



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mai 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. Examen Réévaluation suite à résultats étude post-inscription : ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml (fondaparinux sodique) (CT-19934) VIATRIS

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à ARIXTRA.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il va nous être présenté par la chef de projet avec Sylvie Chevret et Jean Claude Daubert comme rapporteurs.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd'hui ARIXTRA à base de fondaparinux au dosage de 2,5/0,5 ml en solution injectable en seringue préremplie. Il s'agit d'une réévaluation suite à un dépôt d'étude post-inscription demandée par la CT. L'indication concernée, c'est le traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée.

Pour rappel, dans l'AMM, il est bien précisé que la posologie préventive, c'est 2,5 mg une fois par jour en sous-cutané, 30 à 45 jours chez les patients présentant un risque élevé de complications thrombo-embolique. Pour rappel, dans le RCP, il est bien spécifié que la TVS est spontanée, aiguë, symptomatique, isolée des membres inférieurs d'une longueur ≥ 5 cm, confirmés par un examen échographique et à distance inférieure ≤ 3 cm à la jonction saphéno-fémorale. Il s'agit d'une AMM de 2002 et d'une extension de l'indication de 2010. C'est la seule spécialité avec l'AMM dans le traitement de la TVS.

Les revendications du laboratoire, c'est un passage du SMR modéré à important. Ils revendiquent un ISP, alors qu'à ce jour, il n'y en a pas

Pour rappel, le dossier avait été évalué par la CT en 2011 sur la base essentiellement de l'étude CALISTO qui avait démontré une supériorité sur un critère composite. On reviendra en détail sur cette étude. La CT avait voté un SMR modéré avec un rapport efficacité-effets indésirables modéré du fait que dans l'étude CALISTO, les patients étaient à faible risque thrombotique et hémorragique. La différence observée sur les complications cliniquement pertinentes, TVP et EP symptomatiques, étaient modestes et l'intérêt de ce mode de traitement n'était pas solidement établi. L'ASMR était de niveau V.

En 2011, un ISP faible avait été voté et quand il a été revu en 2013, il a été voté qu'il n'y avait pas d'ISP. Il a été revu également en 2015 dans le cadre d'un renouvellement d'inscription dans la globalité de toutes les indications de l'AMM.

En 2011, la CT avait conditionné cet avis favorable à la réalisation d'une EPI. En effet, les critiques données en 2011 portaient essentiellement sur l'étude CALISTO qui, malgré une méthodologie rigoureuse et un bénéfice clinique dans la population des patients, le choix du critère principal du composite était discutable car les événements qui le composent n'avaient pas tous la même pertinence clinique, à savoir que les EP et TVP symptomatiques ne posaient pas de problème. L'extension de la jonction saphéno-fémorale n'était pas un facteur de risque établi et l'évolution vers un événement thromboembolique veineux profond n'était pas un facteur prédictif également établi.

Le résultat observé, reposant surtout sur une réduction de la récurrence et l'extension de la TVS, était de nature à réduire la taille du bénéfice clinique attendu. De plus, les critères d'inclusion étaient probablement à sélectionner vers une population à faible risque thrombotique et du fait d'un faible risque hémorragique. Il y a eu très peu de complications thromboemboliques profondes à 45 jours

Commission de Transparence

Examen Réévaluation suite à résultats étude post-inscription :
ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml (fondaparinux sodique) (CT-19934) VIATRIS

dans le groupe placebo et des complications hémorragiques dans le groupe fondaparinux. Ainsi, la transposabilité des résultats n'était pas assurée dans une population de patients plus à risque thrombotique et/ou hémorragique. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, il y a une adaptation posologique dans le RCP, mais l'étude CALISTO n'en a pas apporté les preuves.

À la suite de ces critiques, la commission avait demandé une EPI afin d'avoir des éléments pour soulever ces incertitudes, à savoir :

- les caractéristiques des patients traités pour TVS, notamment celles des patients traités avec ARIXTRA ;
- une comparaison de profils des patients ;
- les traitements prescrits, dont ARIXTRA, et les conditions réelles d'utilisation ;
- l'impact sur la morbi-mortalité, notamment en termes de survenue des ETV et des hémorragies majeures ;
- une analyse comparative de cet impact selon les stratégies ;
- l'impact sur l'organisation des soins.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a mis à disposition les résultats :

- De l'étude PERSEUS qui répond à la demande de la CT, à savoir une étude post-inscription prospective réalisée en France entre 2014 et 2015. Monsieur Daubert reviendra en détail sur cette étude.
- De l'étude allemande INSIGHTS-SVT, étude observationnelle, prospective et multicentrique réalisée en Allemagne. Monsieur Daubert et Madame Chevret reviendront en détail sur ces études.

À l'appui de sa demande, le laboratoire rappelle que de nouvelles recommandations datent de 2019 en France, mais ces recommandations s'appuient essentiellement sur l'étude CALISTO dont les critères étaient très spécifiques. Elles recommandent ARIXTRA selon ces critères. Monsieur Daubert reviendra également en détail.

Je laisse la parole à Monsieur Daubert, puis Madame Chevret qui apportera un œil plus éclairé sur la méthodologie.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Merci. Comme vous l'avez rappelé, l'avis 2011 avait été conditionné par la réalisation d'une EPI avec mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France en médecine libérale.

Avant de discuter des résultats de cette EPI ou plutôt de ces EPI, puisque le laboratoire a déposé deux études, une française et une allemande, quasi similaire. Avant de discuter sur ces EPI, je voudrais revenir brièvement sur la pathologie. Les thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs sont souvent assimilées aux varices, avec une connotation de préjudice esthétique beaucoup plus que

de pathologie véritablement à risque. Cette vision est probablement réductrice, comme l'ont illustré plusieurs études épidémiologiques.

La plus robuste, résumée sur cette diapositive et citée en référence dans toute la littérature, est une étude multicentrique institutionnelle française financée par le PHRC et publiée dans une grande revue en 2010. L'étude post-hoc avait inclus 844 patients avec une TVS aiguë symptomatique.

Parmi les patients qui avaient bénéficié à l'inclusion d'un bilan extensif :

- un quart avait l'évidence d'une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire associée à la TVS et relevait d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique pendant au moins trois mois ;
- les trois quarts restants avaient une TVS isolée et constituent la population qui nous intéresse aujourd'hui.

Dans cette population particulière, au terme d'un suivi prospectif de trois mois, un nouvel événement thromboembolique avait été documenté chez 10 % des patients avec un tiers de TVP et/ou EP et deux tiers de récidives ou d'extensions de TVS.

Les stratégies thérapeutiques testées dans les essais cliniques se sont toutes basées sur ces données épidémiologiques, sur les données de l'étude post, avec pour objectif de prévenir ce risque de nouveaux événements estimés à environ 10 % à trois mois.

J'ai essayé de résumer sur ce tableau les données des trois principaux essais cliniques randomisés qui ont été réalisées dans cette indication :

- L'essai STEROX comparait l'énoxaparine à dose préventive, un AINS par voie orale et un placebo. Cet essai montrait une tendance favorable en faveur de l'énoxaparine, mais il n'avait pas la puissance nécessaire pour conclure, donc on laisse de côté.
- L'essai CALISTO, l'étude sur laquelle reposait l'avis de 2011, il s'agissait d'une large étude sur 3 000 patients de phase III en double aveugle comparant fondaparinux 2,5 mg, une dose préventive à un placebo avec un composite associant mortalité toutes causes, événements thromboemboliques profonds ou embolies pulmonaires et récidives ou extensions de TVS. Cette étude a été publiée dans le New England Journal of Medicine en 2011. À trois mois, l'incidence du critère composite était de 0,9 % dans le bras fondaparinux versus 5,9 % dans le bras placebo, soit une réduction du risque absolu de 5 %. Comme vous le pouvez le voir, l'incidence d'événements profonds et/ou d'embolies pulmonaires était faible, respectivement 0,2 % et 1,3 %. Si on donne des valeurs quantitatives, c'était un événement dans le groupe fondaparinux et 20 dans le groupe placebo. Exprimé sous ce mode, cela peut apparaître plus significatif.
- L'étude SURPRISE est plus récente puisqu'elle a été publiée sept ans après CALISTO. Elle a comparé riverains rivaroxaban, un anticoagulant oral direct à faible dose et fondaparinux 2,5

mg. Il s'agissait d'un essai en ouvert de non-infériorité, 452 patients suivis comme les précédents 45 jours. Le critère primaire était le même que dans CALISTO. La non-infériorité a pu être vérifiée avec 3 % d'événements dans le groupe rivaroxaban à 2 % dans le groupe fondaparinux. On peut remarquer le taux d'événements plus faible qu'attendu dans les deux bras, ce qui pourrait démontrer une certaine efficacité du traitement anticoagulant, quel qu'il soit dans cette indication, anticoagulant à faible dose.

Comparés aux données épidémiologiques de référence, ces résultats tendraient à démontrer l'efficacité d'une anticoagulation à dose prophylactique sur une durée de 45 jours. Un point important qu'il faut souligner, c'est la bonne tolérance puisque aucune hémorragie majeure n'a été observée dans STEROX et SURPRISE, et moins de 1/1000 d'hémorragies majeures sous fondaparinux dans l'essai CALISTO, ce qui est assez remarquable pour un essai sur une anticoagulation sur une durée de 45 jours.

De nombreuses méta-analyses de ces essais et d'autres petites études randomisées ont été réalisées. Elles vont exactement dans le même sens.

Les recommandations nationales et internationales actuelles peuvent être résumées dans le tableau de droite que j'ai emprunté à la *Canadian Thrombosis Association*. En France, nous disposons de recommandations de bonnes pratiques publiées en 2019. Elles disent à peu près la même chose que les Canadiens et les autres recommandations internationales. En France, la seule recommandation de haut grade 1+ concerne le fondaparinux à la dose de 2,5 mg/jour pendant 45 jours pour traiter les patients avec TVS isolé, avec les critères de CALISTO, c'est à dire une thrombose > 5 cm de long et une extrémité située à > 3 de trois cm de la jonction saphéno-fémorale. C'est extrêmement précis, mais cela a l'air d'avoir beaucoup d'importance pour les médecins vasculaires.

Venons-en aux EPI. Comme elles ont un design similaire, j'ai résumé dans un même tableau les données de l'étude française PERSEUS et celles de l'étude allemande INSIGHT. Les résultats ont été publiés respectivement en 2017 et 2023.

- Ce sont des études de cohorte ayant inclus chacune environ un millier de patients symptomatiques des membres inférieurs.
- En France, pour répondre à la demande de la HAS et de l'ANSM, le recrutement a été fait par des médecins vasculaires et le suivi par des médecins généralistes. Le traitement a été laissé au choix de l'investigateur.

Une majorité de patients a reçu du fondaparinux. Une proportion significative a été traitée par une HBPM, essentiellement la tinzaparine ou la daltéparine. Une très faible proportion a reçu des anticoagulants oraux, 4 %, et les 10 % restants n'ont pas reçu d'anticoagulants.

- Le suivi était de trois mois, avec un taux d'adhérence élevé.
- Le critère primaire d'efficacité était le taux d'événements thromboemboliques veineux mêlant événements profonds TVP et/ou EP en récurrence ou extension de TVS observés à trois mois.
- Le critère de tolérance était le taux d'hémorragie majeur et non majeur.

- Les événements ont été adjudiqués par un comité ad hoc indépendant.
- Concernant les caractéristiques de base, il n'a pas été rapporté d'hétérogénéité entre les différents groupes de traitement.

Comme il ne s'agit pas d'études directement comparatives, les données sont purement descriptives :

- Fondaparinux a été prescrit chez 75 % des patients PERSEUS et 66 % des patients INSIGHT.
- La posologie initiale était celle recommandée dans l'indication, soit 2,5 mg chez 78 % des patients PERSEUS et 95 % des patients INSIGHT.

Comment expliquer cette différence entre la France et l'Allemagne ? Sans doute par le fait qu'en France, à l'époque, il était usuel de débiter le fondaparinux par une posologie thérapeutique, 7,5 mg, avant de passer rapidement à la posologie prophylactique de 2,5 mg. C'était le cas pour 21 % des patients.

- La durée médiane de traitement par fondaparinux était similaire, 34 et 35 par jour respectivement dans les deux études.
- À trois mois, le taux d'événements thromboemboliques observés était de 3,3 %, dont 3 % de thromboses veineuses superficielles dans PERSEUS et 4,4 %, dont 3,3 % de thromboses veineuses superficielles dans INSIGHT, soit des chiffres voisins de ceux qui avaient été observés dans les études contrôlées, mais quand même plus élevés que ceux qui avaient été observés dans CALISTO.
- Le taux d'hémorragie majeure était conforme à ce qui avait été observé dans les études contrôlées. Il était respectivement de 0 % dans PERSEUS de 0,1 % dans INSIGHT.

Ces données observationnelles de tolérance sont cohérentes. Il y a une petite divergence pour les données d'efficacité. Les données observationnelles de tolérance sont cohérentes avec les données attendues de la littérature, en particulier l'essai CALISTO.

Enfin, on notera que chez les patients traités par HBPM, 13 % dans PERSEUS et 22 % dans INSIGHT, le taux d'événements thromboemboliques veineux est environ le double de celui observé sur fondaparinux. La tendance est la même en ce qui concerne les accidents hémorragiques, mais aucune conclusion ne peut être tirée car il ne s'agit pas d'études comparatives, il s'agit de données purement observationnelles.

En conclusion, je pense que nous avons deux choix possibles :

- Soit de maintenir l'évaluation de 2011, c'est-à-dire SMR modéré et une ASMR V estimant que les données des EPI sont assez cohérentes avec l'évaluation initiale.
- Soit, comme le sollicite le laboratoire, de réévaluer le SMR en SMR important, tenant compte de la robustesse de la démonstration initiale dans CALISTO :

- même si le bénéfice clinique était porté par des événements de faible gravité ;
- dix ans plus tard, il n'y a toujours pas de comparateur pertinent de CALISTO dans cette indication ;
- c'est le seul produit qui a été validé ;
- les recommandations actualisées placent le fondaparinux en première ligne avec la recommandation de haut grade.

Voilà mes réflexions sur ARIXTRA et mes propositions d'évacuation.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Jean-Claude. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- J'ai regardé le côté méthode de cette étude de post-inscription. C'est une étude de cohorte prospective. Ce qui m'a étonné, c'est que l'analyse, c'est juste une prévalence. Ils parlent d'incidence, mais pour moi, c'est une proportion de malades qui a un événement sur les trois mois en sachant que 20 % des individus inclus avaient un suivi inférieur à 90 jours et n'ont pas atteint les trois mois sans donner d'explications. L'analyse, qui aurait pu tenir compte de la période d'exposition, n'est pas du tout utilisée.

L'une des critiques de l'essai, c'était que les malades inclus avaient peu de facteurs de risque de thrombose veineuse superficielle. Dans les malades inclus, ils ont inclus les malades qui avaient des facteurs de risque puisque dans l'étude PERSEUS, 9 sur 10 avaient des facteurs de risque, quel que soit le groupe de traitement.

Leur objectif est un objectif de description des caractéristiques des patients traités pour une TVS aiguë symptomatique en fonction du traitement initial reçu. Ils présentent les résultats en fonction du groupe fondaparinux, les héparines moléculaires ou l'absence de traitement. Il y a des malades qui n'ont pas été traités. La première chose qui m'a étonnée, c'est que la prévalence qu'ils donnent de récurrences de thromboses veineuses superficielles est du même ordre de grandeur dans le groupe traité par fondaparinux et le groupe qui ne reçoit pas de traitement, sans tenir compte des différences potentielles qui peuvent exister entre les groupes traités. Effectivement, c'est descriptif. On ne peut pas en conclure grand chose en termes d'efficacité du fondaparinux puisqu'on ne sait pas qui l'a reçu par rapport aux autres.

Ils font aussi une recherche de facteurs de risque de ces récurrences et ils montrent qu'en définitive, c'est l'histoire antérieure d'épisodes similaires et la distance par rapport à la jonction de la saphéno-fémorale qui est le plus important dans la survenue de récurrence. De façon assez paradoxale, ce qui montre qu'il y a sûrement des facteurs de confusion qui interviennent et qui ne sont pas pris en compte, ils montrent que la survenue de récurrences est plus importante chez les malades qui ont reçu une forte dose de fondaparinux. Ils disent qu'il doit y avoir des facteurs de confusion non pris en compte.

En termes d'événements hémorragiques majeurs, ils retrouvent à peu près 1 % de malades, ce qui me semble un peu plus élevé que précédemment, mais il n'y a pas de mesure de précision autour de ces estimations.

Enfin, sur l'étude allemande, j'ai trouvé qu'elle était de meilleure qualité puisque 99 % des individus ont un suivi à trois mois. En revanche, on a juste un pourcentage de récurrence de l'ordre de 6 %, sans

qu'on ait une vision claire du traitement qu'ils ont reçu.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Jean-Claude.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Juste un bref commentaire. Je crois que ces EPI ont les défauts des études observationnelles que l'on a été habitué à voir. Je trouve qu'elles respectaient le cahier des charges et ce qui avait été demandé par la Commission de la Transparence. C'étaient des registres prospectifs, mais je pense qu'ils sont relativement solides.

Une critique quand même assez importante, c'est qu'on ne sait pas du tout ce qui se passe au-delà de trois mois et si ce traitement, qui a peut-être une certaine utilité précoce, a une utilité sur le long terme. Ce n'était pas prévu dans l'étude française PERSEUS dont le design était limité à trois mois. Par contre, les Allemands avaient pour ambition de suivre les patients pendant deux ans. Malheureusement, dans les publications qu'ils ont publiées sur les résultats à trois mois, ils avouent un nombre de perdus de vue très important au-delà des trois mois et qu'ils ne pourront pas nous donner d'informations au-delà de ces trois mois, donc on ne sait toujours pas et on ne saura jamais si ce traitement a une utilité à long terme.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sophie va préciser ce qui était demandé.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Par rapport à l'analyse comparative, en 2011, la CT avait demandé des éléments pour connaître l'impact sur la morbi-mortalité, notamment en termes de survenue des ETV d'hémorragies majeures et de ces stratégies thérapeutiques en demandant une analyse comparative de cet impact selon les stratégies de prise en charge observées de la TVS. En 2013, quand le protocole de l'EPI a été validé, c'est un point qui a été regretté parce qu'il n'y avait pas d'analyse comparative. Le laboratoire, sous le contrôle de la chef de projet, a indiqué qu'il n'était pas en capacité de faire ce type d'analyse. Dès 2013, on savait que l'EPI n'allait pas répondre à cette question et qu'aucune analyse comparative ne serait versée au dossier de réévaluation que l'on voit aujourd'hui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Bonjour. Ma question, c'est que le taux d'événements dans ces EPI est de quelques pourcents, alors que probablement, il n'y a pas eu de recherche systématique des événements, comme dans les études prospectives, donc on peut penser qu'ils sont minorés. Finalement, on a un taux d'événements qui n'est pas très différent de l'histoire naturelle spontanée, même s'il n'y a pas de comparaison. Je ne sais pas si Jean-Claude peut faire un commentaire là-dessus.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Ce que l'on connaît de l'histoire naturelle, ce sont les outils épidémiologiques, en particulier l'étude française post où le taux d'événement à trois mois était de 11 % chez des patients qui avaient été investigués à l'entrée et à la sortie, qui avaient tous eu l'écho-doppler veineuse et la (inaudible son 5, 00'28'22) à l'imagerie, scintigraphie ou scanner pulmonaire. C'est la référence classique de 11 %. Là, on se trouve dans l'étude française avec les limites d'une étude observationnelle à un taux de 3,3 % sous fondaparinux, ce qui est plus faible que le taux attendu. Cela dit, dans CALISTO, le taux était de 5,9 % à trois mois dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'avait surpris dans l'étude allemande, c'est qu'ils ont fait un calcul d'effectif en faisant l'hypothèse que l'incidence à trois mois serait de 3 %. Ils donnent une prévalence de 5,9, presque le double. Il est marqué récurrence de SVT, 5,9 % à trois mois. Comme on l'a dit tout à l'heure, dans le groupe non traité sur la première étude PERSEUS, même si on ne sait pas quels sont les malades qui ont reçu du fondaparinux, ceux qui ont reçu de l'héparine et ceux qui ne

sont pas traités, les prévalences sont similaires. 4,1 % et 4,5, cela ne me semble pas différent. Je suis assez d'accord avec le commentaire.

Je n'ai pas très bien compris pourquoi, en 2013, quand on s'est rendu compte qu'on n'aurait qu'une analyse descriptive. Je ne comprends pas très bien le laboratoire qui dit qu'il ne peut pas faire de comparaison alors qu'en définitive, il a les données pour les faire. C'est cela que je n'ai pas compris. Dépenser de l'argent, mettre en place une étude, qui en plus est ancienne puisque cela s'arrête en 2015 et qu'on est en 2022, ils auraient pu trouver quelqu'un qui analyse ces données de façon approfondie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, mais aucun d'entre nous n'y était, donc difficile de répondre.

Une chef de projet, pour la HAS.- J'ai pu relire l'historique des courriers de ce que j'ai pu retrouver. Effectivement, le laboratoire a répondu à la remarque qu'on lui avait faite à l'époque en disant qu'à ce stade, l'étude avait déjà avancé.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Il y a deux choses. Il y a le fait que tu fais l'étude, tu recueilles des données, puis tu les analyses. Et là, dans l'analyse, ce sont des chiffres juxtaposés sans tentative de donner des facteurs de confusion, les prendre en compte dans l'analyse. C'est l'analyse elle-même des données et le recueil, sauf s'ils n'ont recueilli quasiment rien. Ce n'est pas est pas l'impression qu'ils donnent puisqu'il y a un observatoire avec des données corrigées par plein de généralistes.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il faut savoir qu'en 2013, ce n'était pas le même laboratoire. Il y a eu un changement. Effectivement, il y a eu un délai d'analyse du dossier puisqu'il y a eu un changement d'exploitant entre 2013 et ce jour.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dominique.

M^{me} le D^r TREGOURES, membre de la CT.- Je me faisais la réflexion qu'on ne parle pas de qualité de vie dans cette étude. C'est quand même une piqûre tous les jours. Souvent, les personnes préfèrent les anticoagulants oraux. C'est ce qui est souvent donné d'ailleurs. Je me posais la question, si on pouvait en tenir compte.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Pas dans cette indication. Il n'y a que le fondaparinux qui a une AMM. XARELTO n'a pas d'AMM et aucune HPPM n'a d'AMM.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour rappel, les critiques qui ont conduit à la demande d'EPI par la CT, c'est que le critère composite était porté par des critères considérés moins pertinents et une population à faible risque thrombotique et hémorragique du fait de la question de la transposabilité des résultats en termes de morbi-mortalité.

M. le P^r COCHAT, Président.- S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, je propose que l'on vote. Le Bureau était de l'avis de Jean-Claude, de ne pas modifier. Jean-Claude avait donné deux options. Pardon, j'ai été trahi, Jean-Claude, désolé, la seconde étant d'up-grader le SMR de modéré à important. Je vous laisse faire votre choix. On peut commencer par le maintien ou pas, puis on verra.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- 20 votants, 13 voix pour le maintien de l'avis et 7 voix contre le maintien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.