



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 mars 2021

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. KARDEGIC – Modification des conditions d'inscription

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

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez KARDEGIC, une demande d'inscription dans l'extension d'indication de la prévention secondaire des complications cardiovasculaires et cérébro-vasculaires liées à l'AOMI symptomatique. Pour information, cette extension a été octroyée au travers de modifications du libellé d'indication, modifications qui ont été réalisées dans le cadre d'une procédure nationale de révision du schéma commun des aspirines, indication cardiovasculaire qui avait été conduite par l'ANSM.

À ce jour, aucune spécialité à base d'aspirine n'a d'indication spécifique dans l'AOMI. Cette indication n'a jamais été évaluée par la commission, bien que ce soit l'un des traitements recommandés d'après les différentes recommandations disponibles à l'heure actuelle, en sachant que les recommandations citent également le CLOPIDOGREL comme option thérapeutique dans cette indication. Le CLOPIDOGREL est inscrit dans cette indication depuis 1998. La CT avait alors octroyé un SMR important.

Depuis sa demande, le laboratoire a déposé des données d'une part versus placebo, qui reposaient essentiellement sur une méta-analyse d'études randomisées, et également des études qui visaient à évaluer d'autres stratégies antiplaquettaires dans l'AOMI, donc CLOPIDOGREL, mais ces études avaient choisi l'aspirine comme traitement comparateur.

Sur la base des données disponibles, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP. Je vous propose de laisser la parole à Messieurs Daubert et Gueyffier, qui sont les rapporteurs sur ce dossier.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Merci. Cela fait un peu décalé de parler d'aspirine en prévention cardiovasculaire en 2021, mais il semble que les patients avec artériopathies périphériques aient été oubliés. Nous l'avons rappelé à l'instant, les recommandations internationales sont claires, elles recommandent une monothérapie par traitement antiagrégant plaquettaire au long cours chez les patients symptomatiques, qu'ils soient revascularisés ou non. En revanche, l'antiagrégant n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques.

Les produits recommandés sont pour l'essentiel l'aspirine à faible dose, habituellement à 75 milligrammes, ou le CLOPIDOGREL. En ce qui concerne l'aspirine à faible dose, il n'existe qu'une seule étude comparative, de taille modeste, avec 300 patients, dans l'AOMI. C'est l'étude CLIPS, qui a été publiée par Catalano en 2007, et qui avait montré une réduction significative du risque d'événement vasculaire majeur, réduction relative de 60 % avec l'aspirine comparée au placebo.

En fait, l'essentiel du dossier qui conforte la place de l'aspirine repose sur les grands essais de prévention secondaire qui ont été réalisés chez les patients avec une maladie athérombotique documentée, toutes localisations confondues, pour la maladie artérielle périphérique.

La dernière méta-analyse de l'ATC, qui a été publiée en 2009, montre une réduction de 18 % du risque d'événement vasculaire majeur avec l'aspirine faible dose versus le placebo dans cette population particulière, l'ensemble des patients avec une pathologie athérombotique. Le rapport bénéfice/risque était jugé comme favorable.

En ce qui concerne le CLOPIDOGREL, cela va aller vite, nous disposons essentiellement d'une analyse post-hoc de l'étude CAPRIE. Pour mémoire, CAPRIE était une étude qui avait comparé CLOPIDOGREL et aspirine à 75 milligrammes chez près de 20 000 patients avec maladie athérombotique, qui étaient stratifiés à l'inclusion en trois groupes, selon la localisation prédominante, dont 6 300 patients avec une AOMI. Globalement, l'étude n'avait montré qu'un bénéfice marginal de CLOPIDOGREL, avec une réduction du risque relatif de 8,7% et un p à 0,043, donc quand même très limite. Une analyse post-hoc avait suggéré un bénéfice plus important chez les patients avec AOMI.

Compte tenu du très faible bénéfice global de CLOPIDOGREL dans CAPRIE par rapport à l'aspirine et de la nature rétrospective de l'analyse, qui avait suggéré une supériorité chez les patients avec AOMI, il semble raisonnable, et c'est en tout cas ce que je propose, de mettre KARDEGIC et CLOPIDOGREL au même niveau, avec un SMR important et une ASMR V. Ce sera donc ma proposition, en sachant que les preuves directes de l'aspirine chez les patients avec artériopathie périphérique sont, comme nous l'avons vu au départ, très limitées.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci beaucoup, François ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Je pense qu'il y a quelque chose qui peut se discuter, c'est le niveau du SMR important, dans la mesure où les données disponibles aujourd'hui ne sont pas forcément pour un SMR important au niveau de la doctrine, mais c'est vrai qu'il y a les pratiques et les recommandations.

En prévention secondaire, cela a l'air d'être quand même plus solide. Simplement, en prévention primaire il y avait des pratiques chez des gens à risque élevé, et ces pratiques ont été contredites par trois grands essais dans des catégories différentes de prévention primaire, soit chez les personnes âgées de plus de 75 ans, soit chez les diabétiques à titre systématique, soit chez des personnes qui cumulaient des facteurs de risque.

À chaque fois, la démonstration d'un rapport bénéfice/risque favorable n'était pas au rendez-vous. J'avoue que je suis un peu embêté dans cette situation d'artériopathie où la logique d'un rapport bénéfice/risque à moyen et long terme est en faveur de l'aspirine, mais en même temps cette logique a pu être contredite dans d'autres situations avec de grands essais pour le démontrer. Nous sommes vraiment dans une situation où un SMR important ne paraît pas très bien étayé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci, François. Qui a des commentaires ? Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est juste un problème pratique. Je m'étonne que nos amis pharmaciens ne l'aient pas soulevé. Dans les médicaments à visée cardiovasculaire, il n'y a que des boîtes de 90, sauf le KARDEGIC. Cela pourrait quand même améliorer les choses plutôt que d'aller voir son pharmacien tous les mois.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien.

Valérie Garnier, membre de la CT.- Ce n'est pas dérangeant, Jean-Christophe. Il n'y a pas que celui-là, en fait. Il y a toutes les aspirines.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais vous voyez que les bêtabloquants, les statines, etc., sont en boîte de 90. Je ne sais pas ce qu'en pense Claude.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- François Lacoïn ?

François Lacoïn, membre de la CT.- J'ai beaucoup de mal sur ce dossier, parce que je trouve qu'il y a des trucs un peu incohérents. J'ai regardé le dossier. Par exemple, il y a un avis défavorable pour l'octroi d'une AMM en prévention primaire des événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Je trouve que c'est complètement incohérent. Les patients à haut risque cardiovasculaire sont en prévention secondaire. Ils ne sont pas en prévention primaire. Je ne comprends donc pas cet avis défavorable d'une AMM par l'ANSM.

Après, pourquoi parle-t-on d'AOMI symptomatique alors qu'on nous dit que chez deux tiers des patients, l'AOMI est asymptomatique ? Déjà, on en élimine deux tiers. Pourtant, on nous dit que chez 60 % des patients il y a une autre atteinte vasculaire, donc qu'ils sont en prévention secondaire. Je trouve que ce n'est pas très cohérent de nous parler d'AOMI symptomatique. Il n'y en a pas. En plus, le dépistage devient très compliqué, parce que globalement je pense qu'on les dépiste assez mal parce qu'on ne fait pas de mesure d'indice de pression systolique chez tous les patients, en tout cas en médecine générale dans le cabinet.

Du coup, je suis un peu paumé devant cette indication, même si je pense qu'a priori il est légitime de donner du KARDEGIC. Ceci dit, je trouve que rien n'est très clair, et je ne parle pas des diabétiques parce qu'on ne sait plus s'ils sont en prévention primaire ou secondaire. J'avais retenu qu'au bout d'un certain temps de diabète, après 10 ans, ils étaient en prévention secondaire. Mais ils ne sont pas dedans. Je trouve que c'est assez flou.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Les choses sont quand même relativement claires pour la définition de la prévention secondaire. Ce sont des patients qui ont une maladie athérombotique documentée. Elle peut être myocardique, elle peut être vasculaire cérébrale, elle peut être vasculaire périphérique, mais c'est une maladie vasculaire documentée. Toute maladie vasculaire documentée rentre dans le cadre de la prévention secondaire.

En ce qui concerne le caractère symptomatique ou asymptomatique, effectivement on peut s'étonner de cette distinction, mais il est vrai que dans toutes les recommandations internationales, aussi bien américaines qu'européennes, la distinction est faite et les études qui ont été faites chez les patients asymptomatiques n'ont pas démontré de bénéfice jusqu'à présent. C'est pour cela que logiquement, l'indication se limite aux patients symptomatiques.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je veux bien faire une réponse complémentaire par rapport à la prévention secondaire. Je pense qu'il y a deux types de préventions secondaires.

Il y a soit les atteintes vasculaires, qui intègrent des atteintes dépistées chez des gens qui ne se plaignent de rien, soit la prévention secondaire après un accident aigu, comme un AVC, un AIT ou un infarctus du myocarde. Je pense qu'il n'y a vraiment pas photo dans la prévention secondaire après accident, et notamment dans les phases précoces. Là, les antiagrégants et beaucoup d'autres médicaments sont très utiles. Par contre, dans le dépistage systématique d'atteintes vasculaires, on est beaucoup moins à l'aise en termes de niveau de preuve.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je suis assez d'accord avec toi, François. Ceci dit, les études auxquelles nous avons fait allusion, en particulier les grandes études de prévention cardiovasculaire secondaire qui étaient regroupées dans la méta-analyse de l'ACTT, avaient trois portes d'entrée, qui étaient le post-infarctus, le post-AVC ou l'existence d'une artériopathie périphérique symptomatique, donc nous sommes bien obligés de tenir compte de la constitution des cohortes qui ont été évaluées.

François Gueyffier, membre de la CT.- Nous allons écouter Bernard.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons écouter Bernard Guillot, maintenant.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je n'ai évidemment pas d'avis sur la question. J'ai une question par rapport à la tolérance et au risque d'accident hémorragique, notamment digestif, etc. Dans le dossier, ce n'est pas extrêmement bien documenté. Nous avons les données du PSUR, nous avons des données très générales, nous avons un PGR, mais ma question est la suivante. Qu'avons-nous comme documentation sur le risque hémorragique dans la prévention dans le cadre des AOMI symptomatiques ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Avez-vous une réponse ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ce que j'ai, c'est effectivement dans le document que vous avez reçu et nous avons peu d'éléments. Sur la principale étude randomisée, qui est l'étude CLIPS qui a été évoquée, il y avait peu d'événements dans chaque groupe. Je crois qu'il y avait 4 hémorragies majeures, mais sans définition très claire.

Sur la mise à jour de la méta-analyse de 2009 qui a également été évoquée, il y a eu peu d'événements rapportés dans les études. Je crois qu'il y avait 7 ou 4 hémorragies majeures entre KARDEGIL et placebo, donc on pouvait difficilement en conclure quelque chose. En tout cas, ce que j'ai mis dans le dossier c'est que les auteurs n'avaient pas fait ce qu'on appelle le bénéfice clinique net, parce que cela semblait un peu compliqué, mais ils avaient fait un calcul d'après les résultats observés. Pour eux, pour 1 000 patients traités, cela permettrait de réduire de 22 le nombre d'événements thromboemboliques et en contrepartie d'augmenter de 5 versus placebo le nombre d'hémorragies majeures. Je laisserai Monsieur Gueyffier juger de la pertinence de ces informations.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je pense qu'il y a vraiment une question de la variabilité du risque hémorragique sous aspirine. Selon les études et selon les facteurs de risque représentés par les patients des études, nous avons des niveaux de risques hémorragiques assez variables dans le temps. Je pense que c'est quand même là que nous manquons d'une grosse étude qui serait faite spécifiquement chez ces patients et qui permettrait d'avoir une idée précise du rapport bénéfice/risque. Là, nous n'avons que des petits bouts de données

avec des données lissées par des méta-analyses, et nous n'avons pas une vision très claire. C'est pour cela que je pense qu'un SMR important est vraiment discutable.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je comprends assez bien ton avis là-dessus.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Jean-Claude a un dernier commentaire.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Si nous souhaitons des données récentes, il faudrait peut-être se pencher sur l'étude COMPASS, que nous avons vue il y a très peu de temps avec le Rivaroxaban à faible dose chez des patients qui avaient une artériopathie périphérique versus aspirine 75 milligrammes. Je n'ai pas les données sous les yeux, mais nous avons quand même des données très récentes sur le rapport bénéfice/risque de l'aspirine à faible dose dans cette population.

En général, ce qui est dit dans les conclusions de toutes les méta-analyses, c'est que le rapport bénéfice/risque est toujours considéré comme favorable chez les patients en prévention secondaire. Autant, le problème de la prévention primaire qui a été évoqué tout à l'heure est beaucoup plus difficile, et de façon générale d'ailleurs l'aspirine n'est plus recommandée en prévention primaire sauf quelques groupes à risque. Autant, pour la prévention secondaire, je le répète, tout ce que j'ai lu démontre un rapport bénéfice/risque favorable.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons passer au vote. La discussion est entre un SMR important et un SMR modéré, et l'ASMR V qui est revendiquée. Élisabeth et Mathilde êtes-vous prêtes ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous sommes prêtes.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui, il y avait pas d'ISP ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 9 voix pour un SMR important, 10 voix pour un SMR modéré et 19 voix pour une ASMR de niveau V.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc un SMR modéré pour cette modification et une ASMR V.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous adoptons sur table ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, si vous êtes d'accord.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, très bien.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.