



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 février 2023

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. DUOPLAVIN - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à DUOPLAVIN.

Un chef de projet, pour la HAS.- Aujourd'hui, vous revoyez la réévaluation de DUOPLAVIN suite à une demande d'étude post-inscription qui avait été faite par la CT en 2015. DUOPLAVIN est une association fixe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique.

Je vais vous lire l'indication en globalité pour que ce soit très clair. Le DUOPLAVIN est indiqué en prévention secondaire des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par clopidogrel et l'acide acétylsalicylique. DUOPLAVIN est une association fixe pour la poursuite du traitement :

- d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent ;
- d'un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

C'est une AMM qui date de 2010 et qui est centralisée. En 2015, la CT avait voté pour un SMR important. Là, le laboratoire revendique le maintien de ce SMR important sans objet pour l'ASMR et l'ISP.

Pour rappeler le contexte, ce dossier a eu sa demande d'inscription en 2010, basée essentiellement sur des études de bioéquivalence entre DUOPLAVIN et l'association libre. Il y a eu un SMR important et une ASMR V par rapport à la prise séparée qui ont été votés, et il était positionné en deuxième intention par rapport aux associations libres.

La commission avait souligné l'intérêt de cette association à dose fixe, mais avait demandé la mise en place d'une étude EPI. En 2015, ce produit avait été revu par la CT suite à cette étude EPI qui avait été faite entre temps et qui avait mis en évidence un mésusage à la hauteur de 18,3 % des patients.

À la suite de cette réévaluation, la CT avait également maintenu ses conclusions précédentes, mais avait redemandé la mise en place d'une étude post-inscription pour vérifier le bon usage de DUOPLAVIN sur la base des données déjà disponibles. En parallèle, une lettre aux prescripteurs avait été rédigée par l'ANSM et diffusée en 2015.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a notamment soumis les résultats de l'étude post-inscription qu'il a mise en place. Elle est faite à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). C'est une analyse rétrospective à partir des données disponibles de remboursement chez les patients pour lesquels une première délivrance de DUOPLAVIN était identifiée entre 2015 et 2017.

Le critère de jugement principal était le même que pour la première EPI, c'est-à-dire :

- les patients traités dans l'indication médicale de l'AMM ;
- les patients déjà traités par clopidogrel et acide acétylsalicylique en prise séparée ;
- le respect de la posologie conformément au RCP et l'absence d'antiagrégant plaquettaire coprescrit.

La combinaison de ces trois critères met en évidence que le respect de ces trois critères est à la hauteur de 8,7 % dans l'échantillon étudié. Monsieur Daubert reviendra sur ce point plus en détail.

Dans cette étude il y a eu également d'autres critères de jugement qui seront plus détaillés par la suite par Monsieur Daubert. Nous y reviendrons ensemble.

Un point de détail non négligeable est que nous avons pu échanger avec l'ANSM, qui nous a informés du fait qu'une modification était en cours par l'EMA sur l'AMM. Ce n'est pas encore validé, ce n'est pas encore considéré valide, mais c'est en cours.

L'information importante est que finalement, dans l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, il est ajouté qu'en plus des patients traités médicalement, les patients subissant une ICP peuvent être aussi éligibles à ce traitement.

Je laisse la parole au Professeur Daubert qui nous a fait un rapport sur ce produit.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- DUOPLAVIN est un dossier assez simple en apparence, mais qui en réalité est assez confus. La confusion débute avec le libellé de l'indication d'AMM qui a été souligné par le chef de projet à l'instant, qui n'a pas évolué depuis 2010 et qui, il faut bien le dire, n'est plus en phase avec les recommandations scientifiques et les pratiques cliniques actuelles.

Après un chapeau général qui pourrait autoriser une large utilisation de DUOPLAVIN en prévention cardiovasculaire secondaire, l'intitulé restreint l'indication aux suites de syndromes coronaires aigus, ignorant les interventions coronaires percutanées (ICP) au cours des syndromes coronariens chroniques qui, pourtant, représentent la principale utilisation actuelle de ce produit.

Concernant les syndromes coronaires aigus, leur définition, leur classification et leurs modalités de prise en charge ont largement évolué depuis 2010. En cas d'infarctus, la prise en charge repose prioritairement sur l'IPC, sur la revascularisation instrumentale en urgence, moins de 2 heures dans les infarctus ST+ (STEMI), moins de 24 heures dans les infarctus ST- (non STEMI). La place de la thrombolyse s'est considérablement limitée dans les STEMI, avec moins de 6 % des patients pris en charge en France en 2015.

La prise en charge de l'angor instable est tout à fait différente de celle des syndromes coronaires aigus. Le terme d'infarctus sans onde Q n'a plus cours depuis déjà un bon nombre d'années. On nous a dit qu'une actualisation de l'AMM était prévue, mais pas encore publiée. Je ne suis pas sûr qu'elle répondra à toutes les évolutions nécessaires.

J'ai essayé de résumer dans ce tableau les recommandations internationales les plus récentes sur les indications et modalités d'utilisation de la double antiagrégation plaquettaire (DAPT), dont la DAPT clopidogrel-aspirine dans les syndromes coronariens aigus et chroniques, mais aussi dans les artériopathies périphériques et dans la prévention des récives d'AVC non emboliques ou d'AIT, ce qui pourrait, avec le chapeau général que nous avons cité tout à l'heure, représenter des indications potentielles de DUOPLAVIN.

Ces recommandations reposent sur des preuves solides avec de multiples essais cliniques randomisés, et c'est probablement l'un des domaines les mieux investigués en pathologies cardiovasculaires.

La première observation sur ces recommandations est que la plupart des indications actuelles de DAPT sont associées à une IPC, à un geste interventionnel de stenting.

La deuxième observation est que le geste de revascularisation est immédiatement précédé d'une dose de charge d'antiagrégant, l'aspirine 150-300 milligrammes per os, et un P2Y12, celui que l'on choisira ensuite pour le traitement de phase aiguë puis de maintenance. Si c'est le clopidogrel, la dose de charge est de 300 à 600 milligrammes. Ainsi, la majorité des patients éligibles à la DAPT auront déjà reçu les deux produits isolément en dose de charge.

Dans les syndromes coronaires aigus, les recommandations ont récemment évolué et concernent les ST+ comme les ST-. Les P2Y12 de nouvelle génération, prasugrel ou ticagrélor, associés à l'aspirine, sont maintenant recommandés en première intention car plus puissants et plus homogènes que le clopidogrel avec toutefois un risque hémorragique significativement plus élevé.

Un traitement de maintenance est recommandé pour une durée de 1 an avant de passer à une monothérapie au long cours. Pendant cette phase de maintenance, il est recommandé soit de poursuivre avec le même P2Y12 que celui qui était utilisé en phase aiguë, soit de switcher après 1 semaine à 1 mois pour le clopidogrel, produit moins puissant, mais à risque hémorragique réduit. Le bénéfice/risque de cette stratégie dite de désescalade est soutenu par plusieurs essais cliniques dont deux essais académiques dont je dirai quelques mots dans un instant.

Dans les syndromes coronariens chroniques en post-IPC, les recommandations n'ont pas changé car les antiagrégants de nouvelle génération ont échoué à montrer une supériorité par rapport à la DAPT clopidogrel-aspirine pendant 6 mois. Cette DAPT traditionnelle reste donc de mise en première intention chez les patients coronariens chroniques en post-IPC.

Nous verrons dans un instant que c'est dans cette indication hors AMM que DUOPLAVIN a été le plus utilisé dans l'EPI, ce qui n'est pas illogique car les procédures sont réalisées en hospitalisation de courte durée, voire en ambulatoire, et une association fixe peut constituer un traitement de sortie adapté sans besoin de substitution secondaire.

Chez les patients avec artériopathie périphérique ou carotidienne avec là encore une intervention de revascularisation instrumentale, c'est encore la bithérapie clopidogrel-aspirine qui reste recommandée, mais sur une durée plus courte, de 1 mois.

En prévention des récurrences d'AVC et d'AIT, les recommandations sont moins claires. Les dernières guidelines américaines proposent une bithérapie clopidogrel-aspirine pour une durée maximale de 3 mois, mais seulement dans des populations sélectionnées que je pourrai détailler si vous le souhaitez.

Ainsi, il reste de nombreuses indications de DAPT clopidogrel-aspirine à dose fixe, typiquement 75-75, et donc potentiellement de DUOPLAVIN. Toutes ces indications ont aujourd'hui une recommandation de durée limitée dans le temps, et c'est le principal fait nouveau par rapport aux précédentes évaluations. C'est une recommandation de durée limitée car il existe une forte évidence qu'au-delà de cette durée, le bénéfice/risque n'est pas favorable comparé à la monothérapie.

Je passe maintenant sur les deux études de désescalade, l'une de supériorité et l'autre de non-infériorité. Comme toutes les études de stratégie, il s'agit d'études en ouvert avec comme critère primaire le bénéfice net combinant événement ischémique et événement hémorragique. Les résultats semblent valider la stratégie de désescalade avec switch après 1 semaine à 1 mois d'une DAPT prasugrel-aspirine vers une DAPT clopidogrel-aspirine. Comme vous le voyez sur cette diapositive, le bénéfice porte principalement sur la réduction des événements hémorragiques sans surrisque d'événement ischémique.

Dans son dernier avis en 2015, la commission de la transparence avait demandé une EPI du fait d'une suspicion de mésusage. Le laboratoire a répondu par une étude observationnelle rétrospective basée sur une extraction à partir de la base EGB du SNIIR-AM. Les objectifs étaient :

- d'estimer la proportion de patients traités par DUOPLAVIN conformément à son AMM ;
- d'évaluer la proportion de patients déjà traités par aspirine et clopidogrel pris isolément avant l'introduction de DUOPLAVIN ;
- d'estimer la conformité de la posologie reçue avec celle des RCP ;
- d'évaluer le taux de coprescription induite avec un autre antiagrégant plaquettaire.

Les données de 1 951 patients qui ont reçu DUOPLAVIN entre 2015 et 2017 ont été analysées. Comme vous pouvez en juger, ces données sont d'un niveau assez modeste. Elles suggèrent que le chapeau général de l'indication AMM a été respecté dans 91,3 % des cas, mais l'intitulé complet, à savoir une prescription post-SCA – le syndrome coronaire aiguë – n'était respecté que dans 30,1 % des cas. Sans surprise, compte tenu des recommandations et pratiques en France, l'indication majoritaire était les suites d'une IPC hors syndrome coronaire aigu dans 53,5 % des cas.

En ce qui concerne le traitement préalable par clopidogrel et aspirine pris isolément, je ne suis pas surpris que DUOPLAVIN ait été prescrit d'emblée chez une majorité de patients. Rappelons que la plupart avaient bénéficié d'une IPC avec stenting et avaient donc reçu une dose de charge de chacun des deux antiagrégants isolément. Ils pouvaient donc être considérés comme ayant reçu un traitement préalable par clopidogrel et aspirine.

Sans surprise, la posologie recommandée de DUOPLAVIN était respectée dans 99 % des cas. Enfin, une coprescription d'un autre antiagrégant n'a été documentée que chez 6,9 % des patients. Il s'agissait le plus souvent d'aspirine à faible dose sous une autre forme.

Au total, à mon sens, ces données ne suggèrent pas de large mésusage de DUOPLAVIN en termes de posologie et de coprescription. Le taux élevé de prescriptions hors AMM stricte s'explique par le décalage entre l'intitulé de l'AMM et l'évolution des recommandations et pratiques cliniques. Cet usage hors AMM est à mon avis acceptable, car fondé sur des preuves cliniques solides. La principale limite de cette étude est l'absence d'information sur la durée du traitement. La lecture du rapport pourrait laisser penser qu'il s'agit d'un traitement continu et donc potentiellement à vie.

Au total, la place de la DAPT aspirine-clopidogrel dans la stratégie de prévention secondaire des événements liés à l'athérombose chez l'adulte a évolué au cours des dernières années. Dans les SCA, elle reste recommandée comme alternative au P2Y₁₂ de nouvelle génération associée à l'aspirine en traitement de maintenance, passée la phase aiguë, et elle reste recommandée en première intention chez les patients coronariens chroniques après procédure d'IPC, avec une recommandation de haut niveau, classe IA. Rappelons-le, cette indication était majoritaire dans la population de l'EPI.

En parallèle, les modalités de prescription ont changé. Pour réduire le risque de complication hémorragique, la durée maximale recommandée de DAPT est maintenant limitée à 6 ou 12 mois selon l'indication et peut être réduite en cas de risque hémorragique élevé. J'attire l'attention de la commission sur le fait que cette limitation de durée n'apparaît pas clairement dans les RCP actuels, que les médicaments soient pris isolément ou en association fixe, et bien sûr ce vide pourrait autoriser une prescription continue au long cours, voire à vie.

La dose fixe 75+75 n'est pour moi pas un problème pratique, car la posologie recommandée en France pour chacun des produits lorsqu'ils sont administrés isolément est une posologie fixe de 75 milligrammes. Enfin, les données d'utilisation pratique telles qu'elles apparaissent dans l'EPI sont plutôt rassurantes à mon avis.

En résumé, malgré les caractéristiques inhabituelles de ce dossier, je pense qu'il est raisonnable de maintenir l'avis que nous avons donné en 2015 sur ce produit, c'est-à-dire un SMR important.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, Jean-Claude. Merci. Je trouve cette évolution assez logique. Albert ?

• **Albert Trinh Duc, membre de la CT.-** Je suis comme Jean-Claude, j'insiste tout particulièrement sur la durée du traitement. Est-ce que dans l'étude EGB, on sait combien de temps les patients étaient restés sous la double antiagrégation ? Quand on reprend l'excellent tableau de synthèse de Jean-Claude, c'est au maximum 1 an. Sait-on combien il y a eu de patients prenaient plus de 1 an de cette double antiagrégation ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Nous ne le savons pas, malheureusement. Ce n'était pas l'un des objectifs de l'étude. C'est en fait le gros problème actuel des doubles antiagrégations plaquettaires. Nous savons maintenant qu'au-delà d'une durée de 6 à 12 mois

selon les indications, le bénéfice/risque n'est plus favorable, avec un risque hémorragique accru par rapport à la monothérapie antiplaquettaire, qu'il s'agisse de l'aspirine ou du clopidogrel.

Je pense que, comme il ne semble pas prévu de faire évoluer les RCP, et de toute façon ce n'est pas notre objet, il faudrait trouver un moyen d'informer les prescripteurs éventuels de cette limite de temps qui n'est pas claire actuellement.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Elle n'est pas claire, Jean-Claude, mais elle tend à se raccourcir au fil du temps quand même.

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

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Plus le temps passe et plus les études montrent que cela ne sert à rien de le mettre aussi longtemps, et en tout cas c'est dangereux.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Tout à fait, et la messe n'est pas encore dite. Je disais tout à l'heure que c'était un domaine extrêmement actif des investigations en pathologies cardiovasculaires. Cela continue, il y a pratiquement tous les mois, dans les grandes revues cardiologiques ou de médecine, de nouveaux essais sur le sujet. Je pense que cela va aboutir, dans les mois ou années qui viennent, à des limitations complémentaires de durée, mais actuellement les recommandations sont celles que j'ai données.

Pierre Cochat, Président.- Francis ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'est intéressant parce que je trouve que la modification des indications limite finalement un peu la portée de l'étude puisqu'au départ, les objectifs sont différents de ce qu'on retrouve. C'est intéressant de voir qu'il y a une adéquation avec la modification des indications, néanmoins cela ne correspond pas tout à fait à l'objectif.

J'avais une question. Avons-nous une idée de la compliance ? En principe, l'association des deux produits a aussi comme intérêt d'améliorer la compliance au traitement. Avons-nous une idée de la compliance au traitement des patients durant la période de prescription ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Dans l'EPI, non. Il faudrait revenir au dossier initial, mais qui date déjà d'il y a quinze ans, pour savoir si des études d'observance avaient été faites. Effectivement, l'objectif principal de ces associations fixes est de faciliter le traitement et d'améliorer son observance. Nous n'avons pas de données récentes là-dessus.

Un chef de projet, pour la HAS.- En 2010, ce n'était basé que sur des études de pharmacocinétique et il n'y avait pas eu d'étude sur l'observance à ma connaissance.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous votions sur le maintien ou pas du SMR.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour répondre notamment aux discussions sur la durée, en interne et avec Monsieur Daubert nous pensions qu'il était adéquat de proposer une fiche BUM pour rappeler la durée des traitements.

Pierre Cochat, Président.- Oui, j'ai oublié de le dire. Je suis tout à fait d'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela permettra de voir aussi les indications qui sont recommandées avec un haut niveau de preuve, comme Monsieur Daubert vient de l'expliquer.

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas s'il y a des gens de l'ANSM, mais envisagez-vous de faire un document à diffuser après côté ANSM ?

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai échangé avec le service cardiologie, et pour l'instant, il n'en est pas question, d'autant que cela a été fait en 2015. L'étude EGB a montré quand même que cette lettre aux prescripteurs a servi, puisque nous avons vu quand même qu'en 2016 il y avait une amélioration de l'utilisation du produit. Là, en l'occurrence, il n'est pas question à ce stade de faire quoi que ce soit côté ANSM, d'où l'intérêt aussi de notre côté de proposer une fiche BUM.

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons faire la fiche, oui.

Souad Faidi, pour l'ANSM.- Je confirme ce que dit le chef de projet. Tant qu'il n'y a pas de signal remonté qui prouve qu'il y a une problématique de durée de traitement qui peut être à risque, il n'est pas prévu de faire quoi que ce soit, mais je remonte le point à l'équipe en charge du produit pour voir si nous ne pouvons pas éventuellement regarder s'il n'y a pas de choses qui remontent au sujet de ce mésusage par rapport à la durée de traitement, en termes d'effets indésirables.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Cela ne remontera pas. Ce sont des patients qui peuvent garder cela pendant 1, 2 ou 3 ans. Si jamais la personne saigne, elle ne fera pas un signalement parce qu'elle sait très bien que c'est un médicament qui potentiellement va faire saigner, donc cette information ne remontera jamais. Je partage complètement l'intérêt d'une fiche de bon usage.

Pierre Cochat, Président.- Cela ne m'empêche pas. On peut faire les deux.

Souad Faidi, pour l'ANSM.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Je pense d'ailleurs que le courrier ANSM sera plus lu que la fiche de bon usage. C'est le problème, mais c'est comme cela. Je suis en tout cas bien d'accord sur la proposition d'une fiche BUM, il n'y a pas de discussion là-dessus. Je propose donc que vous votiez sur le maintien ou pas, mais de toute façon associé avec une fiche BUM.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 20 voix pour le maintien de l'avis.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

(La séance se poursuit.)

Pierre Cochat, Président.- Je fais juste un petit retour en arrière. Êtes-vous d'accord pour adopter sur table DUOPLAVIN ? Avez-vous des objections ?

(La commission n'exprime aucune observation.)