



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 8 juillet 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. XARELTO – Renouvellement d’inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n’y a pas de déport pour ce dossier.

██████████, pour la HAS.- XARELTO que vous examinez aujourd’hui dans le cadre de la demande de renouvellement d’inscription, est du rivaroxaban, un AOD remboursé dans les trois indications de l’AMM, à savoir, comme PRADAXA, la fibrillation atriale non valvulaire, la prévention des événements thromboemboliques veineux chez des patients adultes bénéficiant d’une intervention chirurgicale programmée de la hanche du genou (donc similaire à PRADAXA). Il est remboursé dans la troisième indication : traitement des TVP et des embolies pulmonaires ainsi que la prévention des récives chez l’adulte.

Dans le cadre de la demande de renouvellement d’inscription, le laboratoire demande le maintien du SMR important dans ces trois indications. Dans le traitement des TVP et EP, il souhaite la réévaluation de la place du rivaroxaban dans la sous-population des patients atteints d’un cancer actif en précisant dans la place dans la stratégie thérapeutique, première intention chez les patients atteints de cancer actif à faible risque hémorragique.

Dans cette population avec un cancer actif, le laboratoire revendique une place de première intention tandis que la commission avait mentionné dans ses derniers avis également ne pas être favorable à l’utilisation des AOD, dont le rivaroxaban, faute de données cliniques suffisantes.

Je vous propose d’aborder comme jusqu’à maintenant les données cliniques déposées indication par indication.

Sur la plus simple, prévention de la maladie thromboembolique veineuse dans le cadre de la chirurgie programmée orthopédique, aucune nouvelle donnée n’a été déposée par le laboratoire.

Dans l’indication prévention de l’AVC et l’embolie systémique dans la FA non valvulaire, ils ont déposé des données complémentaires issues de l’étude observationnelle BROTHER, assez similaire à ENGEL2 évoquée pour PRADAXA. Cette étude était conduite à partir du SNIIRAM. Elle était sollicitée par la Commission et les résultats à un an avaient déjà été analysés par la Commission lors de la réévaluation des anticoagulants oraux en 2018. Le laboratoire a versé des analyses de sensibilité pour les données à un an qui vont toutes dans le sens des analyses principales et des données à deux ans.

C’est une étude comparable à ENGEL2, avec les mêmes limites sur les résultats de morbi-mortalité soulevées à l’époque de la réévaluation de 2018, c’est-à-dire de regarder les données en termes de morbi-mortalité comparative avec prudence. Je ne présente pas les résultats, car ils vont dans le même sens que ce que nous avons eu à un an, mais je pourrais revenir dessus plus tard si vous le souhaitez.

Enfin, dans la troisième indication, le traitement des TVP/EP où il y a une revendication de place de première intention chez les patients avec cancer actif et à faible risque hémorragique, les principales données déposées par le laboratoire reposent sur une étude SELECT-D, étude randomisée en partie financée par le laboratoire, mais qui n'est pas sponsor, qui a comparé le rivaroxaban à la daltéparine chez des patients atteints de cancer actif. Son objectif était d'évaluer l'incidence des événements thromboemboliques veineux dans cette population en plus d'évaluer la faisabilité d'un recrutement pour une étude de phase III. C'est une étude pilote à visée confirmatoire. L'étude de phase III que le laboratoire souhaitait mettre en place sur la base des résultats de l'étude pilote n'a jamais été réalisée. Dans cette étude pilote, le taux cumulé de récurrence d'événement thromboembolique veineux symptomatique ou non, qui était le critère principal de jugement, à six mois était de 4 % dans le groupe rivaroxaban et 4 % dans le groupe daltéparine, sachant qu'il n'y avait pas d'hypothèse de supériorité préspecifiée donc pas de vraie comparaison.

En termes de tolérance, les saignements ont été plus fréquents dans le groupe rivaroxaban que dans daltéparine. Pour les hémorragiques majeures à six mois, le taux était de 6 % dans le groupe rivaroxaban versus 4 % dans le groupe daltéparine. Pour les saignements dits non majeurs, mais cliniquement pertinents, l'incidence était de 13 % versus 4 %.

Nous notons que, dans cette étude, l'inclusion des patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne a été interrompue à la suite d'une analyse intermédiaire montrant un surrisque d'hémorragie majeure dans la population.

Cette étude prévoyait une seconde phase de six mois, non réalisée à cause de difficulté de recrutement.

Les données de cette étude ne sont pas déposées auprès de l'EMA et ne figurent donc pas dans le RCP de XARELTO.

Voilà pour les principales données que je voulais présenter.

Comme vous l'aviez dit, M^{me} Degos, nous avons sollicité, M. Daubert, M. Vanier, M. Gueyffier ainsi que de M. Dufour pour la place du rivaroxaban chez les patients atteints de cancer.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'abord Jean-Claude Daubert puis Patrick Dufour.

M. le D^r DAUBERT.- C'est à François Gueyffier d'intervenir. Nous nous étions réparti fibrillation atriale d'un côté et maladie embolique de l'autre.

M. le D^r GUEYFFIER.- Je vais être rapide sur l'étude pilote à laquelle [REDACTED] a fait allusion sur la prévention de la thrombose veineuse profonde et des embolies pulmonaires dans le cancer par comparaison à la daltéparine. C'est une vieille préoccupation en cancérologie de réduire ce type d'incident, mais sans avoir d'information claire sur l'intérêt prophylactique systématique. Évidemment, en curatif et prévention secondaire, il n'y a pas de doute. En prévention primaire, le niveau de preuve n'est pas complètement évident.

C'est une étude pilote à la fois pour avoir des données solides sur lesquelles partir pour une étude de phase III et sur laquelle ils ont un certain nombre d'informations à la fois sur le nombre observé de thromboses et la tolérance.

Je pense qu'il serait très surprenant de conclure quoi que ce soit à partir de cette étude, dans la mesure où elle n'était pas profilée pour confirmer une hypothèse initiale. Il n'y avait pas d'hypothèse. C'était une étude pour documenter des hypothèses d'incidence de ces maladies pour planifier une phase III. Comme il a été dit, la phase III n'a pas été réalisée. La phase d'extension n'a pas été réalisée non plus. Nous prenons acte. Ce sont des informations intéressantes pour planifier d'autres études, mais nous ne pouvons pas statuer sur une indication quelconque à partir de telles données.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Patrick Dufour, peux-tu intervenir ?

M. Le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord avec François Gueyffier. SELECT n'est pas une étude de non-infériorité ni de supériorité. Il n'est pas possible de le positionner, comme le demande le laboratoire, en première intention.

En cancérologie, nous sommes un peu ennuyés quand il y a une intolérance aux héparines de bas poids moléculaire quand les patients ne veulent plus d'injection, il faut une alternance. Il y a les AVK en deuxième intention. Ce n'est pas facile. Des patients ont des traitements par voie orale qui ne sont pas continus. Il y a des ajustements en permanence. Ce n'est pas facile. Aucun AOD n'a une indication potentielle, quelle que soit la ligne en cancérologie. Cela pose problème.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous voilà bien.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a un vrai besoin. Sur la prophylaxie primaire, rien n'est sorti parce que le taux est faible et rien ne sortira jamais. Concernant la prophylaxie secondaire, en cancéro-pneumologie, nous sommes confrontés au fait qu'au bout de quelques mois de piqûres sous-cutanées, les gens en ont « ras le bol ». Actuellement, dans la littérature, il y a des choses qui sont apparues. Il y avait un premier essai avec un AOD purement japonais. Là, des papiers sont parus avec ELIQUIS. Nous verrons dans les mois qui viennent probablement une demande d'AMM. Le rapport efficacité/tolérance semble à peu près équivalent à celui des héparines de bas poids moléculaire. C'est en cours d'évolution, bien que je suis d'accord avec ce qui a été dit sur l'étude rivaroxaban, qui est une étude de faisabilité qui n'apporte aucune conclusion.

M^{me} DEGOS, Présidente.- La firme demande l'indication cancérologique ou c'est un épiphénomène.

[REDACTED], pour la HAS.- En fin de compte, c'est que quand la Commission avait vu historiquement en 2015 ELIQUIS, elle l'avait inscrit dans cette indication. C'était une discussion qui avait été abordée par la Commission parce qu'il y avait moins de 3 % des patients inclus qui avaient un cancer actif. Dans la stratégie, il était stipulé que la Commission n'était pas favorable à l'utilisation de l'apixaban quand on devait traiter une TVP ou une EP. Un an après, XARELTO a déposé une étude au long cours. La Commission s'était reposé la question des patients avec

cancer. L'AMM n'a pas été modifiée, mais la CT a rajouté une mention pour dire qu'elle n'était pas favorable à l'utilisation des AOD dans cette sous-population, qui dans certains cas est considérée comme une vraie AMM. C'est par rapport à la rédaction de l'avis.

M. le D^r BLONDON.- Pour rebondir sur ce que disait Serge, une étude est sortie dans le *New England* au début d'année comparant ELIQUIS et une héparine de bas poids moléculaire en prophylaxie secondaire montrant une équivalence. C'est une étude de non-infériorité.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord.

M. le P^r DUFOR.- Actuellement, le laboratoire demande en première intention. C'est clairement non, parce qu'il n'y a pas de données robustes. En première intention, dans l'état actuel, c'est non.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous voterons séparément pour ce problème.

M. le P^r DUFOR.- La cancérologie va rester à part, mais ce que dit Serge est vrai. Nous sommes confrontés à ces patients qui au bout de trois ou quatre mois en font assez des injections. Les AVK, ce n'est pas pratique en cancérologie, puisqu'ils ont des traitements avec des interactions, ce sont des traitements discontinus. Nous passons notre temps à rééquilibrer le traitement, ce n'est pas pratique, mais nous n'avons pas les éléments d'étude pour le dire.

Nous avons dit de façon générale qu'il n'y a pas de données. Là, nous en avons. Il y a 400 patients. Ce n'est pas bien fait. Je suis d'accord.

M. le P^r GUEYFFIER.- Quand on n'a pas d'AMM, nous pouvons quand même prescrire. Normalement, nous sommes obligés de mettre sur l'ordonnance hors AMM, mais personne ne le fait jamais. De toute façon, pour des patients en ALD pour cancer, on prescrira un anticoagulant pris en charge. C'est du raisonnement médical bien conçu à partir des données disponibles.

Mais aujourd'hui faire une indication réglementaire et une prise en charge sur ces données, cela me paraît vraiment surréaliste.

M. le P^r DUFOR.- Je suis d'accord.

M. le D^r KOUZAN.- Moi aussi.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Comment s'y prendre sur le vote ? La firme demande le maintien du SMR important et l'ISP. Nous votons dessus. Nous ferons un vote spécifique sur la cancérologie ou nous n'en parlons pas ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Vous pouvez réévaluer la place dans la stratégie thérapeutique. Vous maintenez ou vous modifiez. Comme c'est un renouvellement d'inscription, vous pouvez voter, dans les autres indications, maintien du remboursement ou pas. Cela fait deux votes.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous commençons sur le chapitre place dans la stratégie thérapeutique, la firme demande : « Conformément aux recommandations de l'ISTH, le rivaroxaban est une alternative, en première intention, aux HBPM, chez les patients présentant un cancer et un risque hémorragique faible et en l'absence d'interaction médicamenteuse avec les traitements systémiques en cours. »

Nous votons oui ou non, pour ou contre cette demande.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Contre : 15 voix

Abstention : 1

Sur la deuxième demande, nous votons : maintien de l'ISP et du SMR important.

██████████, pour la HAS.- Nous n'avons pas retenu d'ISP et ils ne demandent pas. Ils demandent le maintien des conclusions antérieures

M^{me} DEGOS, Présidente.- S'ils ne demandent pas d'ISP nous ne le faisons pas.

██████████, pour la HAS.- C'est maintien des conclusions antérieures.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord, maintien du SMR important.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 16 voix

Nous nous retrouvons avec le maintien du SMR important dans les indications qui avaient été acceptées précédemment et pour le moment, pas d'acceptation de l'indication en cancérologie.

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