs sévères » et non pas « maladie artérielle périphérique », comme c'est dans le libellé actuel. Cela me semble très difficile. On a essayé, dans l'histoire du cardiovasculaire, de définir des populations à haut risque. C'est extrêmement difficile. Autant on sait assez bien prédire le risque ischémique aujourd'hui, autant la prédiction du risque hémorragique reste extrêmement difficile.

Pierre Cochat, Président.- Ne peut-on pas simplement parler de « patients à haut risque » ? Simplement, mentionner « les patients à haut risque, voire très haut risque ».

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Vous n'avez pas dit tout à l'heure que les patients chirurgicaux étaient plus à risque ?

Claude Daubert, membre de la CT.- Non, qui tireraient un bénéfice plus important.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Voilà, donc la balance bénéfice-risque peut être plus importante chez les chirurgicaux, ceux qui ont été opérés, non ?

Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, mais je crois qu'il est difficile de limiter cette population à partir de la même que l'étude.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Il y a une interaction significative. C'est stratifié sur ce type.

Claude Daubert, membre de la CT.- Je suis bien d'accord, mais là encore, c'est une analyse secondaire. Je l'ai citée tout à l'heure, donc je pense qu'elle est intéressante à connaître, sinon je ne l'aurais pas citée. Mais cela reste une analyse secondaire, et je pense que la doctrine de la commission est...

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Quand on réduisait les populations cibles, on utilisait souvent des informations secondaires.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si on fait le parallèle avec l'embolie pulmonaire, le risque augmente au fil du temps. Est-ce justifié de traiter trois ans quelqu'un qui a eu un geste sur une artérite au temps T ?

Claude Daubert, membre de la CT.- Sans doute pas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis d'accord que l'on n'a pas les datas, mais c'est comme cela que l'on pourrait limiter une partie du surrisque.

Claude Daubert, membre de la CT.- Sans doute pas, mais c'est extrêmement difficile à définir.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, Serge, mais on dérive pas mal.

Claude Daubert, membre de la CT.- On peut mettre éventuellement, comme pour le FLUCORTAC ce matin « pendant la période la plus courte possible ».

Pierre Cochat, Président.- Oui, « chez les patients les plus à risque et pendant la période la plus courte possible ». Ce sont deux notions qu'on peut introduire.

Un chef de projet pour la HAS.- Avec AOMI ?

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- C'est défini comment la période la plus courte possible ?

Michel Clanet, Vice-Président.- et les « à plus haut risque » ?

Pierre Cochat, Président.- C'est pareil, je suis d'accord qu'il n'y a pas de définition précise. C'est pour que le prescripteur fasse très attention à ce qu'il fait.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Est-on obligé de parler de période, de durée de prescription ? Parce que ce sont des patients, s'ils sont opérés ou s'ils ont des gestes endovasculaires qui de toute façon, récidiveront. D'ailleurs l'étude le montre. Est-on obligé de définir une période ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Elisabeth, c'est un rapport avec les recommandations actuelles. Elles sont toutes limitées dans le temps, même chez les patients les plus sévères.

Claude Daubert, membre de la CT.- Non, elles ne sont pas limitées dans le temps. Au-delà d'un an, on ne sait plus. C'est juste pour les doubles anti-agrégations plaquettaires qu'il y a une limite de temps précise. En revanche, pour les monothérapies anti-plaquettaires, ou les anti-coagulants oraux, c'est un an au plus.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- La prescription sera réservée aux spécialistes, je présume. Parce que si elle est accessible...

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Elle sera initiée par des spécialistes, mais difficilement, c'est qu'elle sera renouvelée par les médecins traitants.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Justement, il n'y aura pas d'obligation de revenir tous les ans, comme pour certains médicaments. Parce que le risque, c'est que ce soit initié par un spécialiste après, que la personne se perde un peu, que l'ordonnance, soit renouvelée automatiquement par le médecin généraliste.

Claude Daubert, membre de la CT.- C'est le cas pour tous les traitements antithrombotiques continus, je crois.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Mais comme celui-ci a un risque particulier tout de même.

Claude Daubert, membre de la CT.- Non, il n'y a pas de risque particulier. Je ne pense pas que l'on puisse dire qu'il comporte un risque particulier. C'est une prescription relativement standard. Est-elle utile et *safe* pendant une période limitée, ça, je ne le sais pas.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Le problème, c'est que ces patients *a priori*, il n'y a pas de raison que l'on arrête le traitement. La réévaluation du bénéfice-risque dans le temps ne sera jamais faite par le médecin traitant. On n'osera jamais reconsidérer le traitement.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Tout à fait, oui.

Pierre Cochat, Président.- Mais ne peut-on pas, pour aller dans ce sens, mettre qu'au moins une fois par an, les patients doivent être revus par le médecin référent vasculaire ?

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Et dans l'étude, la récurrence, quand elle survenait, les échecs survenaient au bout de combien de temps dans ce groupe de patients opérés ?

Claude Daubert, membre de la CT.- Les événements ?

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Oui, les événements, les échecs, bien sûr.

Claude Daubert, membre de la CT.- Non. Les événements, c'est ce que je disais tout à l'heure. La différence n'est significative que pour les événements vasculaires critiques, et les événements, qui sont survenus en majorité précocement.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Cela nous aide déjà pour limiter dans le temps.

Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, mais il faudra avoir des données précises qu'on n'a pas, qui ne sont pas dans le dossier.

Pierre Cochat, Président.- Dans la rédaction finale, peut-on mettre les trois points ? C'est-à-dire : les malades les plus à risque, d'une part, la durée, la durée la moins longue possible d'autre part, et un renouvellement de prescription par le spécialiste.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, ce sont vos recommandations effectivement. On peut le préciser. Pour le moment, rien n'est précisé sur le cadre de prescription. Après il faudra bien préciser, juste pour être clair avec vous, on parle des patients AOMI sévères. C'est ce qu'avait proposé Monsieur Daubert dans cette diapositive, et on rajoute les « plus à haut risque avec une période minimale, la plus courte possible ». Mais c'est à formuler et voir comment on peut le formuler.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Il vaut mieux dire qu'il faut réévaluer que fixer la période, parce que « la période la plus courte possible », ça ne veut rien dire.

Pierre Cochat, Président.- Il faut mettre les deux. Il faut réévaluer pour fixer la période. C'est pour cela qu'il faut qu'il soit revu par le spécialiste initialement.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui, c'est important.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Est-ce à 6 mois ou à 12 mois ? C'est l'idée, parce que peut-être que 12 mois, c'est vraiment trop long.

Pierre Cochat, Président.- C'est peut-être mieux.

Claude Daubert, membre de la CT.- Ce sont des patients qui sont tout de même suivis.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais pas forcément par le spécialiste qui a prescrit le traitement initial.

Claude Daubert, membre de la CT.- Ce sont les prescriptions hospitalières.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais justement, ils ne sont pas forcément suivis tous les six mois à l'hôpital, si ?

Claude Daubert, membre de la CT.- Tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- On essaye de mettre cela, et on vote sur SMR et ASMR.

Un chef de projet pour la HAS.- Si je peux juste me permettre une remarque, pour que vous l'ayez en tête pour l'ASMR, c'est que dans la stratégie, il y a aussi le clopidogrel. Il faudra voir si vous voulez voter versus aspirine ou dans la strate, auquel cas on a zéro donnée versus clopidogrel qui est aussi une alternative chez ces patients en théorie, après les recommandations.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Claude, je ne sais pas ce que tu en penses, mais cela me paraît peut-être mieux dans la strate, non ?

Claude Daubert, membre de la CT.- Les *guidelines* disent que chez le patient symptomatique stable, il faut prescrire une monothérapie au long cours et laissent le choix entre l'aspirine et le clopidogrel. L'aspirine, c'est l'historique, il n'y a pas eu d'essai de grande ampleur qui ait montré une supériorité de l'aspirine par rapport à rien du tout. Le clopidogrel, il y a eu l'essai CAPRIE, il y a 20 ans maintenant, qui a montré une tendance, parce que c'était vraiment des différences minimales, en faveur du clopidogrel par rapport à l'aspirine. C'est pour cela que les recommandations disent : s'il faut prescrire quelque chose, ce serait plutôt clopidogrel qu'aspirine.

Dans la pratique, quand on regarde les habitudes dans les différents pays européens et dans les différents pays occidentaux, c'est essentiellement l'aspirine qui reste. C'est le cas pour les autres localisations de maladies coronariennes stables. Les coronariens âgés sont sous aspirine aussi.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais cela ne répond pas complètement à la question. Je pense qu'il faut le faire dans la stratégie. Même si c'est habituellement l'aspirine, cela peut aussi être le clopidogrel.

Claude Daubert, membre de la CT.- Cela n'a pas été testé dans cette étude, mais cela peut être oui, tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- Donc on vote dans la strate, vous êtes d'accord ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Il y a un point intéressant que Jean-Claude n'a pas rappelé tout à l'heure, c'est qu'il y a tout de même un tiers des patients qui n'ont pas pris le traitement jusqu'au bout de l'étude. Le sevrage risque de se faire de manière naturelle vu le nombre de comprimés.

Pierre Cochat, Président.- C'est sûr.

Claude Daubert, membre de la CT.- 30 % d'arrêt de traitement dans les deux bras.

Pierre Cochat, Président.- C'est dissuasif. On y va avec un ASMR dans la strate.

Un chef de projet pour la HAS.- Sur l'indication, c'est une sous-indication AOMI sévère. Il y a la notion de revascularisation endovasculaire ou chirurgicale récente, et on rajoutera des éléments sur une durée de prescription moindre, c'est ça ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Et la notion de « très haut risque de récurrence ».

Un chef de projet pour la HAS.- Excusez-moi, Pierre. Je peux poser une petite question ? C'est plus d'ordre méthodologique. Vu que les résultats que l'on a, c'est sur une durée fixe, c'est-à-dire une durée médiane de 28 mois, donc le fait de dire « la durée la plus courte », c'est plus une question méthodologique, comment on quantifie le bénéfice du traitement à plus court terme ? Vous voyez ce que je veux dire, si ça se trouve c'est une fausse question, mais je m'interroge.

Pierre Cochat, Président.- Mais ce n'est pas le bénéfice, ce sont les risques. Je dis cela, c'est par rapport aux risques.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Je voulais préciser que clopidogrel n'est plus remboursé. Si vous pouvez me confirmer.

Un chef de projet pour la HAS.- Il est générique normalement, le PLAVIX.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Le générique n'est le plus remboursé.

Un chef de projet pour la HAS.- J'avais une dernière question, désolé. Le laboratoire précisait : « ces patients, AOMI (...), chez lesquels XARELTO est instauré dans les dix jours suivant la revascularisation ». Faut-il garder cette notion de dix jours suivant la revascularisation, Monsieur Daubert ?

Claude Daubert, membre de la CT.- Cela me semble assez logique parce que c'est le protocole de l'étude. Ensuite, les patients revascularisés restent ce temps-là à l'hôpital, et c'est l'occasion de mettre en route ce traitement sous surveillance.

Un chef de projet pour la HAS.- D'accord, donc on peut garder cette mention.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Je viens de vérifier, le PLAVIX n'est plus remboursé.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je confirme, j'ai vérifié aussi.

Un chef de projet pour la HAS.- On va voter dans l'indication qu'on a détaillée là : ISP, SMR, ASMR et SMRI en miroir.

Pierre Cochat, Président.- Il y a une demande d'ISP ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pas d'ISP : 21 voix.

SMR faible : 16 voix.

SMR modéré : 5 voix.

ASMR V : 21 voix

Insuffisance miroir à : 20 voix.

Pour : 1 voix.

Pierre Cochat, Président.- OK. Très bien. Merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

CRA7
included ischemia14, 15

NID12
 TIMS8

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