



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 avril 2025

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

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - ELIQUIS 2,5 mg et 5 mg
(apixaban) (CT-21145)

Examen - Inscription - ELIQUIS (gélules à ouvrir et granulés enrobés
en sachets) (apixaban) (CT-21144)

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.

Examen - Extension d'indication - ELIQUIS 2,5 mg et 5 mg (apixaban) (CT-21145)

Examen - Inscription - ELIQUIS (gélules à ouvrir et granulés enrobés en sachets) (apixaban) (CT-21144)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer l'experte Sandrine Meunier.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Meunier en situation de conflit d'intérêts.

(Sandrine Meunier rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Bonjour Sandrine, désolée pour le retard qu'on t'a infligé, on avait un gros dossier avant. Merci de te joindre à nous pour l'évaluation d'ELIQUIS qui va nous être présenté par notre chef de projet, et ensuite on te passera la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous allez évaluer la demande d'extension d'indication pédiatrique de la spécialité ELIQUIS, apixaban, en comprimés pelliculés et en granulés en gélules à ouvrir, ou en granulés enrobés en sachet. Il s'agit du second AOD qui va être évalué en extension d'indication pédiatrique par la Commission de la transparence. Le laboratoire souhaite son inscription en ville et à l'hôpital. Il s'agit d'une voie orale à administrer deux fois par jour. Cette extension d'indication pédiatrique a été octroyée par l'EMA en juillet 2023 dans l'indication suivante : Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) et prévention de la récurrence d'ETEVE chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans. Il est à noter que selon le RCP, le traitement par ELIQUIS dans cette population doit être instauré uniquement à l'issue d'un traitement anticoagulant initial par voie parentérale d'au moins cinq jours.

Dans le cadre de ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et sans ISP.

Très rapidement sur la stratégie thérapeutique, je laisserai par la suite notre experte vous donner plus de détails. En cas d'ETEVE, il est recommandé d'instaurer un traitement anticoagulant parentéral initial assez rapidement. Cela repose sur de l'héparine de bas poids moléculaire ou de l'héparine non fractionnée. Puis, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant soit toujours par les HBPM, soit par AVK ou par AOD.

Vous avez listé l'ensemble des spécialités disponibles par catégorie de traitement et également leur statut. Pour les HBPM, il faut savoir que les spécialités disponibles sont utilisées hors AMM, à part la spécialité FRAGMINE, la dalteparine qui a une AMM, mais n'est pas prise en charge dans le droit commun. Pour les AVK, ils sont uniquement disponibles sous

forme de comprimés, à part la spécialité WARFARINE qui est disponible en suspension buvable, mais qui n'a pas l'AMM en France, et est disponible uniquement en AAC. Enfin, le seul AOD disponible pour la population pédiatrique est la spécialité XARELTO, en comprimés et en granulés pour suspension buvable et uniquement au relais d'un traitement anticoagulant parentéral initial. Cette spécialité a été évaluée par la CT en 2021, qui lui a accordé une ASMR de niveau V. Aujourd'hui, la spécialité est prise en charge dans le droit commun.

Concernant les données disponibles, l'évaluation repose principalement sur les résultats intermédiaires d'une étude pédiatrique intégrée dans un plan d'investigation pédiatrique. Il s'agit d'une étude descriptive, comparative, en bras parallèle versus le standard de traitement, une étude randomisée avec un ratio d'allocation 2:1, en ouvert et multicentrique.

Concernant les patients qui étaient inclus dans l'étude, il s'agissait de patients ayant présenté un ETEV confirmé par imagerie et nécessitant une anticoagulation. Ils pouvaient être traités par anticoagulant initial avant l'inclusion jusqu'à 14 jours pour les patients de plus de 28 jours et d'au moins 5 jours et jusqu'à 14 jours pour les patients de moins de 28 jours. Dans l'étude, il y a eu une inclusion progressive des patients par groupe d'âge, en commençant par les patients de 12 à 18 ans et ainsi de suite jusqu'à moins de 28 jours. Il y a eu quatre groupes d'âge dans l'étude qui ont été inclus. Au total, il y a eu 217 patients qui ont été inclus et randomisés, 145 dans le groupe apixaban et 72 dans le groupe standard de traitement.

Concernant les principaux résultats, je vous rappelle qu'ils étaient descriptifs. Le critère de jugement principal d'efficacité était composite, combinant les récurrences d'ETEV symptomatiques et asymptomatiques et la mortalité liée à un ETEV. Il n'y a pas eu de mortalité liée à un ETEV au cours de l'étude et il y a eu uniquement des récurrences d'ETEV symptomatiques et asymptomatiques. L'incidence de ces événements a été comparable entre les deux groupes, 2,8 %.

Pour les critères de jugement d'efficacité, qui étaient les types d'ETEV, les AVC et l'état de l'ETEV index à l'issue de la phase principale de traitement, les résultats étaient similaires entre les deux groupes de traitement.

Pour les critères de jugement principal de tolérance, ils étaient également composites, combinant les hémorragies majeures et les hémorragies non majeures cliniquement pertinentes. Il n'y a pas eu d'hémorragies majeures, mais uniquement des hémorragies non majeures cliniquement pertinentes avec, encore une fois, des incidences qui étaient comparables entre les deux groupes, 1,4 %. Sur les critères de jugement secondaire de tolérance, notamment les types d'hémorragies, il y a eu une incidence plus élevée de saignement mineur sous apixaban par rapport aux standards de traitement.

Le laboratoire a également déposé d'autres données. Ces données ont permis d'obtenir l'AMM dans cette extension d'indication pédiatrique, notamment deux autres études pédiatriques ayant évalué l'apixaban dans d'autres indications que celle qui fait l'objet de la

présente demande en prévention primaire des ETEV. L'EMA a également utilisé les données d'indication chez l'adulte, à fin d'extrapolation et pour octroyer l'extension d'indication à la population pédiatrique.

Très rapidement sur le profil général de tolérance, chez les patients pédiatriques il était semblable à celui des adultes et cohérent dans tous les groupes d'âge pédiatrique. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques étaient l'épistaxis et l'hémorragie vaginale anormale. Pour les données attendues, comme je vous ai dit tout à l'heure, on n'a eu que le rapport intermédiaire de l'étude dans la population pédiatrique. Le rapport final est terminé et a été envoyé à l'EMA par le laboratoire. On a posé la question au laboratoire si une extension d'indication chez les moins de 28 jours allait être déposée. Pour le moment, ils ne savent pas encore. Cela va dépendre de leur discussion avec l'EMA. Dans ce rapport final, cela intègre uniquement 11 patients supplémentaires de moins de 28 jours.

Très rapidement, avant de passer la parole à notre experte, concernant le parcours de soins et les modalités d'emploi, l'utilisation des HBPM et des AVK n'est pas adaptée à la population pédiatrique la plus jeune puisqu'ils nécessitent des injections répétées et ont un suivi biologique régulier, en particulier pour les AVK.

Pour comparer XARELTO et ELIQUIS, comme pour XARELTO, ELIQUIS ne nécessite pas de surveillance de l'anticoagulation en routine ni de contrôle biologique. Néanmoins, cette absence de suivi rend possible un potentiel sous-diagnostic de la non-adhésion thérapeutique. Comme pour XARELTO, il n'y a pas d'antidote disponible, et la conduite à tenir est mal définie en cas d'urgence, notamment par exemple en cas de chirurgie. Pour les différences entre les deux spécialités AOD, ELIQUIS a pour avantage de pouvoir être administré deux fois par jour chez les plus jeunes versus trois fois par jour chez les moins de un an, avec une tendance qui s'inverse pour les patients de plus de 30 mois, puisque XARELTO n'est administré qu'une seule fois par jour.

À noter également que le palier de doses en fonction du poids est très faible pour XARELTO, de l'ordre de 0,1 milligramme avec des manipulations supplémentaires, notamment une reconstitution du produit et un prélèvement via une seringue graduée au dixième de milligramme près. Pour ELIQUIS, le palier est plutôt de l'ordre de 0,5 milligramme pour les poids les plus faibles avec des conditionnements plus adaptés aux doses à administrer.

Sur ce dossier, nous avons fait appel au docteur Sandrine Meunier, praticien hospitalier dans le service d'hémostase clinique aux Hospices civils de Lyon, à qui je vais donner la parole.

M. Le Pr COCHAT, Président. - C'est à toi, Sandrine.

M^{me} MEUNIER. - Merci beaucoup. Je ne vais pas revenir sur toutes les données. Je voulais faire un petit point sur la maladie thromboembolique veineuse de l'enfant qui reste une pathologie rare. On est à une incidence de 2 à 3 cas pour 100 000 enfants, alors qu'on est à 1 pour 1 000 chez l'adulte, avec une incidence qui semble bien majoritaire au niveau des enfants hospitalisés, des enfants malades. Différents registres ont montré déjà par le passé une nette

augmentation puisqu'on va jusqu'à une étude nord-américaine sur les centres tertiaires en 2007 sur une incidence de 58 pour 100 000 enfants hospitalisés. Il y a deux pics principaux concernés par cette incidence de maladie thromboembolique veineuse, principalement avant un an. Une étude un peu plus récente, de 2018, montre que cette population de moins de un an, c'est principalement les moins d'un mois et les tout petits en néonatalogie qui sont concernés par ces problématiques de thrombose veineuse.

Les facteurs de risque principaux en pédiatrie. Contrairement à l'adulte, on est principalement sur des pathologies secondaires, avec comme première cause les cathéters veineux centraux, avec quasiment 90 % de la population néonatale, les moins de 28 jours qui ne sont pas concernés par la demande du laboratoire là, mais qui sont responsables des thromboses qu'on observe chez l'enfant. En pédiatrie tous âges confondus, on a très souvent des pathologies chroniques sous-jacentes ou aiguës. En aigu, on a les déshydratations, les infections, la chirurgie ; en chronique, on a plutôt les néoplasies, les cardiopathies et les maladies inflammatoires ou immunologiques chroniques.

Pour les facteurs de risque, on observe aussi chez l'adolescent un peu plus de présence de thrombophilie constitutionnelle ou acquise, et chez la jeune fille où le ratio est 1:1 avant l'adolescence, et à l'adolescence, on a une petite majorité de bascules vers le sexe féminin en raison probablement des utilisations d'œstrogènes.

L'enjeu majeur de la prise en charge de maladie thromboembolique, c'est l'évolution chez l'enfant. Parce que non seulement il y a un risque de récurrence, d'autant plus s'ils ont des pathologies chroniques associées où on voit se répéter les épisodes thrombotiques si on ne les laisse pas en traitement au long cours. Sur un phénomène qui reste mal étiqueté, le syndrome post-phlébitique qui est assez sous-estimé en pédiatrie, il y a des conséquences selon la localisation initiale de la thrombose, notamment au niveau des membres inférieurs, des séquelles d'insuffisance veineuse de syndrome post-phlébitique à long terme, avec des douleurs, voire des troubles de croissance et des lésions cutanées non négligeables chez ces enfants.

Concernant la stratégie thérapeutique, on vous l'a déjà présenté auparavant, mais même si la maladie est en hausse jusqu'à aujourd'hui, la plupart des recommandations, qui commencent à être anciennes puisqu'elles ont plus de cinq ans, reposent principalement sur ce que l'on connaît de la maladie chez l'adulte et des protocoles d'adultes. Finalement, il n'y a aucune adaptation qui s'est faite sur la pédiatrie. Elles datent de plus de cinq ans, elles sont basées principalement sur le *standard of care* actuel, c'est-à-dire les HBPM ou les AVK, pour la plupart des pathologies, puisque les AOD n'étaient pas disponibles, mais en cours d'études à l'époque des dernières recommandations, il n'y en a pas eu depuis. Elles peuvent varier. Sur la base, elles sont environ identiques, mais il y a des grosses différences si on s'attarde sur des pathologies un peu plus spécifiques ou des situations cliniques complexes. En cardiologie, dans la drépanocytose, même en néphrologie, de temps en temps, les auteurs ne sont pas tous d'accord. Sur la prise en charge des thrombus sur voie veineuse centrale, cela se discute de plus en plus sur des raccourcis.

Ce qui se passe en pratique, c'est que depuis l'arrivée des AOD, tout doucement, le rivaroxaban a remplacé toutes ces molécules sur la durée. C'est-à-dire que l'on fait cinq jours d'HBPM et on fait un relais très rapidement par rivaroxaban. Il a pris toute sa place malgré l'absence de recommandation. Cela ne reste pas sans conséquence dans le sens où, on l'a dit, je vais passer très vite, mais que ce soit les héparines non fractionnées ou les HBPM, elles ont des contraintes, notamment chez le plus petit. Elles sont difficiles à équilibrer du fait des particularités physiologiques de l'enfant sur l'hémostase qui est immature avec des déficits en inhibiteur de l'hémostase, comme l'antithrombine, par laquelle va lier les héparines. Elles nécessitent des contrôles de manière plus régulière et c'est la même chose avec les AVK, même si on a des formules par voie orale, ils nécessitent des contrôles réguliers, ont plein d'interactions et sont parfois extrêmement compliqués à gérer en pédiatrie quand on a un traitement un peu au long terme. L'AOD a son avantage d'avoir maintenant une indication chez l'ensemble des âges concernés par la pédiatrie, une administration orale avec les défauts qu'elle peut avoir, notamment chez les petits, en trois fois par jour mais surtout, il n'y a pas de recommandations claires sur leur utilisation aujourd'hui.

Sur l'étude, on vous a déjà présenté tous les résultats, donc je vais passer relativement vite. Pour moi, c'est une étude randomisée. Il n'y avait pas de calcul de ce que j'ai compris de l'ensemble des résultats de population. L'objectif était juste de démontrer une non-infériorité par rapport au traitement standard. La population étudiée dans la présente demande, c'est des 28 jours à moins de 18 ans, 18 ans exclus, répartis en quatre groupes. On peut déplorer le faible effectif des groupes. C'est lié principalement au fait que le développement de cette étude s'est fait un peu en décalage avec celle du rivaroxaban. Ils ont donc peiné à pouvoir compléter leurs effectifs, notamment chez les groupes des plus petits. Les moins de 28 jours, on voit bien qu'ils n'arrivent pas à compléter leur groupe pour arriver à 30, qui était leur objectif, au minimum, par groupe, mais c'est identique. Les 28 jours, 2 ans, on n'a que 22 patients dans le groupe apixaban et 30 dans le 2-12 ans. Finalement, on a des faibles effectifs dans nos groupes.

Le choix du comparateur, il n'y avait pas trop de choix, puisque c'était le traitement standard, qui est bien l'HBPM ou l'héparine dans de rares cas ou les AVK pour la plupart.

En termes de critères de jugement principal, ils se sont calés environ à ce qu'on a pu avoir sur le précédent AOD qu'est le rivaroxaban, avec, comme on vous l'a montré : une efficacité comparable dans les deux groupes de traitement en termes d'événements récurrents ou de résolution des traitements ; pas de décès liés aux événements thromboemboliques ; une tolérance qui est correcte avec peu d'événements ; une répartition des événements qui est assez semblable à ce qu'on avait sur les études précédentes ; pas de saignements majeurs ; des saignements d'intérêts en grade relativement bas pour la plupart. Juste une petite remarque, mais il me semble que c'était la même chose pour le rivaroxaban, ce sont les saignements mineurs, notamment les épistaxis chez les plus petits et les ménorragies chez les adolescentes. Mais c'est vrai avec tous les traitements anticoagulants, malheureusement, globalement, une bonne tolérance du médicament dans les différents groupes d'âge.

Je vais répondre aux différentes questions qui étaient posées. L'impact sur la morbi-mortalité, pour moi, il n'y a pas de données spécifiques dans l'étude et le rapport intermédiaire dont on dispose aujourd'hui. L'étude montre juste une non-infériorité du traitement proposé en comparaison avec les héparines ou les AVK. L'impact sur l'organisation des soins, on reste sur une possible simplification des traitements, du fait, comme on l'a expliqué, de la facilité de conditionnement, de la prise en deux prises par jour. C'est primordial, parce qu'avec le rivaroxaban, ça va jusqu'à 12 kilos, vous êtes obligé de donner le médicament toutes les huit heures, en théorie. C'est parfois très compliqué chez l'enfant. 12 kilos, ça dépasse parfois les un an. On est sur la cible, même si là, on n'a pas la demande pour les moins de 28 jours, qui reste la cible critique. Cela peut être une facilité de traitement et d'une meilleure observance avec une bonne efficacité. On peut envisager, même s'il n'y a pas de données dans l'étude, une réduction de la durée d'hospitalisation, puisqu'on n'a pas d'objectif thérapeutique à atteindre ni de contrôle biologique à répéter.

Sur l'impact de la qualité de vie, là non plus, on n'a pas de données, mais on peut raisonnablement faire l'hypothèse d'une amélioration en comparaison aux héparines ou aux AVK, du fait de moins d'injections IV et moins de contrôle biologique.

La place du médicament, on aurait aimé une comparaison entre AOD, ça aurait été plus simple de dire s'il y en avait un mieux que l'autre. Les résultats sont assez similaires dans les deux études. Là, on est en non-infériorité aussi au jour 1, avec un relais après quatre jours minimum d'HBPM, je crois que la demande, c'est cinq jours, exactement comme le rivaroxaban. Il se place clairement en concurrent direct du rivaroxaban et rien d'autre, puisque ce dernier a déjà largement pris la place des HBPM chez l'enfant.

J'ai essayé de vous faire une population cible. Si on prend la population actuelle des enfants de moins de 17 ans, on est environ à 14 millions avec une incidence de 2 à 3 cas pour 100 000 enfants. Je tombe sur 290 à 430 cas par an, si j'ai fait un bon calcul. Je pense qu'il faut rester vigilant en raison des faibles effectifs des études, mais je crois que c'est ce qui avait déjà été prononcé pour le rivaroxaban et qu'on continue d'essayer de faire, du fait des adaptations au poids qui restent un peu courtes. Le per os peut parfois être difficile chez le tout petit, mais en l'occurrence on n'a pas les moins de 28 jours, alors que ce sera une cible vraiment utile avec ce médicament. On n'a pas de protocole d'antagonisation d'urgence. Il n'y a rien de défini en pédiatrie, ce qui peut poser problème, soit en cas d'accident hémorragique ou de chirurgie d'urgence. On peut se fier aux adultes, mais on n'a pas les données de pharmacologie identiques, même si la cible thérapeutique a été basée sur les modèles adultes.

J'avais mis comme recommandation : la mise en place d'un plan de gestion des risques par le biais peut-être d'un registre national des événements thromboemboliques chez l'enfant et de leur traitement pour avoir des données en vie réelle. Depuis l'AMM reçue par rivaroxaban, on a des tas de publications qui sortent sur l'utilisation en vie réelle avec pas mal de données, même si on n'a pas de recommandation et on voit que ça fonctionne et que c'est assez bien pris. Il ne faut pas oublier une éducation thérapeutique, parce que même s'il n'y a pas de surveillance biologique, ça reste des anticoagulants. Il faut que les familles apprennent à gérer

ces anticoagulants avec les risques à la fois de sous et de surdosage pour les signes d'alerte. Peut-être réfléchir à un consensus d'experts, incluant la prise en charge en ville, pour avoir des protocoles similaires. Surtout il faut penser à une évaluation de la qualité de vie dont on n'a pas de données actuellement.

Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup Sandrine. Je vais commencer les échanges. Déjà, je suis entièrement d'accord avec les recommandations que tu as formulées à la fin. J'ai une question, malgré tout. Penses-tu que dans tous les cas, la prescription initiale doit être hospitalière ou pas ? C'est l'un des éléments dont on aura besoin pour la suite.

M^{me} MEUNIER.- Je pense pour le tout petit. De toute manière, je ne vois pas des tout petits ne pas passer par l'hôpital en cas d'événement thromboembolique veineux. Dans ces cas, on a plus la facilité de mettre en place l'éducation thérapeutique qui va avec, beaucoup plus qu'en ville. Après, chez les adolescents, en ville, un adolescent qui présente une thrombose distale ou sans complication, je pense qu'il est déjà géré par les médecins traitants comme un adulte, même s'il n'y a pas les recommandations. C'est un garde-fou pour les plus jeunes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu mettrais la barre à quel âge ?

M^{me} MEUNIER.- 12-14.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Les moins de six ans ?

M^{me} MEUNIER.- Oui, sûr les moins de 6 ans. La population des 8-10, finalement, font des thromboses sur des pathologies pour lesquelles ils sont hospitalisés, donc on est déjà dans le cadre. Après, je ne sais pas si cela complexifie vraiment le parcours, mais si c'est une prescription initiale hospitalière, ils sont déjà à l'hôpital, ils sortent avec leur première prescription et, si je ne me trompe pas, après ils peuvent l'avoir en ville.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai, je te parlais de la prescription initiale. On pourrait dire les moins de 12 ans, parce qu'en gros, les tranches d'âge, c'est 6-12.

M^{me} MEUNIER.- Vu les données, oui, on pourrait se dire 12, au moins, oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, OK. Merci. Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Merci pour la présentation. C'est sûr que c'est très utile d'avoir ce type de médicaments qui ne nécessitent pas de surveillance biologique, qui se prennent deux fois par jour. Le problème qui est un peu difficile, c'est en cas de traumatisme, et en cas de saignement important ou en cas de nécessité d'une intervention chirurgicale. Qu'est-ce qui est recommandé chez l'adulte ?

M^{me} MEUNIER.- Les adultes ont des algorithmes très précis. En cas d'urgence, généralement, ils font un dosage d'anti-Xa. Je ne l'ai pas rappelé, mais que ce soit le rivaroxaban ou

Commission de Transparence

Examen - Inscription - ELIQUIS (gélules à ouvrir et granulés enrobés en sachets) (apixaban) (CT-21144)

Examen - Inscription - ELIQUIS (gélules à ouvrir et granulés enrobés en sachets) (apixaban) (CT-21144)

l'apixaban, ce sont des anti-Xa directs. Vous avez déjà un premier test assez facile à avoir dans n'importe quel hôpital, c'est une mesure d'anti-Xa qui vous permet de savoir si vous avez ou pas du traitement. C'est une première chose.

Si l'anti-Xa est négatif, on peut prendre en charge comme n'importe qui. Ça veut dire que le traitement, soit on a dépassé la demi-vie, soit il n'a pas été pris, en tous cas, il n'est pas à risque hémorragique. Si on est avec un anti-Xa positif, soit il y a une urgence à prendre en charge et dans ces cas, on a moyen aujourd'hui de doser.

Le seul problème pour moi, c'est qu'en pédiatrie, que ce soit pour le rivaroxaban ou l'apixaban, les modèles pharmacologiques ont été faits sur la base du 30 milligrammes pour l'un et du 50 milligrammes pour l'autre, de concentration chez l'adulte qui est estimée comme la concentration « efficace », mais il y a une grande marge. On ne fait pas du tout à quel moment, chez l'enfant, on est ou pas encore à risque hémorragique. On pourrait très bien doser et voir. S'il n'y a pas d'urgence à prendre en charge, généralement, ce qui est fait, c'est qu'on attend que l'anti-Xa devienne négative. Si vraiment c'est un accident hémorragique aigu chez l'adulte et qu'on doit antagoniser, la plupart du temps, on passe du PPSB pour compenser. Cela n'antagonise pas, cela n'empêche pas l'action de l'AOD, mais cela compense son action en apportant en plus des facteurs de coagulation. Il n'y a pas de protocole, à ma connaissance, je n'en ai pas trouvé, de rédigés pour la pédiatrie.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je suis un peu étonnée de la durée de l'étude, puisque c'est une étude qui a commencé en 2017, qui a un suivi tout de même court, mais on nous parle d'analyse intermédiaire. Je n'ai pas compris pourquoi.

M^{me} MEUNIER. - Je pense simplement qu'ils sont arrivés juste deux ans après le démarrage de l'étude du rivaroxaban et qu'ils ont peiné à inclure. Le rivaroxaban a inclus relativement vite pour une étude pédiatrique de cette ampleur, avec des chiffres qui sont beaucoup plus hauts. Une fois que le rivaroxaban a été mis sur le marché, que ce soit aux États-Unis ou après en Europe en décalage, je pense que les gens ont utilisé ça et que c'est devenu extrêmement compliqué. Un dernier est en cours, il y a une autre étude d'un troisième AOD, je ne sais pas s'ils font le plein pour leur étude pédiatrique, par exemple. Ce sont des patients très compliqués à inclure, parce qu'il y en a beaucoup qui sont dans l'aigu. Ce sont des épisodes aigus, ponctuels où pour inciter les familles à rentrer dans une étude, c'est parfois compliqué.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Avec des étiologies très hétérogènes aussi, j'imagine.

M^{me} MEUNIER. - Oui.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Sur une durée longue comme ça, le traitement standard va évoluer ?

M^{me} MEUNIER.- Il a déjà évolué. Personnellement sur Lyon, déjà, il n'y a quasiment plus d'HBPM de prescrites pour les cinq premiers jours, parce que c'est l'indication avec le rivaroxaban. Beaucoup d'indications ont basculé avec le rivaroxaban, très majoritairement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup, Sandrine, pour ton topo et les réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Sandrine Meunier quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou commentaires complémentaires ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais insister sur le schéma de l'étude par rapport à un traitement standard qui n'apparaît pas optimal à l'heure actuelle. Sur une étude descriptive, en plus, elle a dit que c'était une étude de non-infériorité chez l'adulte, mais chez l'enfant, il n'y a pas d'infériorité explicitée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est sur la philosophie habituelle d'une extension pour laquelle le besoin de cette démonstration est tout de même moins important. C'est sûr que les étiologies ne sont pas exactement les mêmes. On n'a pas tellement de thrombose chez l'adulte par déshydratation alors que c'est très fréquent chez l'enfant. Les contextes sont extrêmement différents, je suis d'accord.

Comment avait été évaluée XARELTO ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est pareil. L'étude de XARELTO par rapport à ELIQUIS était similaire. C'était une étude descriptive randomisée, comparative par versus traitement standard. Néanmoins, on a discuté aussi avec l'experte qui a pu voir notre avis sur XARELTO. Elle avait l'impression que l'étude de XARELTO inclut beaucoup plus de patients qu'elle a un peu expliqué toute l'heure pour l'inclusion des patients et que c'était beaucoup plus *clean*. On avait beaucoup plus d'interrogations sur l'étude chez ELIQUIS, notamment le pourcentage de patients qui ont été traités cinq jours par un anticoagulant initial qui était beaucoup plus faible. C'était obligatoire pour les patients de moins de 28 jours. Pour les plus de 28 jours, ils pouvaient ne pas avoir de traitement par anticoagulant initial. On se retrouve avec 45 % des patients qui ont été traités au moins cinq jours par anticoagulant initial. On a posé la question à l'experte si cela lui posait problème. Pour elle, non, ça ne l'avait pas trop choquée.

Il y avait également d'autres questionnements, par exemple sur le pourcentage d'événements d'ETEV index qui était confirmé par la suite par le CRI. On a des pourcentages d'événements négatifs plus importants par rapport à l'étude de XARELTO. L'avis global de l'experte était que les deux études avaient un *design* assez similaire, mais un peu plus d'interrogations sur l'étude d'ELIQUIS, mais ça ne la gênait pas trop.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis assez d'accord, notamment sur le pourcentage de patients traités plus de cinq jours par anticoagulant initial. Ce n'est pas un élément majeur, en termes de comparaison, oui, mais sur le plan pratique, non. L'autre avantage, peut-être, d'ELIQUIS, c'est la commodité d'emploi qui est peut-être un peu meilleure. Mais ça, c'est théorique, ce n'est pas démontré. Quelle avait été l'évaluation de XARELTO ?

Un chef de projet pour la HAS.- Important, V, dans la stratégie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'idée était de les aligner. On peut partir là-dessus, si vous voulez.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourtant, elle a insisté sur le fait que l'autre était beaucoup plus efficace, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Elle a bien dit qu'il n'y avait pas de comparaison directe, que c'est ce qui nous manquait.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais là, il y a un niveau de preuve qui est double. Il y a 500 enfants versus 217.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ça ne veut pas dire que c'est plus efficace.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Chez l'adulte, il n'y a pas de différence.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je parle juste du niveau de preuve, de la quantité d'informations qu'on a sur une étude par rapport à l'autre.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- De toute façon, on ne peut pas mettre d'ASMR en dessous de V. Ça n'existe pas.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous pouvez le différencier sur le niveau de SMR, si vous souhaitez.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est peut-être le terme alignement qui n'est pas adapté, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dans ce cas, on peut voter SMR, ASMR, pas de problème. Donc SMR, ASMR, ISP. On peut y aller, Stéphanie.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ça voudrait dire quoi ? Ça voudrait dire que l'ELIQUIS serait remboursé à 30 % et l'autre serait pris en charge totalement ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ça.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Vraiment, ça me paraît complètement absurde.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On n'aborde pas trop les questions de prise en charge. En plus, lorsqu'on parle de SMR, c'est le taux de prise en charge par assurance maladie obligatoire. On ne parle pas du reste à charge patient. Comme vous le savez, il y a plusieurs financeurs.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il n'y a pas de comparaison tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de comparaison entre les deux produits. Sans compter que par rapport à la question de Patrick, la plupart des patients concernés sont des prises en charge à 100 % en général.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- La doctrine indique pour le SMR : « Le niveau de SMR est modulé au regard des alternatives disponibles et du contexte clinique par la qualité de la démonstration et/ou la quantité d'effets et des effets indésirables. »

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a une commodité d'emploi qui est meilleure, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, qui est annoncée meilleure, mais ce n'est pas démontré.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Rien n'est démontré. Si on parle d'extrapolation, on peut extrapoler dans tous les sens.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'ELIQUIS est déjà utilisé hors AMM par beaucoup de pédiatres. On y va, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant ISP, j'ai 21 voix pour pas d'ISP ; concernant le SMR, 19 voix pour important, 2 voix pour modéré ; et l'ASMR, 21 voix pour le niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Donc c'est : pas d'ISP, important, V. On peut l'adopter sur table, peut-être ?

Un chef de projet pour la HAS.- Un dernier élément, il avait été demandé dans l'avis de XARELTO la conduite d'une étude de cohorte descriptive d'utilisation. Êtes-vous favorable aussi à la même demande pour ELIQUIS ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- Également une demande de réévaluation après trois ans ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Aussi. On n'a pas suffisamment de données, donc oui, c'est utile aussi. De même que la prescription initiale hospitalière, ce qu'elle a proposé en dessous de 12 ans, ça paraît tout à fait raisonnable. Ce n'est pas une contrainte parce que ce sont des enfants qui seront toujours hospitalisés au début à cet âge.