



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 septembre 2020

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. FLECAINE – Audition - Réévaluation SMR et ASMR

(Les représentants du laboratoire rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour, tous les représentants de Mylan sont-ils là ?

M^{me} WILLEMS (Mylan).- Bonjour. Je suis Claire Willems, directrice médicale. Je représente Mylan. Je suis accompagnée de deux experts.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Trois personnes. Merci de votre participation et désolé pour le petit retard imposé. Dans un premier temps, nous allons présenter brièvement le dossier par notre chef de projet, [REDACTED], et [REDACTED]. Puis nous vous laisserons 15 minutes précises pour présenter vos slides et 15 minutes de discussion avec la commission.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour. Vous recevez le laboratoire Mylan sur flécaïne dans le cadre de la réévaluation du SMR des antiarythmiques oraux des classes un et trois dans les indications de l'AMM.

La réévaluation fait suite à la saisine de la Commission de la Transparence et saisine du ministère de la Santé au vu de récentes données de tolérance, notamment un signal de surmortalité issu d'une nouvelle méta-analyse Cochrane. Trois classes de médicaments antiarythmiques étaient concernées par la réévaluation, la classe IA, la classe IC dont fait partie flécaïne et la classe III.

Les spécialités flécaïne sont à ce jour indiquées dans la prévention des récurrences et des tachycardies supraventriculaires documentées en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche, dans le traitement et la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateur implantable.

Dans son avis de réévaluation du 22 juillet, la Commission avait considéré que le SMR des spécialités flécaïne était désormais modéré dans la prévention des récurrences des troubles du rythme supraventriculaire, dans la prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire et dans les chocs cardiaques électriques, mais uniquement chez les patients atteints de tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique. Elle a considéré que le SMR était insuffisant dans les autres situations, dont le traitement des troubles du rythme ventriculaire.

Dans son avis, la Commission avait demandé une étude post-inscription avec la flécaïne compte tenu de préoccupations sur le mésusage et les risques associés à une utilisation en pratique courante des antiarythmiques de classe 1C dans les populations non recommandées par l'AMM, les patients insuffisants cardiaques ou avec cardiopathie ischémique, et compte tenu des incertitudes sur un potentiel risque de surmortalité dans les indications de l'AMM.

Voilà pour le contexte du dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Très bien. Nous vous laissons la parole. Vous avez un diaporama à partager. Il est mieux que vous le partagez, si possible, comme cela, vous pourrez utiliser votre flèche ou nous pouvons le projeter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le temps de rechercher le diaporama, je précise que la Commission siège sans lien d'intérêt et qu'il serait appréciable de se conformer au règlement de la Commission, puisque vos slides ont été reçus tardivement, ce qui nous met en difficulté pour prendre connaissance de vos revendications. Pour une prochaine fois.

M^{me} WILLEMS (Mylan).- Vous avez mes slides ?

(Réponse positive)

Je passe l'introduction. Je suis accompagnée du professeur Antoine Leenhardt, cardiologue rythmologue à l'hôpital Bichat, et du professeur Christian Fuchs Brentano, pharmacologue, cardiologue à l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Je suis moi-même Claire Willems.

Nous avons signalé ici leurs liens d'intérêt. Je ne reviens pas sur le projet d'avis qui a été émis le 22 juillet. En effet, il a néanmoins dégradé le SMR d'important à modéré, voire insuffisant dans les trois indications de la flécaïne, recommandé que la primoprescription soit réservée aux cardiologues et comme vous l'avez rappelé, demandé la génération de données avec la mise en place d'une étude d'utilisation en vraie vie.

Avec les deux experts ici présents, nous allons évoquer le traitement du trouble du rythme ventriculaire, mais nous allons avant tout nous attarder à notre principale indication, la prévention des récurrences de la fibrillation atriale pour challenger le Service Médical Rendu qui est passé d'important à modéré.

Je vais laisser M. Leenhardt commencer la présentation.

M. le P^r LEENHARDT pour Mylan.- Je rappelle les principes du traitement antiarythmique dans la fibrillation atriale. Le but est de réduire les symptômes liés à la fibrillation atriale. L'efficacité du traitement antiarythmique en termes de maintien du rythme sinusal est modeste pour tous les antiarythmiques. Un traitement efficace peut être jugé sur la réduction de la fréquence des épisodes de fibrillation atriale plutôt que sur l'élimination totale.

Si cela échoue, on peut passer à un autre traitement antiarythmique. On rappelle que les effets pro-arythmiques et des antiarythmiques, ainsi que les effets secondaires extracardiaques des antiarythmiques sont fréquents. Quand on prescrit un antiarythmique, c'est la vie quotidienne, on s'occupe d'abord de sécurité avant de parler d'efficacité. C'est ce qui va dicter le choix du prescripteur.

Cette diapositive est un rappel de 2016 sur le management des fibrillations atriales. Ce tableau rappelle comment on choisit un traitement pour le maintien à long terme du rythme sinusal, de sorte que l'on améliore les symptômes liés à la fibrillation atriale.

Je vous demande de vous concentrer sur la partie gauche du tableau, chez les patients qui n'ont pas ou peu de cardiopathie. Ce sont les indications de l'AMM du flécaïne.

Dans la partie gauche de la diapo, on laisse le choix aux patients entre deux possibilités. Soit un traitement antiarythmiques et là, sont listés quatre antiarythmiques : la dronédarone, le flécaïnide, la propafénone et le sotalol, qui avaient tous les quatre une indication de niveau IA pour le maintien à long terme du rythme sinusal chez les patients.

L'alternative, c'est l'ablation de la fibrillation atriale avec un niveau IIA, donc inférieur. C'est dire que quand vous êtes face à un patient comme cela, le premier choix c'est le traitement antiarythmique, et en cas d'échec ou d'intolérance du traitement antiarythmique, nous pouvons proposer une ablation de la fibrillation atriale.

Nous passons avec Christian Funck-Brentano à l'analyse de la synthèse de la méta-analyse de Valembois.

M. le Pr FUNCK-BRENTANO, pour Mylan. - J'ai repris des extraits du rapport d'évaluation des antiarythmiques de la HAS dans son rapport de juillet. Dans l'indication prévention des récurrences de fibrillation atriale, j'ai extrait à partir du rapport des éléments de texte. Nous avons le sentiment que le poids des décisions repose essentiellement sur la méta-analyse de Valembois.

Les conclusions étaient que sur la mortalité, j'ai surligné en jaune, pour la mortalité, les données étaient limitées pour le flécaïnide, le disopyramide et la propafénone et aucune conclusion n'est possible pour ces produits.

Pour les interruptions de traitement en raison d'événements indésirables, elles sont pointées comme étant associées à une augmentation significative du risque d'interruption pour propafénone, métoprolol, de manière surprenante, l'amiodarone, la dronédarone et le sotalol et aucune différence n'a été observée avec les autres médicaments anti-arythmiques par rapport au groupe contrôle.

La principale critique repose sur les effets pro-arythmique connus et qu'il n'est pas question de nier. Ils ont été pointés pour le flécaïnide, le métoprolol, le dofetilide, le sotalol, de manière significative.

Dans la méta-analyse de Valembois, j'ai repris l'analyse principale des effets pro-arythmiques du flécaïnide, reposant sur quatre essais cliniques randomisés, assez anciens pour la plupart, pointés ici, dans lesquels nous avons dans le groupe flécaïnide comparé à un groupe placebo ou pas de traitement, 3, 5 et 5 cas de pro-arythmie faisant que l'effet statistique global de la méta-analyse aboutit à un signal significatif en termes statistiques.

J'ai repris chacune de ces études, les trois entourées de rouge. Elles montrent un signal d'excès d'effet pro-arythmique du flécaïnide. Il n'est pas question de nier ces effets.

Le groupe A, c'est flécaïnide, le groupe C, c'est le placebo, avec 20 et 26 patients par groupe. Nous avons deux tachycardies dans le groupe flécaïnide contre quatre dans le groupe placebo. Il y a deux tachycardies. C'est toujours la question de savoir si dans les effets pro-arithmiques on associe bradycardie et tachycardie. Nous avons quatre et quatre et non pas trois et zéro. Je ne comprends pas comment Valembos a pu compiler ces chiffres. J'ai lu dans le détail la publication et je n'ai pas trouvé où ils ont mis ces chiffres.

Dans l'étude de Kirchhof de 2012, j'ai représenté les données d'efficacité. Il y a une efficacité significative du flécaïnide. Là encore, ce sont des copies de l'article, que j'ai extraites de l'article du Lancet. 7 % de patients sont coronariens, c'est-à-dire ayant une contre-indication à l'utilisation du flécaïnide. 17 % de patients sont en NYHA classe II et trois, donc insuffisants cardiaques, donc une contre-indication du flécaïnide. Ils notent un cas de réanimation cardiaque réanimé, et quatre syncopes correspondant à des événements pro-arythmiques. Dans le papier, il n'y a pas de détails des cas. Nous ne savons pas s'ils sont survenus dans un contexte d'infarctus du myocarde ou de poussée d'insuffisance cardiaque. Mais ils existent.

En revanche, sur le troisième papier, je vais pouvoir discuter le fer à nouveau avec François Gueyffier sur les méta-analyses comparant des pommes, des poires et des fromages. Dans cette étude, 28 % des patients avaient des insuffisances coronaires. Il y a un tableau avec quatre événements adverses, dont un seul avec un effet pro-arythmique. C'est une augmentation de la fréquence des arythmies ventriculaires isolées, ce sont des PVC et non pas des tachycardies ventriculaires. Dans les années 89-90, il a été montré qu'il était impossible de caractériser un effet arythmique avec des extrasystoles. Dans le cas numéro 4, un patient est repassé en fibrillation atriale, et a transformé un incomplet gauche en un bloc complet. Il avait des concentrations élevées, mais une dose normale, mais cela ne correspond pas à un effet pro-arythmique.

Pour le patient numéro 3, nous avons arrêté le flécaïnide. Le bloc auriculo-ventriculaire a persisté et il a eu un pacemaker. Dans ces cas, j'en validerais un ou deux, mais pas cinq. C'est vraiment une critique majeure, nous en discuterons peut-être tout à l'heure, sur les méta-analyses qui mélangent des études à des époques différentes sur des patients différents sur des profils différents sur lesquels il est difficile de faire une synthèse. Personnellement, je trouve cela très contestable dans l'analyse de Valembos, d'avoir mis ces études pour caractériser ces effets.

Cela remet en cause les méta-analyses en général et celles de Valembos en particulier, très limitées en termes d'informativité précise. Les cas sont rares, mal décrits et je ne sais pas quelle conclusion en tirer.

M. le Pr LEENHARDT, pour Mylan. - Je vous fais part de nos conclusions. La pharmacopée des antiarythmiques est limitée à ce jour, particulièrement dans notre pays. Nous avons la certitude que leur utilisation tient actuellement compte des contre-indications respectées, ce qui permet de limiter les effets pro-arythmiques. Les antiarythmiques de classe IC sont limités aux patients qui ont un cœur sain. L'amiodarone est surtout prescrit chez les patients qui ont un cœur

pathologique ou les patients un peu âgés. Il n'y a pas de signal de sur-modalité démontré dans les conditions de l'AMM sur le flécaïnide. Il n'y a pas d'éléments nouveaux depuis la dernière réévaluation qui justifie de dé-rembourser partiellement le flécaïnide.

Si vous optiez pour le déremboursement partiel, cela constituerait pour nous un signal de défiance important adressé aux prescripteurs et aux patients. Il pourrait entraîner une augmentation qui ne nous paraît pas légitime sur le plan médical, des prescriptions d'amiodarone avec toutes les complications potentielles et des indications d'ablations de fibrillation atriale avec toutes les complications potentielles. Voilà pour la présentation.

M. LE PRÉSIDENT.- Entendu.

Merci bien. Nous allons commencer la discussion.

M. le P^r GUEYFFIER.- Vous êtes d'accord, pour reconnaître, Christian Funck-Brentano a cité l'étude Cast, que la flécaïne est un médicament qui double la mortalité après infarctus en cas de trouble du rythme ventriculaire avec fraction d'éjection plus ou moins altérée. Vous pouvez reconnaître ce point.

M. le P^r LEENHARDT, pour Mylan.- Nous sommes tous d'accord.

M. le P^r FUNCK-BRENTANO, pour Mylan.- C'était il y a 30 ans et depuis, nous avons changé les prescriptions.

M. le P^r GUEYFFIER.- Effectivement, il n'y a plus de prescription après infarctus, sinon que les données observationnelles, même s'il y en a moins que sous amiodarone, il y a encore des infarctus chez ceux qui prennent de la flécaïne. C'est un problème de prescription et non pas du fabricant.

Un élément surprenant sur les méta-analyses rapportées par Valembois, et je ne discute pas ce que tu as rapporté sur l'aspect estimation de l'effet pro-arythmogène, qui est bien documenté, par ailleurs, comment expliquer que, dans ces études, nous n'ayons aucune donnée de mortalité avec la flécaïne dans cette indication de prévention des récurrences de défibrillation auriculaire après restauration du rythme sinusal.

Il me semble que nous sommes dans la même situation qu'avant l'étude Cast, où les cardiologues américains étaient réticents à recruter des patients, parce qu'ils étaient persuadés que la flécaïne était un médicament efficace et toléré, qui ne pouvait que réduire la mortalité. L'étude a démontré l'inverse. Nous pouvions être dans la même situation.

Je n'ai pas la preuve ni la certitude, mais tant que nous n'avons pas fait d'étude pour démontrer qu'il n'y a pas de surmortalité, le doute reste fort.

M. le P^r FUNCK-BRENTANO, pour Mylan.- En 89, quand a été publiée l'étude Cast, il y a eu une audition de la FDA. J'y ai assisté. Le matin, les antiarythmiques de classe IC, et c'était la discussion

sur le flécaïnide, cela a été retiré dans toutes ses indications ventriculaires chez les patients ayant une insuffisance coronaire, et l'après-midi, les mêmes personnes ont obtenu une AMM dans les arythmies supraventriculaires sur la base d'études déjà faites à l'époque, montrant une efficacité acceptable. Antoine l'a rappelé, ce n'est pas la panacée, mais c'est un traitement qui marche bien. Dans les conditions d'utilisation chez ces patients, il ne montre pas de signal d'excès de mortalité. C'est confirmé par des études récentes. Nous ne sommes pas autorisés à les citer. C'est postérieur aux discussions qui ont eu lieu lors de la Commission de la Transparence.

Nous en discutons ensemble depuis des années. Il est plausible qu'il y ait un signal de surmortalité avec tous les bloqueurs soniques. Il y en a énormément. Ce signal de surmortalité a été vu en épidémiologie avec les antiépileptiques bloqueurs soniques dans des études observationnelles. Nous n'avons jamais mis en évidence depuis que les prescriptions d'usage de la Nécaïne ont été apportées chez les patients sans insuffisance cardiaque, et n'ayant pas d'insuffisance coronaire, nous n'avons pas de signal de mortalité.

Je comprends la préoccupation, mais je suis étonné que la décision ait été prise, alors qu'il n'y a pas de donnée nouvelle et que l'étude de Valembais ne constitue pas à mes yeux des données nouvelles.

M. le Pr GUEYFFIER.- Il n'y a pas que la flécaïne qui a été expertisée lors de cette session.

Est-ce que tu reconnais qu'il y a d'autres médicaments antiarythmiques comme le Sotalol, bêtabloquants et antiarythmiques de classe II, démontrant une augmentation de la mortalité après infarctus dans les troubles du rythme ventriculaire et une augmentation de la mortalité dans la fibrillation auriculaire. Il y a des signaux, même s'ils ne sont pas directs pour la flécaïne, extrêmement inquiétants.

M. le Pr FUNCK-BRENTANO, pour Mylan.- J'en conviens, mais tout cela est connu depuis 30 ans. Le Sotalol a un signal significatif. Son efficacité n'est pas monstrueuse. C'est un bêta bloqueur associé à un bloqueur. Ce n'est pas une association mirobolante. Je rappelle qu'un laboratoire a fait un mélange avec du sotalol et de l'hydrochlorothiazide hypokaliémo, et ils ont explosé les torsades de pointe. Je n'ai pas de doute sur le caractère torsadogène du sotalol, mais je ne mets pas le flécaïnide dans la même catégorie, car sa maniabilité est plus simple que celle du sotalol.

Si j'avais une FA, je commencerais par me mettre sous flécaïnide et puis je suivrais les recommandations de mon médecin. Mais tu ne peux pas mettre les deux dans la même catégorie. Quinidine, c'est une autre histoire. Je ne mettrais pas ni flécaïnide ni propafenone dans les mêmes catégories.

M. le Pr LEENHARDT, pour Mylan.- Il ne faut pas tout mélanger. Maintenant, la flécaïne est prescrite dans de bonnes conditions. Il y a toujours un canard boiteux qui fasse une prescription un peu limite. Je vois des patients tous les jours sous flécaïne. Je peux assurer que les prescriptions sont faites correctement. Nous avons plus de soucis avec les troubles conductifs que des patients avec cardiopathie.

M. le P^r DAUBERT.- Je voudrais revenir sur l'efficacité. Une des raisons pour lesquelles flécaïne a été un peu déclassée, c'est que sa place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récidives de FA n'était pas bien définie ces dernières années. Tous les essais cliniques comparant contrôle du rythme avec la flécaïne et contrôle de fréquence, qui est venu du standard of care, pour la majorité des patients, la différence était nulle, voire même une tendance plutôt favorable au standard of care.

Je sais que nous ne pouvons pas en parler en détail, mais nous pouvons en discuter. Ce n'est pas une étude sur un produit particulier, mais une étude de stratégie générale. Il semble que des données récentes laissent penser que le contrôle du rythme peut être supérieur au contrôle de fréquence, au moins dans un contexte particulier, celui de la fibrillation atriale récurrente.

J'aimerais d'ailleurs que vous me disiez à quoi correspond ce terme, et quelle forme clinique de fibrillation atriale peut être concernée par cette appellation.

Dans ce cas, le contrôle du rythme auquel participent les antiarythmiques et l'ablation pourrait avoir un intérêt particulier et faire reconsidérer la place des antiarythmiques de classe IC dans la prévention des rechutes de FA. Je voudrais votre sentiment dessus.

M. le P^r LEENHARDT, pour Mylan.- Monsieur Daubert, nous souhaitons présenter les données de cette étude, mais on nous a interdit de le faire. Nous avons quelques diapositives. Je ne sais pas si c'est faisable.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela ne l'est pas. Le laboratoire connaît les règles du jeu. Les données n'ont pas été soumises à la Commission avant l'audition. Elle n'a pas pu analyser les études en deux jours. Ce n'est pas possible de déposer de nouvelles données à ce stade.

M. le P^r LEENHARDT, pour Mylan.- C'est dommage. La Commission va s'engager sur une décision qui va engager tout le monde sur plusieurs années. Des données importantes viennent de sortir sur des recommandations et l'étude que citait M. Daubert. N'est-il pas possible d'en prendre connaissance et de diffuser sa décision ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est la science qui fait qu'il y a de nouvelles données en permanence. A un moment, nous devons arrêter le chronomètre pour rendre un avis. Nous ne sommes pas au stade où on peut prendre de nouvelles données. C'était possible jusqu'à l'examen. Le laboratoire ne les a pas fait parvenir.

M. le P^r LEENHARDT, pour Mylan.- Elles n'étaient pas disponibles.

M. LE PRÉSIDENT.- Quitte à être réévalué, mais nous ne pouvons pas l'ajouter. C'est rigide.

M. le P^r FUNCK-BRENTANO, pour Mylan.- Antoine Leenhardt et moi-même, nous ne remettons pas en cause la méthode de travail de la CT, mais de faire valoir le fait qu'il y a des données scientifiques nouvelles, alors que, justement, la réévaluation n'a pas été faite sur des données nouvelles, mais anciennes. Il serait dommage que la HAS ne prenne pas en compte des données

nouvelles. Notre point de vue est scientifique. Nous ne sommes pas là pour défendre Mylan ou le flécaïnide en tant que molécule.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'évaluation de la HAS s'appuie sur des centaines d'études.

M. le P^r FUNCK-BRENTANO, pour Mylan.- Dont j'ai déjà montré qu'au moins deux des trois qui formaient le signal pro-arythmique étaient nulles. Ce n'est pas le tout de faire des mélanges exotiques d'études mauvaises, publiées dans des journaux accessoires, et d'en tirer des conclusions sans tenir compte, notamment des recommandations écrites récemment. 80 personnes ont travaillé dessus. En Europe, les différents pays continuent d'utiliser le flécaïnide. Je ne nie pas les problèmes, mais dérembourser partiellement un médicament qui fait autorité dans la gestion des patients au quotidien ayant une fibrillation atriale me paraît excessif.

Que des mesures soient décidées pour encadrer la prescription, pourquoi pas ? Mais dérembourser partiellement, c'est un très mauvais signal.

M. LE PRÉSIDENT.- D'autres commentaires ?

(Réponse négative)

Dans ce cas, merci beaucoup de votre temps et de vos présentations. Nous allons maintenant pouvoir en discuter entre nous. Merci à vous.

M. le P^r FUNCK-BRENTANO, pour Mylan.- Au revoir.

(Les représentants de Mylan quittent la séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour les données nouvelles, la partie recommandations évoquées va être ajoutée. Les nouvelles données, c'est toute étude publiée qui nécessite une analyse.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes d'accord.

M. le P^r GUEYFFIER.- Il est vrai qu'il y avait une donnée nouvelle avec une étude dont Jean-Claude a fait passer le rapport. À mon sens, elle n'est pas complètement convaincante, malheureusement, pour nous rassurer. Cela ne doit pas intervenir à ce stade.

Je rappelle clairement que j'ai vraiment l'impression que nous sommes dans la même situation qu'avant l'étude Cast où les cardiologues américains ne voulaient pas recruter des patients dans l'étude, parce qu'ils étaient persuadés que c'était un médicament anodin, qui diminuait la mortalité.

Ici, il est hors de question que ce soit le cas, même si nous pouvons l'espérer. Mais espérer qu'ils ne l'augmentent pas. Nous n'avons pas d'argument fiable. Il y a des études pharmaco-épidémiologiques dont on connaît les limites. Malgré les ajustements, on ne retire pas les biais résiduels. Il y a une suspicion étayée par le fait que d'autres antiarythmiques qui ont montré une surmortalité après infarctus dans la fibrillation auriculaire dans la même indication et ces

médicaments étaient sur le marché, prescrits largement, et le sont encore, jusqu'à la prise de position de la commission.

Nous avons des arguments très forts pour dire que ces médicaments tuent dans cette indication. Nous manquons de données sur la flécaïne. En tant que cardiologue qui voit souvent des fibrillations auriculaires, il est hors de question d'utiliser ce médicament. Quand je dis aux patients que la mortalité est augmentée, même si ce n'est pas la même indication, ils ne sont pas favorables.

M. LE PRÉSIDENT.- Présenté comme cela, je comprends.

M. le P^r DAUBERT.- Nous sommes encore sur les discussions de juillet, avec un monopole de la parole de François qui prêche les aspects négatifs du dossier.

Je rappelle le contexte et les premiers résultats de cette réévaluation de classe. Il faut bien l'avouer, nous sommes déjà allés très loin.

Nous sommes partis de sept médicaments. Sur les arguments que nous avons donnés les uns et les autres et discutés les uns et les autres, nous n'en avons gardé que 4. Et il y en a un, le Serecor, dont le champ est très restreint.

Un seul a gardé un SMR important, l'amiodarone. Les deux autres, dont flécaïne, sont dégradés en SMR modéré.

Les données nouvelles, je ne reprends pas, ne discute pas, qui réhabilitent la stratégie de contrôle du rythme, le fait que, dans les recommandations internationales, la place de l'amiodarone se limite de plus en plus aux patients contre-indiqués antiarythmiques de classe IC et le fait que la flécaïne est le mieux évalué des antiarythmiques des classes IC m'incite à réévaluer le niveau de SMR.

Aujourd'hui, il ne serait pas déraisonnable de regrader la flécaïne et de le remettre en SMR important comme auparavant. Le cadre de prescription et le cadre de suivi ont été parfaitement bordés par le projet d'avis de juillet.

M. LE PRÉSIDENT.- J'adhère à cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est vraiment une notion de cranter le niveau de SMR dans cette indication reine, comme l'a dit Jean-Claude. C'est une question d'appréciation. Le modéré traduisant les doutes qu'il pouvait y avoir et les incertitudes sur la tolérance et l'efficacité. Le projet d'avis rappelle les éléments de bon usage et où il ne faut pas utiliser le médicament en raison de ces risques. Cela demande une étude pour étayer les risques dans les indications de l'AMM, puisque c'est vu hors AMM. C'est une question de crantage entre important et modéré.

M. Le P^r MERCIER.- Je vois bien le problème. Finalement, nous avons donné un avis, qui a été fondé, mais qui n'a pas tenu compte de données nouvelles à prendre en compte. La CT, sans se

déjuger, ne peut-elle pas réévaluer dans un délai court la flécaïne en fonction de ces données nouvelles ? Comme ceci, la Commission ne se déjuge pas, mais réciproquement, accepte le principe de réévaluer les données nouvelles. Nous nous adaptons à des données nouvelles. C'est une attitude intelligente de tenir compte de ce qui est nouveau.

M. LE PRÉSIDENT.- Cette hypothèse paraît recevable. Qu'en pensez-vous, François et Jean-Claude ?

M. le P^r DAUBERT.- Je connais les données nouvelles, j'en ai fait ma propre analyse. Elles ne sont pas spécifiques au produit dont nous discutons aujourd'hui. C'est une étude stratégique, contrôle du rythme versus contrôle de fréquence, dans une population particulière, les patients avec une fibrillation atriale récente. Dans les essais préalables, c'était un fourre-tout, il y avait beaucoup de fibrillations atriales anciennes.

Dans ce cadre particulier, le contrôle du rythme semble faire mieux. Je ne parle pas de la flécaïne, mais d'une stratégie globale qui comporte des antiarythmiques et l'ablation quand ils ont échoué.

Je ne suis pas sûr que cette étude de stratégie et non spécifique sur la flécaïne bouleverse les choses. C'est une donnée, une information importante. C'est pourquoi j'en ai parlé. Ce n'est pas une étude de produit, mais de stratégie. Ce n'est pas la même chose.

M. le P^r GUEYFFIER.- Des études de stratégie comme cela, il y en avait déjà. La première d'entre elles, tu l'affirmes, avait émis un signal à la limite de la signification statistique de surmortalité. Il y a eu des études plus rassurantes. Il y a des études suggérant un gain sur la mortalité, mais elle n'apporte pas d'information définitive, dans la mesure où 36 % des patients étaient mis sous flécaïne, puis 25 % à deux ans. L'étude est dans le bon sens et utilise pour un tiers des patients de la flécaïne, mais ne me rassure pas totalement sur l'innocuité de la flécaïne dans cette indication.

Je suis ravi de l'examiner. À chaque étude bien faite, en ouvert, sans niveau de preuve absolument béton... Je voudrais une étude double insu flécaïne, comme Cast.

M. le P^r DAUBERT.- Bien sûr, mais ce n'est plus réalisable. C'est irréaliste de penser que l'on peut faire une étude flécaïne contre placebo dans la fibrillation atriale. C'est totalement irréaliste.

M. le P^r GUEYFFIER.- On ne pourra jamais montrer qu'elle ne tue pas.

M. le P^r DAUBERT.- Nous pourrions accumuler des preuves qui ne sont pas directes formelles. Elles seront indirectes, celles que l'on obtient dans les études observationnelles.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire demande un SMR important là où il a eu un SMR modéré. Il y a la nouvelle étude, mais nous ne pouvons pas la prendre en charge à ce stade, vu que l'avis doit sortir demain. Nous sommes en avis définitif.

Puis, Jean-Claude l'a dit, c'est une étude de stratégie thérapeutique. Vous évaluez la place de la flécaïne. C'est important. La demande du laboratoire est de regagner le SMR important dans la

partie indication prévention des récurrences de la fibrillation atriale et on comprend que ce n'est pas la même appréciation entre vous deux.

M. LE PRÉSIDENT.- Ils n'ont pas proposé d'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je comprends des slides que c'est SMR important. La demande n'est pas d'une limpidité absolue.

M. Le Pr THIERRY.- Sur un médicament ancien largement utilisé avec arsenal thérapeutique réduit, je ne vois pas comment réduire l'incertitude, donc mettre d'accord M. Gaubert et M. Gueyffier.

Ne pouvons-nous pas qualifier le risque et dire qu'il y a des doutes dans une certaine partie de l'indication ? Il manque de bien comprendre le sur-risque et son intensité et ensuite, il faut se reposer sur des données de vie réelle, observationnelles bien faites.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour te rassurer, c'est déjà dans votre avis. Vous expliquez que le médicament a une place dans la tachycardie supra-ventriculaire, la prévention des récurrences de fibrillation atriale, et qu'en raison de la surmortalité observée par rapport à un placebo avec ce médicament dans des indications hors AMM et vous les rappelez, notamment patients avec antécédents d'infarctus du myocarde, tous ceux de l'étude Cast, et des incertitudes qui en découlent dans l'indication de l'AMM avec un potentiel risque de surmortalité que vous ne pouvez écarter, vous recommandez l'utilisation sur une période brève et dans les conditions strictes de l'AMM, notamment dans le respect formel des contre-indications.

Vous encouragez au bon usage, et en parallèle, vous demandez la réalisation d'une étude sur le SNDS. Vous voulez avoir l'utilisation des antiarythmiques, les caractéristiques, les conditions d'utilisation, l'évolution clinique en termes de morbi-mortalité.

L'étude compare l'intérêt clinique des médicaments par rapport à un traitement par bêta-bloquants ou l'absence de traitement antiarythmique. Vous souhaitez obtenir les données dans un délai maximal de trois ans. Tout cela a déjà été mis en œuvre lors de votre examen.

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'y étais pas, mais je trouve cela très bien.

M. le Dr BLONDON.- Pour répondre à ce que disait Jean-Christophe, il m'a semblé que l'argumentaire du docteur Funck-Brentano était fondé sur l'argumentation de données anciennes et non pas de données nouvelles. Finalement, cette étude dont on ne va pas parler importe assez peu pour notre avis sur la question.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons voter. Je suis désolé pour Michel et Serge qui avaient un commentaire. Nous votons sur le maintien du statu quo ou l'attribution d'un SMR important ou modéré.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED], tu confirmes que c'était la demande du laboratoire ? Il n'y avait que cela ?

[REDACTED], **pour la HAS.-** J'ai compris cela. Leur diaporama n'est pas très clair. Il me semble qu'à l'oral, ils ont dit un SMR important.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pour valider que nous ayons tous compris la même chose.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce que quelqu'un n'a pas compris cela ?

(Réponse négative)

M. le P^r NIAUDET.- La situation dans laquelle vous nous mettez est absolument difficile. Nous avons deux experts et nous allons choisir l'un ou l'autre. Je regrette qu'il n'y ait pas eu d'expert externe à la Commission pour évaluer ce médicament. Je dois dire que je ne vois pas comment prendre parti. Nous ne sommes pas cardiologues. Je m'abstiens.

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'ai pas d'avis de spécialité. Je suis sensible aux arguments des deux, mais pas plus influencé par François que Jean-Claude. C'est difficile.

En revanche, la présentation du laboratoire était intéressante. Ils étaient déstabilisés sur les points discutés. Ce que vient de lire Mathilde est bien, car nous ouvrons la porte pour une réévaluation à trois ans. C'est sage. C'est un médicament ancien. Je ne suis pas sûr qu'il y ait urgence à changer d'avis.

M. le P^r CLANET.- Mon commentaire, c'est que le SMR modéré que nous avons apporté est le reflet exact de ce qui s'est passé et ce qui se passe aujourd'hui dans la Commission, c'est-à-dire que nous avons les avis différents de quelqu'un qui voulait presque un SMR insuffisant et de l'autre, qui voulait important. Le SMR important est arrivé dessus. Je ne vois pas aujourd'hui d'éléments, en dehors de ce que nous ont dit sur des données qui n'existent pas plus nos collègues cardiologues qui feraient que l'on aurait tendance à changer les choses.

Quoi qu'il en soit, le médicament sera toujours disponible. Dans la stratégie, c'est le seul qui reste. Par conséquent, je ne vois pas de raison dans le contexte de changer notre évaluation qui reflète nos incertitudes.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour aller dans le sens de Patrick, pour la réévaluation dans trois ans, nous pouvons faire appel à un autre expert ou deux autres experts.

M. le P^r MERCIER.- Antoine Leenhardt est un très bon expert. Il plaide. Funck-Brentano est sur les méta-analyses. Antoine Leenhardt est au quotidien avec des patients, et il a dit que l'approche médicamenteuse était à prioriser et que la flécaïne n'était pas un mauvais médicament pour lui.

M. le P^r GUEYFFIER.- Il faudra faire attention au choix des experts dans trois ans.

M. LE PRÉSIDENT.- On ne vous demandera pas vos avis.

M. le P^r CLANET.- Si nous tapons dans vos adversaires et vos amis, ce sera toujours pareil.

M. le P^r DAUBERT.- Il faudra des experts indépendants du sujet.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous le faisons tout le temps.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons pour modéré ou important.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans la prévention des récives de la fibrillation atriale, objet de l'intervention.

M. LE PRÉSIDENT.- Le cadre reste celui-là.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 5 voix

SMR modéré : 12 voix

Abstention : 3

Maintien du SMR modéré.

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