



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} juin 2022

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. LOVENOX - Examen – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à LOVENOX. Je vous laisserai vers 15 heures 30. C'est Michel qui continuera.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il y a deux départs sur LOVENOX, Madame Castaigne et Madame Mallat.

(Sylvie Castaigne et Ariane Mallat quittent la séance.)

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription dans une extension d'indication de LOVENOX, énoxaparine, dans l'indication de traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et la prévention de leur récidive dans la population spécifique des patients atteints d'un cancer actif.

Pour information, le deuxième dossier que nous allons voir par la suite est également dans la même indication, mais cette fois ce n'est pas une extension d'indication mais une réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique qui a été demandée par le laboratoire. Nous commençons donc avec la spécialité LOVENOX.

L'AMM a été obtenue le 16 septembre 2021 par une procédure de reconnaissance mutuelle sur la base d'un usage médical bien établi. L'indication, je vous en ai parlé, est le traitement prolongé des TVP/EP et la prévention de leur récidive chez les patients atteints d'un cancer actif.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important et une ASMR V par rapport aux autres héparines de bas poids moléculaire que sont la tinzaparine et la daltéparine. Ces deux HBPM ont l'indication dans cette sous-population spécifique.

À l'appui de cette demande, le laboratoire a fourni les données de trois études. Il s'agissait des études ONCENOX et CANTHANOX, qui ont respectivement inclus une centaine de patients, et de l'étude RETECAT, qui est une étude observationnelle rétrospective, de non-infériorité, comparant l'énoxaparine versus le groupe des HBPM constitué de patients qui pouvaient recevoir de la tinzaparine ou de la daltéparine. Les patients provenaient du registre RIETE, qui est un registre international des patients atteints de maladie thromboembolique veineuse et autres affections thrombotiques. Les patients devaient avoir initié un traitement à dose complète par énoxaparine ou par une autre HBPM pour la prévention secondaire de la MTEV pour au moins trois mois.

Je vais tout de suite laisser la parole au Professeur Daubert et au Professeur Lega, que je remercie, qui vous ont fourni un rapport commun sur cette évaluation. Je vais faire apparaître leurs diapositives.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je vais commencer. Merci, Jean-Claude. Je vais dire quelques mots introductifs. Vous savez que le lien entre cancer et thrombose veineuse est évident. C'est le fameux syndrome de Trousseau. Le cancer est un facteur de risque de

thrombophilie majeur. C'est malheureusement aussi une situation qui est fréquente puisque 18 % à 34 % des patients avec une maladie thromboembolique veineuse ont un cancer connu ou découvert au moment du diagnostic de thrombose.

Fort heureusement, quand les patients rentrent dans la maladie par la MTEV, l'incidence lors de la première année est plutôt faible. On produit des ranges. Je pense qu'on pourrait peut-être dire environ 5 %, ce qui fait qu'il n'y a pas de dépistage lorsqu'il existe une thrombose veineuse spontanée, hors examen clinique bien orienté et quelques tests biologiques. Les localisations les plus à risque sont les cancers de la ligne médiane, si vous me passez l'expression, à savoir l'estomac et le pancréas classiquement, mais la liste est non exhaustive. Le lymphome, le poumon, les cancers gynécologiques, la vessie, sont aussi réputés très thrombophiles. Chez les patients qui souffrent d'un cancer, bien évidemment le cancer a un poids sur la mortalité qui est extrêmement important, mais la maladie thromboembolique compte un peu et 5 %, 10 %, 15 % des patients peuvent décéder par l'événement thrombotique ou sa récurrence.

C'est toujours une situation extrêmement difficile, parce que le risque de récidive chez ces patients, même sous traitement, est plus important que chez les patients sans cancer, mais aussi du fait de la survenue de métastases au niveau notamment cérébral. Sur le site du cancer, notamment les sites muqueux, ces patients ont un risque majoré de saignement sous anticoagulant. On estime que globalement, le risque d'hémorragie majeur, avec les critères ISTH, est deux à trois fois plus important que dans une population contrôle. Globalement, à six mois il y a 1 % d'hémorragies majeures sous anticoagulant, et là on est plutôt à 2 %, 3 %, 4 %, ce qui pose des problèmes en pratique clinique quotidienne. D'ailleurs, les patients avec des métastases cérébrales sont habituellement exclus des essais contrôlés randomisés.

En cas de traitement prolongé, ce qui est la règle dans cette maladie malheureusement, parce qu'il est assez rare que l'on puisse guérir les patients du cancer et arrêter toute thérapeutique prothrombotique, on fait un traitement à la carte sur le risque thrombotique, sur le risque hémorragique et sur l'acceptabilité des traitements par des patients qui sont déjà polymédiqués.

Actuellement, les traitements de référence sont les HBPM pendant au moins trois à six mois. Si le patient n'est pas guéri, on poursuit le traitement anticoagulant parce qu'il est à risque thrombotique. Ces données d'essais résumés par cette méta-analyse montrent globalement que le risque de thrombose est réduit à peu près par deux, d'environ 40 %, pour les HBPM versus AVK sans augmentation du risque d'hémorragie majeure et sans effet sur la mortalité toutes causes, ce qui est assez attendu puisqu'il est assez probable que même s'il existe un effet de réduction de mortalité spécifique en rapport avec les événements thromboemboliques, c'est noyé dans la mortalité liée aux cancers, qui est beaucoup plus importante.

Globalement, le traitement de référence est probablement la dalteparine. C'était l'essai qui était produit dans la première méta-analyse, l'étude CLOT, puisque finalement l'intervalle de confiance était très loin de la non-significativité. On prescrit assez volontiers la tinzaparine. Ce sont deux HBPM qui sont administrés une fois par jour.

Il y a eu des essais de faible puissance ou avec une qualité méthodologique discutable qui ont testé l'énoxaparine, qui est utilisé en pratique clinique quotidienne, mais je ne peux pas dire tout de même que ce soit le traitement de référence, en tout cas en France, d'abord pour les données scientifiques, mais aussi parce que jusqu'à il y a quelques années, nous n'avions pas la galénique qui permettait de faire une injection par jour, ce qui fait que l'on devait faire deux injections par jour pour ces patients, avec une qualité de vie qui était relativement dégradée.

Qu'avons-nous actuellement concernant les anticoagulants oraux directs versus HBPM ? Il y a un essai qui a testé l'édoxaban. L'édoxaban était testé dans HOKUSAI-Cancer. C'est de la non-infériorité, avec globalement une marge de 1,5. Vous voyez que c'est un paradigme assez particulier. C'est-à-dire qu'on tolère quand même qu'il y ait +50 % de récurrence thrombotique dans ce contexte de thrombose associée au cancer. La marge de non-infériorité est atteinte. Il y avait aussi un surrisque d'hémorragie majeure sous édoxaban, ce qui fait qu'au-delà du fait que le laboratoire n'ait jamais demandé le market access en Europe, c'est une molécule qui à mon avis devrait être vue avec une certaine prudence.

Concernant le rivaroxaban, nous avons l'étude pilote SELECT-D qui ne permet pas de répondre à la question. Vous connaissez l'avis de la commission de Transparence de 2020, que je ne lis pas.

Il y a une étude assez récente, CASTA DIVA, qui était aussi une étude de non-infériorité, un peu désignée comme HOSUKAI-Cancer, pour laquelle il y avait très peu de patients inclus. Finalement, l'étude est négative par défaut de puissance.

Concernant l'apixaban, Jean-Claude vous présentera avec le chef de projet les résultats de ces études et le contenu du dossier.

Le dossier du laboratoire et sa demande sont principalement basés non pas sur un essai, mais sur une étude, l'étude RIETECAT. Le premier commentaire que l'on peut faire est que manifestement, il y a un défaut de validité externe parce que finalement, sur les 206 centres recruteurs, ce sont principalement des centres de médecine interne et/ou de pathologies vasculaires. Ce sont très peu de centres d'hématologie, et encore moins de centres de cancérologie. Je crois qu'il y a quatre centres au total.

Cela explique le fait, et cela nous a beaucoup frappés, Jean-Claude et moi-même, que le taux d'événements sous dalteparine est extrêmement faible. Vous voyez qu'il est de 2,5 %. Ce n'est absolument pas ce que l'on voit en pratique clinique quotidienne, puisque cela rejoint les taux de récurrence dans la maladie thromboembolique standard, en l'absence de cancer. Ce sont les données d'EINSTEIN, à 3,0 %. Dans HOKUSAI-Cancer, qui était cet essai testant l'édoxaban, on avait 11,3 %. Dans la méta-analyse de Posch dont je vous ai montré le forest plot préalablement, quand on fait la somme des événements sous HBPM, on obtient 7 %.

C'est très, très faible et c'est probablement expliqué par le fait que les cancérologues ne nous réfèrent pas tous les patients, en médecine interne et médecine vasculaire, qui présentent une thrombose. Soit il n'y a pas de place dans le service de référence, soit ce sont des thromboses extrêmement bizarroïdes, et c'est à ce moment-là que l'on peut être sollicité, mais le patient n'est pas toujours hospitalisé. Pour être inclus dans ce registre, il faut que les patients soient hospitalisés dans le service qui participe à la construction du registre. Cela a

probablement un impact sur la puissance de l'étude RIETECAT. Vous avez vu qu'il y avait 4 451 patients inclus, ce qui est majeur pour la maladie thromboembolique veineuse, et vous allez voir que les intervalles de confiance générés sont très larges parce qu'il y avait anormalement peu d'événements.

Pour arriver à la validité interne, souvenez-vous, on avait une marge de non-infériorité dans HOKUSAI-Cancer qui était de 50 %. Là, ils ont repris exactement la même chose. On pourrait se demander d'où cela vient. Habituellement, il y a quand même des règles pour calculer les marges de non-infériorité. Là, c'est un peu l'usage et/ou la faisabilité. Si on se dit qu'il y a un peu près 10 % de récurrence à six mois sous ADK, sous daltéparine cela fait 5 %, plus 50 % par rapport à daltéparine. Cela fait 7,5 % attendus pour la marge supérieure de non-infériorité sous énoxaparine. Je ne sais pas vous, mais cela fait 2,5 % de différence, on pourrait quand même s'attendre, avec notamment plus de 4 000 patients, à être un peu plus sécuritaire sur des événements qui peuvent être un peu fâcheux. On considère que quand une embolie pulmonaire survient, il y a environ 10 % à 20 % de risque de mourir de l'embolie pulmonaire, notamment dans la phase préhospitalière, où il peut y avoir des morts subites, et les patients évidemment ne sont pas forcément enregistrés comme souffrant d'embolie pulmonaire.

Vous voyez l'intervalle de confiance qui est généré par l'étude. La marge supérieure va jusqu'à 1,31, donc on ne peut pas exclure qu'il y ait +31 % d'événements thrombotiques quant à la récurrence sous énoxaparine versus un mélange de patients qui recevaient tinzaparine et daltéparine.

Vous voyez l'ajustement. C'était une estimation qui était « brute ». Ils ont donc conduit des ajustements qui étaient nécessaires, sans pourtant que cela change l'estimation ponctuelle ou la taille de l'intervalle de confiance. Ces ajustements ont dû être faits parce qu'on a des problèmes sur des facteurs de confusion.

Avant d'aborder les facteurs de confusion, comme je vous l'ai dit, ce sont des mélanges d'héparine, ce qui pose énormément de problèmes. On est très loin des paradigmes des essais contrôlés randomisés. D'abord, on a des mélanges de traitements par énoxaparine. Si l'on veut faire simple, il y avait 3 526 sous énoxaparine, 925 qui avaient autre chose que l'énoxaparine. En fait, ce n'était pas un schéma. C'était plusieurs schémas. Là où les flèches apparaissent, ce sont les schémas qui pourraient être conformes à l'actuelle AMM, donc une fois par jour. Soit ils le recevaient une fois par jour d'emblée, soit ils le recevaient deux fois par jour, puis un switch une fois par jour, ce qui est quand même plus l'usage. De ces 3 526 patients, on n'obtient finalement plus que 1 587 patients.

Vous avez vu qu'ils ont dû agréger des mélanges de schémas posologiques, et je ne pense pas, en tout cas sur la pharmacocinétique, que l'on puisse dire que ces schémas soient strictement identiques. Par ailleurs, dans le bras contrôle, on a un mélange aussi avec une très grande majorité de patients qui recevaient un traitement par tinzaparine, mais aussi une minorité qui recevait le traitement de référence en théorie, en tout cas dans les essais, qui est la daltéparine. Cela pose aussi un problème. C'est-à-dire que l'on ne sait plus bien à quoi correspondent les effets traitement, donc il faut admettre plusieurs hypothèses, que tout schéma d'énoxaparine est équivalent et que toute HBPM qui a une autorisation européenne est par ailleurs équivalente. Je ne suis pas sûr, sur l'expression rénale, sur la taille des molécules, que ce soit exactement la même chose.

Encore une fois, nous sommes très loin du paradigme des essais contrôlés randomisés. J'ai fait un screenshot des résultats concernant les caractéristiques des patients à l'inclusion, et j'ai compté 18 variables pour lesquelles la p value était inférieure à 0,05, ce que l'on ne fait pas habituellement sur une table 1. Vous voyez que c'était des populations, entre énoxaparine versus autre chose, qui étaient extrêmement hétérogènes. Même avec une p value inférieure à 0,1 vous auriez eu peut-être deux fois plus de variables. Je pense que stricto sensu, on devrait plutôt parler d'effectiveness ici, en se demandant quels sont les effets des héparines en vie réelle sur les études de cohorte, plutôt que d'efficacy.

D'ailleurs, ils le rapportent eux-mêmes en disant que la comparabilité n'est évidemment pas possible. Ils devaient faire des modèles ajustés par des pseudo-randomisations, par l'utilisation des scores de propension. C'est malheureusement usurpé. C'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas non plus ajuster sur tous les facteurs de confusion connus et inconnus, comme on peut le faire dans la randomisation par ce type de méthode.

Il y a aussi un risque de type 1. Quand on voit le plan d'analyse statistique, il y a le hazard ratio brut et le hazard ratio ajusté. Je ne sais pas pourquoi ils mettent que les analyses descriptives étaient aussi une primary analyse. Ce n'est pas évident. On comprend quand même que le hazard ratio ajusté est très probablement pour eux le critère de jugement principal, mais il y a aussi les hémorragies, même si c'est habituel pour nous en maladie thromboembolique veineuse. C'est-à-dire qu'ils génèrent des p values sur des critères de safety. Pourquoi pas ? En tout cas, ce n'est pas ajusté. Ce serait plutôt exploratoire. Dans les analyses de safety, vous voyez que cela ne va pas du tout dans le bon sens, que les patients sous énoxaparine versus traitements contrôles avaient un surrisque d'hémorragie majeure de +68 %. Les hémorragies majeures sont des événements assez lourds. Je ne vous détaille pas les critères, mais il faut perdre 2 points d'hémoglobine, mourir ou avoir un organe touché particulièrement embêtant pour nos patients.

Après, ils produisent une analyse ajustée. Je n'ai pas vu de plan d'analyse statistique, donc je ne sais même pas comment ni sur quoi cela a été ajusté. Il y a peut-être un risque, même si j'ai tout à fait confiance en nos confrères espagnols, d'inflation de type 1. Vous voyez que là, l'intervalle de confiance sur l'ajustement n'est plus significatif. Tout de même, on est toujours à +52 % sur de la safety. Il n'y a pas de surrisque de mortalité par hémorragie majeure, ce sont des événements tout à fait exceptionnels, mais il y a un recours à la transfusion qui est plus important dans le bras énoxaparine, à 1,9 % versus 0,9 %. Quand on voit l'explication des collègues par rapport à cela, ils disent qu'en fait les populations sont très débalancées et qu'il y a une confusion telle que très probablement, ce n'est pas lié à l'énoxaparine mais à la confusion.

Vous voyez notre gêne. Nous étions bien en ligne avec Jean-Claude. Je lui passerai la parole juste après. Si nous reprenons la doctrine de la HAS sur la non-infériorité, on devrait produire un essai contrôlé randomisé que nous n'avons pas, nous avons des données de cohorte qui posent de gros problèmes que je vous ai soulevés. Nous proposons donc, plutôt que les revendications du laboratoire d'un SMR important et d'une ASMR V, un SMR insuffisant.

Jean-Claude, tu veux peut-être ajouter quelque chose.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Tu as dit l'essentiel. Nous avons fait un rapport commun. Cela veut dire que nos analyses et nos conclusions sont communes. Je voulais juste signaler que dans le registre RIETACAT qui a servi de support à l'étude de non-infériorité, 80 % des patients avec maladie thromboembolique veineuse et cancer avaient reçu une HBPM en monothérapie et que parmi ces 80 %, la proportion de patients traités par énoxaparine était passée de 50 % en 2000 à 80 % en 2020.

Ce registre traduit en gros l'état des pratiques en Europe, donc à l'évidence, énoxaparine est très largement utilisé dans cette indication actuellement, et paradoxalement plus que les deux autres HBPM qui, elles, ont une autorisation européenne, la tinzaparine et la daltéparine, qui ne représentent plus aujourd'hui que 10 % et 5 % respectivement des prescriptions dans ce registre.

Très clairement, il existe une large utilisation hors AMM d'énoxaparine dans cette indication, et comme aucun signal de sécurité n'a été observé, on nous propose de faire une procédure d'agrément mutuel et une officialisation rétroactive de cette pratique.

Il n'en reste pas moins, comme l'a dit Jean-Christophe, qu'il vu de la demande de remboursement, LOVENOX apporte des preuves cliniques de niveau modeste, voire très modeste, pour supporter l'extension d'indication clinique concernée. Jean-Christophe y a fait allusion tout à l'heure, il y a deux ECR de phase 3, ONCENOX et CANTHANOX, de puissance individuelle très insuffisante pour conclure, et qui n'ont finalement de valeur que par leur contribution aux résultats positifs des méta-analyses comparant les HBPM en traitement continu et les HBPM avec relais précoce par AVK.

L'autre étude, l'étude de non-infériorité repose sur des données observationnelles, comme l'a dit Jean-Christophe. Ce n'est pas un essai clinique comparatif. C'est une cohorte incluse dans un large registre prospectif international sur la maladie veineuse thromboembolique, et à partir de laquelle le laboratoire a extrait les données pour faire une étude de non-infériorité.

Comme l'a dit Jean-Christophe, nous étions extrêmement surpris par le très faible taux d'événements thromboemboliques, de récidives d'événements thromboemboliques dans ce registre RIETECAT, de 2 %, alors qu'il est en moyenne de 7 % sous traitement actif dans les études comparatives de référence, en particulier dans les essais sur les autres HBPM.

Notre sentiment est qu'avec 139 centres recruteurs dans un cadre qui est observationnel, il y a eu probablement une sous-évaluation des événements thromboemboliques dans ce registre RIETECAT, qui limite bien sûr la valeur des résultats que l'on peut en tirer.

Concernant la tolérance, et en particulier le risque d'hémorragie majeure, les données sont plus cohérentes, mais on conçoit assez volontiers que dans un registre de ce type, on collige mieux les hémorragies majeures que les événements thromboemboliques, qu'il faut parfois aller rechercher, qui ne sont pas évidents cliniquement et pour lesquels il faut faire des investigations complémentaires.

Ce niveau de preuve doit être mis en parallèle avec celui des deux comparateurs, la tinzaparine et la daltéparine, qui avaient fait l'objet de vrais essais cliniques de supériorité avec une puissance adéquate, l'étude CLOT pour daltéparine et CATCH pour tinzaparine. J'étais plutôt

parti sur un SMR faible au départ, mais après discussion avec Jean-Christophe, j'abonde dans son sens d'un SMR insuffisant sur ces éléments.

(Pierre Cochat quitte la séance. Michel Clanet assure la présidence de séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Jean-Claude. Y a-t-il des questions ? Nous en avons discuté en Bureau. Bien sûr, nous avons entendu tout ce que vous avez dit et toutes les remarques que vous avez faites. La seule question que nous nous sommes posée et que je vous pose est que finalement, dans les hôpitaux, actuellement, les héparines de bas poids moléculaire sont des marchés.

Par conséquent, la question est de savoir si finalement, il n'y a pas des hôpitaux ou des établissements dans lesquels les malades sont essentiellement traités par du LOVENOX parce que les marchés vont vers le LOVENOX. N'y a-t-il pas un risque que certains patients ne puissent pas être traités ou soient traités hors AMM, eu égard au fait que justement il n'y a qu'une héparine de bas poids moléculaire disponible dans les hôpitaux ? C'est cette seule question qui faisait que nous nous posions la question de savoir si nous ne proposerions pas, comme Jean-Claude au départ, un SMR faible et une ASMR V. C'est vraiment en dehors de l'évaluation du dossier, sur laquelle nous vous suivons tout à fait.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est l'argument qui m'avait fait proposer plutôt un SMR faible au départ, mais il est évident que si nous raisonnons sur des preuves scientifiques qui sont celles sur lesquelles nous devons débattre et conclure, le SMR insuffisant est plus logique.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Nous étions, aux Hospices civils de Lyon, exactement dans la situation que tu évoces, Michel. C'est-à-dire que nous avions, au marché, uniquement l'énoxaparine, LOVENOX. Pour autant, c'était délivré par les PUI et on les utilisait le temps que les patients restaient en milieu hospitalier, puis on faisait des relais par daltéparine ou tinzaparine le plus souvent, parce que plus acceptables lors de la sortie des patients. On peut toujours traiter les patients et je crois que l'AMM a été donnée, donc ce n'est pas que l'on va traiter hors AMM. C'est plutôt la valorisation économique sur l'évaluation scientifique dont nous discutons aujourd'hui. Non ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, parce que je crois que si l'on ne remet pas les patients atteints d'un cancer actif, c'est effectivement dans l'AMM, mais ce n'est théoriquement pas remboursé. Je doute que ce soit le cas et que la sécurité sociale cherche des poux là-dessus.

Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ma question porte sur le positionnement spécifique dans le traitement du cancer. Pourquoi est-ce différencié des indications habituelles, finalement ? J'ai du mal à comprendre cela. C'est ma première question. Est-ce que cela ne se range pas dans les indications courantes du traitement des thromboses ?

J'ai ensuite un commentaire. Je vous invite à lire un éditorial très intéressant paru dans le Journal of Clinical Oncology en début d'année, qui remet en cause, avec une analyse de la littérature, le rôle si pathogène des thromboses au cours du cancer, et qui soulève l'hypothèse

que ce soit dans beaucoup de cas un événement associé au cancer, mais pas forcément un événement autant à risque qu'on l'a pensé par le passé. Si vous le souhaitez, je vous mettrai la référence parce que cela m'a beaucoup intéressé, même si je n'ai pas de compétence particulière sur le sujet.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je crois que pour la première question, la réponse est claire. Sur les données de la littérature, des revues de la littérature qu'on a faites et qui sont confirmées par ailleurs, le risque hémorragique est quand même beaucoup plus élevé chez les patients avec cancer, et en particulier dans les localisations digestives et gynécologiques urinaires que chez les patients sans cancer. La balance bénéfice/risque est donc moins favorable chez les patients avec cancer. Je pense que c'est pour cette raison que les agences ont voulu différencier ces populations avec cancer actif de la maladie thromboembolique veineuse en général.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ils sont à la fois à haut risque de récidive et à haut risque d'hémorragie, et ce de manière quasiment individuelle, ce qui fait que quand un patient sous anticoagulant rethrombose, ce qui est un événement exceptionnel, on nous dit « recherchez un syndrome des anticorps antiphospholipides » et surtout, il est de bon ton d'aller rechercher le cancer.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je vais vous poser la question par rapport à la pédiatrie, où un certain nombre d'enfants traités pour des leucémies ou éventuellement pour des tumeurs ont des cathéters, et en fait les thromboses sont essentiellement à partir des cathéters. Est-ce que ceci s'applique également ? Dans votre étude, avez-vous pu différencier les thrombophlébites des membres inférieurs ou d'ailleurs par rapport aux thromboses sur cathéter ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Dans cette étude RIETECAT, il y avait 25 % des patients qui avaient une thrombose des membres supérieurs. À ma connaissance, nous n'avions pas le raffinement, le détail, la granulation des thromboses qui étaient associées à la présence d'un cathéter. Tu as raison, ce sont effectivement des maladies relativement particulières parce que si l'on retire le cathéter, si on le peut, on retire un facteur causal extrêmement important et on n'est pas forcément obligé de traiter les gens de manière prolongée, d'autant plus que parfois le cathéter est complètement causal parce qu'il abîme l'endothélium. On le voit au scanner lors d'évaluations sur l'embolie pulmonaire.

Il y avait 25 % de thromboses de membres supérieurs, et je pense qu'il y avait quand même un bon paquet de gens qui devaient avoir des cathéters. Cliniquement, je pense qu'il y en avait au moins 60 %. Une thrombose de membre supérieur sans cathéter dans le domaine oncologique, cela arrive, mais ce n'est pas si fréquent.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord, donc cela doit jouer un rôle. En tout cas, chez l'enfant où les risques de thrombose sont exceptionnels, ce sont essentiellement les prothèses, donc les cathéters veineux centraux utilisés pour d'autres choses, qui sont les causes de thrombophlébites et d'embolies pulmonaires.

Michel Clanet, Vice-Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- C'était par rapport à ta remarque de tout à l'heure, Michel, sur l'accès ou pas du médicament. On connaît le poids de l'énoxaparine au niveau des établissements, mais nous allons voir après un autre médicament dans la même indication qui, pour le coup, a une présence auprès des établissements qui est quand même notable, donc il y a une alternative avec un niveau de preuve bien supérieur à celui de l'énoxaparine. S'agissant de la crainte qui se pose si nous donnons un SMR insuffisant alors que le LOVENOX a une place prépondérante au niveau de la PUI, il y a de toute façon une alternative qui est là et qui en plus a un niveau de preuve supérieure.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ok.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Juste pour revenir sur la dispensation du LOVENOX à l'hôpital, en effet c'est un médicament qui est soumis au marché et qui est en intra-GHS, donc il n'y a pas de problème de financement, de liste en sus, de choses comme cela. C'est un médicament déjà bien implanté. Il n'y a pas de remontée d'indication d'utilisation du LOVENOX à l'hôpital. C'est de l'intra-GHS. C'est comme le DOLIPRANE. C'était juste une remarque sur le circuit.

J'avais une demande de précision sur la place des AVK dans cette sous-population. Peut-être que nos collègues oncologues ont une remarque à faire sur la place des AVK dans cette sous-population. Est-ce qu'on les considère comme des comparateurs cliniquement pertinents ? Nous l'avions déjà évoqué avec Monsieur Daubert et Monsieur Lega, mais y a-t-il d'autres remarques ou d'autres précisions ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Clémence ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je peux vous parler de la pratique clinique et de ce que nous faisons. Je ne sais pas comment cela se passe dans tous les établissements de France, mais c'est sûr que nous utilisons plutôt l'INNOHEP, donc la tinzaparine, qui a l'AMM et qui est référencé. En tout cas, à l'Institut Curie où je travaille et dans les établissements où j'ai été, on utilise l'INNOHEP en curatif s'il y a des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires. En général on fait trois mois.

Après, sur les recommandations américaines, ils passent beaucoup plus vite aux anticoagulants oraux. Je crois que parfois ils le font même d'emblée quand il y a une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. En tout cas, en France, on a tendance à attendre deux ou trois mois, et parfois six mois. Cela dépend des centres, mais nous passons plutôt pendant trois mois une anticoagulation injectable, et après bien sûr, pour la qualité de vie du patient, nous passons à des anticoagulants oraux au bout de trois mois, si la maladie est stable, puisqu'on sait que quand la maladie est en progression c'est un facteur de risque supplémentaire et on préfère garder l'anticoagulation injectable. Si la maladie est stable et contrôlée, on passe à des comprimés, mais c'est après coup. Ce ne serait pas en préventif. Ce ne serait pas en curatif immédiat, pour situer la chose, en tout cas en pratique.

Le LOVENOX, donc l'énoxaparine, est utilisé de façon préventive de la chirurgie ou parce que le patient est hospitalisé, à simple visée préventive. Je ne pense pas qu'on l'utilise plus particulièrement parce que nos patients ont des cancers, en tout cas. C'est plus dans la visée

préventive simple de l'hospitalisation, en vue de prévenir une potentielle thrombose veineuse profonde.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Je crois que nous pouvons voter. Vu ce que j'ai entendu, je pense que nous votons entre un SMR suffisant et insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 20 votes pour ce produit. Nous avons 19 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention.

Michel Clanet, Vice-Président.- L'adoptons-nous sur table ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous allons nous laisser un peu de temps pour la rédaction, si vous le voulez bien.

(Sylvie Castaigne et Ariane Mallat rejoignent la séance.)