

## Commission d'AMM du 22 novembre 2012 VERBATIM

*La séance est ouverte à 9 heures et 12 minutes.*

**M. VITTECOQ** : On n'a pas encore le quorum. Il manque deux personnes. Toutefois nous pouvons commencer par le retour du CHMP qui n'est qu'un point d'information.

- **Retour d'informations des dossiers examinés par le CHMP lors de la réunion du 15 au 18 octobre 2012 et du 12 au 15 novembre 2012**

**M. DEMOLIS** : Je vais vous présenter un point que M. THERY avait demandé que l'on traite sur le retour de CHMP d'octobre. C'était Xarelto.

Je vais également vous parler de deux procédures qui sont terminées en oncologie et hématologie : Exjade et Zaltrap.

Xarelto (rivaroxaban) est probablement le point sur lequel on va le plus discuter. La Suède est rapporteur. L'Allemagne est corapporteur. Dans cette procédure, nous sommes simplement destinataire.

L'indication était le traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention des récurrences de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire chez l'adulte.

Cela se rajoutait à une indication qui était déjà prouvée, qui était la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le traitement de la thrombose veineuse profonde et la prévention des récurrences et de l'embolie pulmonaire.

La nuance avec l'indication précédente est un peu compliquée. Au fond, il s'agit de traiter l'embolie pulmonaire et pas simplement les suites de l'embolie pulmonaire pour éviter les récurrences.

C'était basé sur une étude pivot : une étude multicentrique randomisée ouverte et une étude de non-infériorité.

Les patients avaient une embolie pulmonaire avérée ultra-récente. Ils pouvaient être traités par rivaroxaban ou énoxaparine puis warfarine ou acénocoumarol. Il s'agit d'un traitement classique dans l'autre bras qui était une héparine relayée par antivitamine K.

Les patients pouvaient être traités pendant trois, six ou douze mois. C'était laissé au jugement du clinicien qui était censé décider avant de randomiser le patient, donc sans connaître quel traitement allait être donné.

Le critère primaire d'efficacité était des événements thromboemboliques veineux récidivés : soit une thrombose veineuse soit une embolie pulmonaire, qu'elle soit fatale ou qu'elle laisse survivre le patient.

C'était un point de discussion assez long. Vous imaginez à quel point il est difficile de monter une pareille étude. Si l'on est très exigeant sur la marge de non-infériorité, on va terminer sur une étude qui est totalement infaisable. Il a été choisi une marge de non-infériorité avec un *hazard ratio* qui ne veut pas monter au-dessus de 2. On considérait que le traitement testé ne devait pas être inférieur plus de deux fois au traitement de référence.

Dans ces cas-là, le raisonnement que l'on a est toujours un petit peu le même. On donne des marges de non-infériorité. Toutefois, on explique toujours dans les avis scientifiques que ce n'est pas parce que la non-infériorité est satisfaite que le médicament a nécessairement son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il faut bien construire les études. Il faut bien faire les hypothèses. On regarde si ces hypothèses sont vérifiées. En général, on regarde non seulement l'intervalle de confiance mais aussi le *point estimate*. Avec

une non-infériorité aussi large, si l'intervalle de confiance du *hazard ratio* était entre 1,95 et 1,98, cela aurait été extrêmement difficile que le Xarelto obtienne son AMM.

C'est une grosse étude. 4 843 sujets ont été screenés. 4 833 (10 seulement ont été des *failure de screening*) ont été randomisés à égalité dans chaque bras.

Autant vous montrer des courbes : en pointillés, c'est la référence (énoxaparine, AntiVitamine K (AVK)). En ligne pleine, c'est le rivaroxaban. Vous voyez le critère primaire de jugement. Les deux courbes partent exactement pareil. Puis, quand ça se termine à long terme, vous avez apparemment le rivaroxaban qui monte un peu. C'est dans la deuxième partie de la courbe. Dans la partie initiale de la courbe, c'est-à-dire tant que l'on est dans l'aigu – et à la limite si l'on s'intéresse au traitement de l'embolie pulmonaire, c'est plutôt cela qui nous intéresserait, de J0 à J2 quasiment – on a un intervalle de confiance de *hazard ratio* qui est centré sur 1,12 et qui peut aller de 0,749 à 1,684.

C'est là que je reviens sur mon raisonnement d'avant. Si vous croyez au 1,684, vous dites : « Xarelto est à ce point inférieur. Il ne faut surtout pas le mettre sur le marché. » Toutefois, vous pouvez aussi, pour être juste, croire au 0,749 et dire : « C'est un grand progrès par rapport aux héparines de bas poids moléculaire relayées par les AVK. » Probablement, la réalité est quelque part entre les deux.

Il est étonnant que dans cette étude, on ait noté très peu d'évènements, notamment d'évènements précoces.

Les *secondary efficacy endpoints* (les critères secondaires de jugement) étaient en général dans le bon sens. Ils ont montré des *point estimates* du même ordre ou même plus rassurants et vraiment centrés sur le 1, d'où l'impression d'une équivalence.

Ce qui amenait la conviction, c'est que la non-infériorité par rapport à l'énoxaparine ou aux AVK était supportée également par l'étude que l'on avait déjà vue sur les thromboses veineuses profondes. Cette dernière avait pratiquement le même *design* et avait montré un *hazard ratio* à 0,680 mais qui partait dans l'autre sens et avait presque failli démontrer une supériorité du rivaroxaban.

Avec le même mécanisme (les mêmes idées), quand on mélange à peu près les deux études – je sais bien que c'est un calcul un petit peu hasardeux – on n'a pas vraiment l'impression qu'en faisant le pari d'une efficacité équivalente du rivaroxaban, on ait grand risque de se tromper.

Encore une fois, il est très difficile de montrer quelque chose avec un intervalle de confiance extrêmement serré.

En rediscutant avec M. THERY, ce qui est un peu troublant dans cette étude, c'est qu'au fond, qu'est-ce que l'on a démontré ? Sur la courbe, on est équivalent sur du long terme. Sur l'échelle des x, vous avez le nombre de jours. Ça dure un an. Quand on regarde la dernière partie de la courbe (99 % de fin de courbe), on ne regarde pas vraiment le traitement de l'embolie pulmonaire mais le traitement des récurrences. On est dans une prévention secondaire.

Au fond, si l'on veut être certain que l'on est supérieur dans le traitement de l'embolie pulmonaire, il faudrait faire un zoom sur J0 à J2 mais vous imaginez déjà la difficulté d'avoir une étude qui soit assez puissante. D'autant plus que ces patients avaient presque tous déjà reçu, avant d'être randomisés, au moins une et bien souvent deux doses d'héparine fractionnée. Ils n'avaient pas le droit d'en recevoir trois.

Je comprends, en discutant avec M. THERY, les réserves qu'il peut avoir là-dessus. En effet, on n'a pas démontré grand-chose de plus que dans l'indication qui avait déjà été approuvée. Rajouter le traitement de l'embolie pulmonaire sur la foi de cette étude, c'est peut-être lui faire dire un peu plus que ce qu'elle pourrait dire. Ce n'est pas cela que je devrais vous montrer mais le tout début de la courbe.

Je vous présente mes regrets les plus plats parce que l'information que M. LECHAT et moi avons reçue était que l'on n'avait plus d'objections vis-à-vis des raisonnements du rapporteur. Il y a eu une transmission d'informations un petit peu difficile sur ce coup-là.

La discussion porte sur le libellé de l'indication : traitement de l'embolie pulmonaire et prévention des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires chez l'adulte. A partir de « et », je n'ai aucun état d'âme. Avant « et », je suis assez d'accord avec M. THERY.

Je ne sais pas comment on aurait pu faire l'évidence. Je ne sais pas très bien quelle étude ayant la puissance nécessaire on aurait pu monter. Ces patients étaient dans la suite d'une embolie pulmonaire aiguë mais pas vue au moment du diagnostic.

**M. THERY** : Je ne suis pas le seul à être très choqué par cette indication de traitement de l'embolie pulmonaire qui n'était pas du tout, entre parenthèses, celle que l'on avait proposée au groupe cardiologie.

Quand on a l'habitude de traiter les embolies pulmonaires et quand on regarde la littérature, on sait que les embolies pulmonaires aiguës symptomatiques (celles qui ont intéressé cette étude-là) ont une évolution relativement brève. Soit les malades meurent rapidement, soit ils sont tirés d'affaire s'ils ne sont pas morts dans les douze ou vingt-quatre heures. Ce n'est pas chronique.

Les embolies pulmonaires qui entraînent le décès tardivement s'observent toujours chez des gens qui ont une insuffisance respiratoire ou cardiaque au départ ou qui ont une maladie grave associée (un cancer en particulier). Toutefois, quelqu'un qui est relativement en bonne santé (après une fracture ou n'importe quoi), qui a une embolie pulmonaire aiguë symptomatique, s'il n'est pas mort dans les six heures, est tiré d'affaire.

Dans l'étude *Einstein-pulmonary embolism* qui a amené à l'indication de traitement de l'embolie pulmonaire, tous les malades ont reçu à l'entrée un traitement anticoagulant. Ils ont été mis sous héparine pendant 24 à 48 heures. Pour un tiers des malades, c'était inférieur ou égal à 48 heures de traitement. C'est à ce moment-là seulement qu'ils ont été randomisés rivaroxaban contre une héparine. Autrement dit, ils ont inclus des malades tirés d'affaire. Ils avaient passé le cap difficile. Ils étaient guéris ou pratiquement guéris.

On n'est pas étonné que la mortalité par embolie pulmonaire a été de 0,06 % à trois mois (record du monde). Le registre *International COoperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER) prenait tout, y compris les malades, dès l'entrée. La mortalité était de 17 %.

De plus, c'est une étude ouverte de non-infériorité qui avait comme critère principal les récurrences de maladie thromboembolique (étude de prévention des récurrences). Ce n'était pas le traitement de l'embolie pulmonaire.

Si l'on suit cette indication de traitement de l'embolie pulmonaire, cela signifie qu'un médecin qui voit arriver une embolie pulmonaire aiguë symptomatique va se contenter de donner un ou deux comprimés de rivaroxaban à l'entrée. Cela est tout de même extraordinaire et ne correspond pas du tout ni à l'étude de prévention des récurrences ni à ce que l'on avait proposé au groupe cardiologie. Pour le moment, c'est étonnant.

Je me demande s'il y a des cliniciens au CHMP, des gens qui ont les pieds sur le terrain, ayant l'habitude de traiter les embolies pulmonaires et qui ont décidé cette affaire-là. Cela me paraît extrêmement inquiétant de donner l'indication de traitement de l'embolie pulmonaire à la suite d'une étude de prévention avec des malades déjà traités sous héparine depuis 24 et 48 heures. Ils étaient guéris ou pratiquement guéris. Ils avaient passé le cap difficile. La mortalité est futile, pratiquement différente de zéro et ne reflète pas du tout la réalité.

**M. VITTECOQ** : Le problème, dans tous ces dossiers européens, est surtout de savoir comment le dossier a été vu par le rapporteur et le corapporteur. Si vous analysez le dossier du rapporteur, ne retrouvez-vous pas cette interrogation que vous êtes en train de décrire ?

**M. THERY** : Ils ont le même essai que moi. J'ai ramené une *New England*. Là, c'est extrêmement clair. Il y a toute l'étude. Ce n'est pas du tout le traitement de l'embolie pulmonaire qui est demandé comme critère principal. C'est la prévention des récurrences de maladie thromboembolique. Il y a des embolies pulmonaires qui ne meurent pas mais ils devaient déjà être assez sélectionnés. D'ailleurs, ce ne sont pas de grosses embolies pulmonaires. Ils avaient éliminé toutes celles qui nécessitaient une thrombolyse. Ce sont des petites embolies pulmonaires qui ont été traitées, comme il faut, par l'héparine. A 48 heures, quand on leur donne un traitement, quand on les randomise, ils sont guéris depuis longtemps ou ils sont morts.

La fois dernière, vous avez dit qu'il était possible pour une firme de contester la décision du CHMP quand elle n'était pas contente. Inversement, une commission ne peut-elle pas contester une décision du CHMP quand elle paraît imprudente ?

**M. DEMOLIS** : Le libellé, tel qu'on le lit, est choquant. Si on lit l'ensemble du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la proposition n'est pas, dans la posologie ou dans le mode d'emploi du médicament, de dire : « Il y a une embolie pulmonaire instable hémodynamiquement. Vous lui donnez un comprimé de rivaroxaban puis le deuxième et vous attendez de voir ce qui se passe ». Ce n'est pas du tout cela.

Les cliniciens sont censés, quand ils prescrivent des médicaments, lire un peu plus loin que l'indication. Ainsi, ce qui est proposé est exactement la même chose que ce qui était fait dans l'essai. Il est par ailleurs clairement dit que les patients en hémodynamique instable ne doivent pas être traités de cette façon-là.

L'idée de se dire que les gens qui vont arriver avec une embolie pulmonaire aiguë en hémodynamique instable risquent de recevoir du rivaroxaban à cause du CHMP... Non, ce n'est pas cela.

A mon avis, ce qui a justifié l'extension d'indication – mais encore une fois je considère que le libellé est maladroit si l'on se tient à sa lecture – c'est que jusqu'à présent, on avait des preuves d'une efficacité du rivaroxaban dans la prévention secondaire des événements thromboemboliques dans les suites d'une thrombose veineuse profonde. Là, c'est l'extension de la prévention secondaire des événements

emboliques dans les suites d'une embolie pulmonaire avérée prise en charge 24 à 48 heures après un traitement anticoagulant initial. C'est ainsi que l'on aurait pu le dire. Je ne sais pas très bien comment on peut dire cela dans un RCP.

La formulation est maladroite mais il ne faut pas dramatiser. Quand on lit le RCP, quand on voit comment les choses sont exprimées, il n'est pas question de dire : « Le rivaroxaban se substitue à l'héparine et doit être donné aux patients quand ils arrivent avec une embolie pulmonaire qui vient à peine d'être diagnostiquée ». L'ensemble du RCP ne dit pas cela.

**M. THERY** : Dans l'indication, il est écrit : traitement de l'embolie pulmonaire basé sur l'étude *Einstein-pulmonary embolism* qui a traité les embolies pulmonaires ayant reçu de l'héparine et ayant passé le cap difficile avec une mortalité très peu différente de zéro. 0,06 %, c'est peu pour une embolie pulmonaire.

Ils ont traité des malades guéris et avec une indication à critère principal, dans le *New England*, qui n'était pas du tout le traitement mais la prévention des récives de maladie thromboembolique. Avec tout cela, on a comme indication le traitement de l'embolie pulmonaire. Cela me paraît une imprudence considérable.

**M. DEMOLIS** : Si la question est de savoir si le libellé est maladroit, on va complètement tomber d'accord. Si la question est de savoir s'il est dangereux et imprudent, il faut se calmer. J'espère que les gens qui prennent en charge les embolies pulmonaires n'ont pas le comportement d'un externe aux urgences qui regarde l'indication et rédige une ordonnance. C'est un peu plus compliqué que ça.

**M. VITTECOQ** : On va écouter M. TRINH-DUC qui justement est urgentiste.

**M. TRINH-DUC** : Je suis beaucoup moins sévère que M. THERY. Je ne suis pas sûr qu'après une injection d'énoxaparine, le patient soit guéri de son embolie pulmonaire ou alors cela se saurait. De toute façon, dans le traitement de l'embolie pulmonaire, si la durée est prolongée – on l'a dit tout à l'heure quand le *design* était présenté – c'est simplement pour l'évaluation du risque de récive. C'est pour cela qu'il y avait trois groupes (trois, six, douze) en fonction des situations.

Vous faites un plâtre chez quelqu'un. Il fait une phlébite là-dessus. Ce n'est pas la peine de le traiter pendant six mois puisque vous avez une cause. Vous le traitez trois mois et vous diminuez considérablement le risque de récive.

J'ai été un investigateur dans l'*Einstein-pulmonary embolism*. Il est impossible dans toutes les études – d'autres ont été faites et d'autres sont en cours – de faire de la randomisation à H24 en démarrant directement le traitement parce que vous n'avez jamais l'investigateur. M. THERY dit qu'il n'y a pas de cliniciens dans ces études. Pour y avoir participé, il était impossible de faire un recrutement le même jour quand le patient arrive à 3h du matin, que vous avez votre angioscan et que vous avez le traitement sans l'investigateur pour faire la randomisation. Considérer que le patient est guéri après 24 heures me paraît un peu excessif. Cette durée a été longuement discutée lors de la présentation de l'étude.

Il y avait très peu de mortalité parce que dans les critères d'exclusion, il ne fallait pas que ce soit des patients qui soient instables (un cœur droit...).

Dans le traitement de la thrombose veineuse profonde proximale – on ne parle pas des distales mais des proximales considérées comme potentiellement les plus graves – l'indication était retenue. Cela signifie qu'il y a une succession de trois études qui ont montré la non-infériorité du Xarelto. Quelle est la différence en termes physiologique ou physiopathologique entre une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire ? C'est un caillot dans une veine. Le traitement est le même sur des patients qui ne sont pas graves.

Par conséquent, n'ayez pas peur. En tant que décideur, vous ne mettez pas en danger les patients avec ce traitement. Ne seront traités que des patients qui ne sont pas graves. Cela apparaît dans le RCP.

**M. THERY** : Dans l'étude, l'histoire des trois, six, douze mois était faite pour voir la prévention de la maladie thromboembolique. 92,5 % des malades ont reçu, pendant 24 à 48 heures, un traitement par héparine inévitable dans la maladie thromboembolique. Ainsi, ils ont pratiquement tous été reçus au traitement par héparine.

Contrairement à ce que vous dites, pour les embolies pulmonaires qui ont dépassé les 24 et 48 heures et qui ne sont pas morts, le pronostic est bon sauf dans des cas très particuliers (insuffisants respiratoires...).

**M. TRINH-DUC** : M. THERY, vous savez aussi bien que moi combien il y a d'embolies pulmonaires qui vont évoluer de façon spontanée. Vous faites référence à un certain nombre de registres. Il y a beaucoup d'embolies pulmonaires qui vont passer inaperçues et vont guérir de façon tout à fait naturelle. On est d'accord là-dessus. Ce n'est pas parce qu'il va y avoir une injection ou que l'on va attendre 24 heures que l'on va mettre en danger le patient et qu'il y aura davantage de mortalité.

**M. THERY** : De toute façon, c'est une étude qui sert de base à une indication alors qu'elle n'était pas du tout faite pour cela. Le but de l'étude était la prévention de la récurrence de la maladie thromboembolique et non pas le traitement.

**M. DOUCET** : Pourquoi n'est-il pas marqué dans l'indication : prévention... après 48 heures d'héparinothérapie ?

**M. DEMOLIS** : C'est bien dans la pharmacodynamie, non ?

**M. DOUCET** : L'embolie pulmonaire est traitée en contre-visite. Il n'y a pas forcément un cardiologue sous la main. On fait comme on peut. L'embolie pulmonaire est une pathologie assez fréquente dans de multiples services. C'est marqué dans la pharmacodynamie. L'interne ou même le senior va dire après tout : « Qu'est-ce que je mets ? » Il va regarder quoi, l'indication ? Il va regarder la posologie. Il ne va regarder ni la pharmacodynamie ni la pharmacocinétique. Il ne faut pas rêver.

On regarde après, ou sur des traitements chroniques, mais on ne regarde pas au moment où l'on met en route un traitement. On fait actuellement de la publicité pour ces médicaments qui sont assez fantastiques, semble-t-il. On verra bien. On commence à voir le problème. Dans cette étude, il a été comparé non pas deux médicaments mais presque deux stratégies thérapeutiques. Dans la mesure où il y avait une interférence de l'héparine, il serait normal que ce soit marqué de façon claire, d'autant que l'on précise un certain nombre de choses qui à la limite pourraient ne pas apparaître.

On dit il n'y a pas plus d'évènements, moins d'évènements... D'accord. Est-ce que l'on a une notion sur la manière dont ont été pris en charge ces évènements ? Avec ce produit, comment cela a été fait ?

Je prends l'exemple du problème de ces nouveaux anticoagulants que l'on a abordé en comité de médicaments. On a entendu dire que lorsqu'un chirurgien était obligé d'opérer, l'anesthésiste pouvait mettre un petit peu tout pour corriger la coagulation. Il n'y a pas de protocole.

Comment ces évènements ont été managés ? Cela n'a-t-il pas posé plus de problèmes qu'avec des anticoagulants classiques ? A-t-on cela dans les études ? C'est bien de calculer. Effectivement, c'est le CHMP. On calcule. On voit très bien que ceux qui sont au CHMP ne sont pas face au malade qui est...

**M. DOUCET** : On a dit des gens qui ne sont plus forcément dans la réalité des choses. C'est important. Les embolies pulmonaires, il n'y en a pas qu'en cardiologie, en pneumologie ou aux urgences. Il y en a partout. On est dans des situations que l'on ne sait pas gérer actuellement. C'est un gros problème au niveau d'un Centre Hospitalier Universitaire (CHU). Comment pourra-t-on gérer les effets indésirables par rapport à cela ?

**M. DEMOLIS** : Les membres du CHMP ne sont pas des gens qui viennent après avoir lu les dossiers tous seuls dans leur coin et qui n'ont jamais vu de malades et qui prennent des calculettes.

**M. DOUCET** : On n'a jamais dit cela.

**M. DEMOLIS** : Les gens qui viennent au CHMP sont exactement comme votre serviteur. Ils s'appuient sur les conclusions du groupe de travail, transmises par leurs équipes. Parmi ces membres du CHMP, un certain nombre sont des cliniciens qui n'ont peut-être pas vu de malades depuis sept, huit ou dix ans. Toutefois, la plupart d'entre eux en ont vu il n'y a pas si longtemps que ça. S'il vous plaît, n'oubliez pas que nous avons ici une assemblée de gens qui sont chargés de corriger les opinions du CHMP parce qu'ils sont beaucoup plus intelligents, beaucoup plus en situation et que de l'autre côté, à Londres, c'est une réunion qui se tient une fois par mois. Je trouve cela insupportable.

**M. DOUCET** : Répondez au moins à mes questions. D'abord, je n'ai jamais dit que les gens du CHMP étaient des débilés. Ne déformez pas mes propos. Deuxièmement, je vous ai posé une question sur la gestion des évènements indésirables.

**M. DEMOLIS** : Ne le prenez pas sur ce ton, s'il vous plaît. Je ne suis pas du tout l'investigateur de l'essai. Vous n'avez pas devant vous le laboratoire qui a mis le médicament sur le marché.

**M. DOUCET** : Je pose une question.

**M. DEMOLIS** : Vous n'avez même pas devant vous le rapporteur.

**M. DOUCET** : Je vous pose une question qui est : comment ces évènements indésirables ont été gérés ? A-t-on cette information ? Je ne connais pas ces produits. Je n'en suis pas spécialiste. Toutefois, je n'ai qu'une crainte, c'est de les voir arriver chez des patients de plus de 75 ans. Si je me réfère aux dernières notions que l'on a lues, d'après les référentiels de l'ANSM, après 75 ans, il faut faire très attention. Je ne sais même plus ce que l'on va faire. Ma question a été : « Comment ces évènements ont-ils été gérés ? » C'est une demande de renseignements.

**M. THERY** : C'est assez détaillé. D'une part, quand le malade mourait, ils cherchaient à savoir pourquoi. C'était bien fait. Il y a eu des tas de scanners et d'angiographies pulmonaires. Ils les autopsiaient. Ils regardaient s'ils saignaient. Pourquoi ils avaient saigné et si c'était abondant (avec les règles habituelles) ? Ceux qui avaient saigné, s'ils avaient fait un Accident Vasculaire Cérébral (AVC), alors on a une ischémie, infarctus du myocarde, maladies infectieuses, comme on a d'habitude. C'est bien détaillé. Les malades étaient vraiment très bien suivis. Il n'y a pas de problèmes. Le seul problème, c'est que ce n'est pas l'indication qui avait été donnée. C'était : prévention de la maladie thromboembolique. C'est tout.

**M. BOUR** : Là, on a vu les bénéfices. A priori, quels étaient les risques ? Est-ce qu'ils étaient comparables dans les deux groupes ?

**M. DEMOLIS** : La question derrière la question de M. DOUCET est : que fait-on pour un patient qui saigne avec ce médicament ? La réponse est : on n'a pas d'antidote. On a une idée de la conduite à tenir devant le patient qui saigne sous antivitamine K ou sous héparine. Toutefois, avec ces médicaments, on a du mal à monitorer biologiquement l'activité. On a également du mal à savoir ce que l'on peut donner comme antidote.

A court terme (dans les deux mois qui viennent), le CHMP a décidé :

- de se saisir du problème de la conduite à tenir devant les saignements avec tous ces nouveaux anticoagulants ;
- d'aligner les RCP dans la mesure du possible à chaque fois qu'il y a un problème commun ; et
- de faire une lettre et une communication aux prescripteurs pour dire dans quelles mesures ils pouvaient être contre-indiqués.

Pour l'instant, quand il y a un saignement, on le traite. On ne peut faire aucune recommandation sensée pour dire que l'on peut neutraliser l'effet de ces anticoagulants.

A plus long terme, un certain nombre de ces firmes ont monté des essais pour développer des antidotes. Chaque firme essaie de développer l'antidote à son propre médicament.

**Inaudible** : En 34 ans, je crois.

**M. DEMOLIS** : Oui, cela ne va pas aller vite. Ils sont en train de concevoir les essais.

**M. MARZIN** : L'indication pose un autre problème. Elle ne repose que sur cette étude. Dans cette étude, on a exclu les sujets en instabilité hémodynamique. Il eut été souhaitable que ne soit mis dans cette indication que les patients présentant une stabilité hémodynamique. Or, cela n'apparaît pas. A moins de lire les huit ou dix pages du RCP, le risque est de mettre ces produits chez des patients en instabilité hémodynamique.

**M. DEMOLIS** : Si ma mémoire est bonne, c'est une contre-indication. Il est vrai que l'on peut ne lire que l'indication et pas les contre-indications...

**M. DEMOLIS** : Quand on prescrit un médicament, je vous trouve difficilement des excuses à cela.

**M. MARZIN** : Comme on n'a pas les éléments, si c'est clairement indiqué dans les contre-indications, c'est OK.

**M. BOUR** : Vous n'avez pas répondu sur la comparaison du profil des effets indésirables.

**M. DEMOLIS** : Saignement pour saignement, il n'y a pas plus de saignement sous ces nouveaux traitements que sous antivitamine K. Cela n'est pas forcément une surprise. Une fois que j'ai répondu à cela, je ne suis pas sûr qu'un saignement égale un saignement.

Le problème est que l'on dit la gravité au moment où l'on diagnostique le saignement. Pour les suites, comme il y a eu assez peu d'évènements, ça va être très difficile de comparer de façon...

**M. DOUCET** : Combien de transfusions... ? Cela a été calculé ?

**M. DEMOLIS** : C'est certainement dans le dossier. Je ne peux pas vous répondre de mémoire. Par contre, je sais que cela n'a pas posé de problème.

**M. BOUR** : Pour les transfusions, c'est non significatif : 0,7 contre 1,1. Ça a moins saigné dans le groupe rivaroxaban.

**M. TRINH-DUC** : En termes hépatique, il y avait systématiquement le dosage des transaminases de façon mensuelle. Je ne crois pas qu'il y ait une différence entre les deux groupes.

Le plus gênant dans cette étude est le fait que l'étude étant en ouvert, c'est du déclaratif. L'investigateur savait très bien dans quel bras le patient a été. Forcément, quand on est investigateur, on a un regard plus

attendri pour le traitement de l'étude. A priori, le fait de la faire en ouvert permet de moins voir les événements dans le groupe du traitement que dans le groupe comparateur alors qu'il est tout à fait envisageable de faire un double aveugle ou double placebo comme dans d'autres études avec l'edoxaban, actuellement en cours. C'était possible. Je ne sais pas pourquoi le laboratoire Bayer n'a pas voulu le faire.

**M. DEMOLIS** : Il est tout à fait possible de faire semblant de donner des antivitamines K et de régler le placebo d'antivitamine K avec un placebo d'examen voulu.

**M. TRINH-DUC** : Cela aurait été plus rigoureux. Dans l'étude sur l'edoxaban, vous faites le prélèvement en micro-méthode pour l'*International Normalized Ratio* (INR). Vous avez un *pump device* qui va vous donner une valeur. Vous rentrez la valeur sur l'ordinateur. Le serveur va vous donner une valeur d'INR qui peut être soit factice soit la vraie valeur du patient. Vous ne le savez pas.

**M. DEMOLIS** : Du coup, vous changez les doses du placebo en croyant adapter le traitement antivitamine K. C'est l'astuce.

Pour Exjade, c'est un dossier pour lequel la France est rapporteur et l'Italie corapporteur. C'est un chélateur oral du fer.

On a le Ferriprox et l'Exjade. Un classique, le Desferal, se donne par voie injectable (perfusions sous-cutanées), en pratique, cinq jours sur sept la nuit. Chez des gamins, vous imaginez à quel point c'est difficile.

En 2006, l'Exjade a obtenu son AMM essentiellement parce qu'il avait l'énorme intérêt d'être un chélateur oral du fer, ce qui va changer la vie de ces patients. Malgré tout, les essais n'avaient pas forcément été très bien faits. La firme a joué de malchance aussi. Il faut le reconnaître. La démonstration de non-infériorité par rapport au Desferal n'était pas très robuste avec des intervalles de confiance qui, pour le coup, n'allaient pas forcément dans le bon sens.

Ce qui était beaucoup plus difficilement admissible, c'est que ce médicament n'est pas anodin. Il a des effets indésirables rénaux et hépatiques. Ce n'est pas de la plaisanterie. Certains patients ont fini sous dialyse. On se l'explique mal. Cela peut être de l'hyperchélation avec des patients qui perdent trop de fer. Les tubules en souffrent. Toutefois, cela peut être éventuellement autre chose. On n'a pas toujours d'explication aujourd'hui bien que l'on ait demandé à Novartis de développer des études pour essayer de mieux comprendre la toxicité rénale. On n'a pas encore les résultats pour l'instant.

Il y avait une seconde ligne pour les patients qui étaient peu transfusés et qui souffraient de thalassémie dépendant des transfusions. Ce sont des patients qui ont une thalassémie mais qui ne sont pas anémiques au point de devoir être transfusés très régulièrement. Leur surcharge en fer se constitue lentement. C'est le peu de transfusion qui l'explique mais également l'hémolyse.

Vous avez des patients qui constituent lentement leur surcharge en fer, qui ont besoin de doses moindres du médicament et qui, s'ils ont besoin de Desferal, n'ont pas forcément besoin de cure continue.

Tout ce raisonnement aboutit au fait que, si j'ai peur de l'hyperchélation, si je connais mal ce médicament et si le patient peut trouver éventuellement acceptable d'avoir du Desferal, on n'a pas donné la première ligne, on a donné la deuxième ligne.

Le laboratoire arrive avec une demande sur les patients thalassémiques non dépendants des transfusions. Ce ne sont même pas ceux qui sont peu ou rarement transfusés. Ils font tout de même une hémochromatose. Ce n'est pas essentiellement expliqué par les transfusions. Leur surcharge en fer se constitue très lentement. Vous n'avez pas des gamins qui vont avoir besoin d'une chélation à partir de l'âge de quatre ans. Vous avez des enfants qui ont besoin de chélation à partir de l'âge de douze-treize ans. Je vous fais une caricature mais c'est à peu près ainsi que ça se passe. Une fois qu'on leur aura remis leur stock de fer à une dose à peu près acceptable, ils vont pouvoir à nouveau se passer de traitements pendant des années avant que de nouveau, on ait besoin de les purger.

Avec ces patients-là, ce n'est pas exactement la même chose. Je ne parle pas de surcharge en fer équivalente. Une surcharge en fer n'est pas équivalente à une surcharge en fer. Dans cette maladie, ce qui m'intéresse, c'est la vitesse à laquelle elle se constitue.

Novartis est venue avec peu d'études contre placebo et plein d'études non contrôlées démontrant que quand vous prenez les patients pendant les transfusions, vous leur donnez de l'Exjade, ils perdent du fer au niveau du contenu hépatique en fer. Bonne nouvelle mais l'on savait déjà que c'est un chélateur du fer. Est-ce que c'est une raison pour donner une indication large : traitement de l'hémochromatose secondaire chez des patients souffrant de thalassémie non dépendante des transfusions ?

En tant que rapporteur, on a beaucoup résisté. On les a poussés dans leurs retranchements pour finir par n'accepter qu'une deuxième ligne. C'est exactement le même raisonnement que celui que l'on avait tenu pour les patients peu transfusés. Dans cette étude, tout ce que l'on savait, c'est que le fer baissait.

On n'avait aucune idée de :

- comment arrêter le traitement ;
- quand décider de le reprendre ;
- s'il faut donner une maintenance pour éviter que le patient ne retourne dans une surcharge en fer ; et si oui,
- comment doser et sur quels critères.

Pour l'instant, on a limité l'indication à une seule cure de traitement pour se rapprocher de la normale en termes de stock de fer puis on arrête. On n'a pas demandé la normalisation.

Pour le deuxième traitement, pour l'instant, on a simplement écrit dans le RCP que ce n'était pas recommandé de donner une deuxième cure de traitement. Cela embarrasse beaucoup le laboratoire. On verra dans sept ou huit ans des patients qui vont avoir besoin d'une deuxième cure de traitement. On ne les verra pas maintenant. Ainsi, cela ne porte tort à aucun patient pour l'instant. Ils vont déjà recevoir leur première cure d'Exjade. Ensuite, dans sept ou huit ans, peut-être que quelques-uns auront éventuellement besoin d'une deuxième cure d'Exjade.

Entretemps, cela met des pressions sur le laboratoire pour qu'il nous fournisse des données que je préfère obtenir dans le cadre d'essais où il y aura une surveillance, plutôt que de les apprendre sur un usage vaguement autorisé par l'AMM avec des déclarations de pharmacovigilance, où tout d'un coup, je verrai des catastrophes. Vous allez me dire : « Que craint-on ? » C'est ce que m'ont demandé les collègues au CHMP. Le problème, c'est que justement je ne sais pas. Je n'ai pas expliqué la toxicité rénale de ce médicament. Quand on arrête de le donner pendant des années et qu'on le redonne, je ne sais pas ce que cela fait. Je n'ai jamais eu de patients dans les dossiers qui aient fait cela. Je ne veux pas que le premier patient soumis à cela le soit dans le cadre d'une AMM. Je veux que ce soit dans le cadre d'un essai. C'était le raisonnement. On a fini par être suivi d'où l'extension d'indication.

Pour l'aflibercept en deuxième ligne du cancer du côlon colorectal métastatique, la Suède était rapporteur et l'Italie corapporteur. On n'était pas d'accord avec ce qui s'est fait. Il y avait autant d'opinions que de *CHMP members*.

Ce sont des patients qui sont en deuxième ligne de traitement du cancer du côlon métastatique. Dans les *guidelines* en Europe, il est proposé d'utiliser l'Avastin. Beaucoup de patients en reçoivent en première ligne métastatique. Toutefois, dans cet essai, à peine un tiers des patients en avaient reçu sur la ligne précédente. Quand vous regardez le mécanisme d'action, vous vous dites qu'il y a probablement une différence entre recevoir l'aflibercept (qui ressemble un peu à l'Avastin) après que l'Avastin ait été donné et donner de l'aflibercept chez un patient totalement naïf de ce genre de traitement.

Il y a autre chose qui peut troubler. Des communications à l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) montraient que quand un patient a reçu de l'Avastin en première ligne métastatique, que l'on décide de changer de chimiothérapie en deuxième ligne et que l'on redonne de l'Avastin, on fait mieux en redonnant de l'Avastin qu'en n'en redonnant pas. Une deuxième course de traitement avec ce genre de médicament apparaîtrait – sous réserve de communication orale à l'ASCO – assez profitable.

Dans ces conditions, pourquoi penser que l'aflibercept est vraiment utile alors qu'il suffirait de se resservir de l'Avastin qui va peut-être venir un jour nous demander son AMM ? On n'en sait rien. Pour l'instant, ce n'est que de la publication. On avait un gain en *Overall Survival* (OS) de 1,44 mois dans l'ensemble de la population, y compris chez les patients qui n'avaient jamais reçu d'Avastin. Cela est légèrement moindre si les patients avaient été prétraités par l'Avastin. Ce n'est pas un bénéfice qui nous fait sauter au plafond.

Il y a une toxicité qui ressemble à celle de l'Avastin chez ce médicament. Vous aviez des gens qui étaient très favorables (les suédois). On va écrire dans le RCP que peu de patients ont reçu de l'Avastin au préalable et que l'on n'avait pas une idée très précise de ce qui pouvait se passer chez ces patients. Les italiens (corapporteurs) disaient : « Oui, on va écrire dans le RCP pour dire faites gaffe. » Toutefois, on va demander une étude de cohorte chez des patients prétraités par Avastin. On n'a rien à apprendre d'une étude de cohorte.

Il y avait des gens qui étaient négatifs. Sauf, à la rigueur, de donner un *conditional approval* uniquement chez les patients non prétraités par Avastin, il y avait comme condition de mener une étude comparative chez les patients prétraités par Avastin. J'en faisais partie.

Vous avez des gens complètement négatifs (les hollandais) qui disaient : « On ne veut pas de ce médicament qui donne un bénéfice extrêmement maigre. Conditionnel ou pas, on n'en veut pas. »

Finalement, la position suédoise était la plus favorable. Comme on ne pouvait pas avoir de *conditional approval*, j'ai préféré rejoindre le camp des négatifs. Le bénéfice est maigre. La toxicité est avérée. Je ne sais pas si l'on rend vraiment service aux patients qui ont déjà reçu de l'Avastin. Quand bien même, chez des patients qui en ont déjà reçu, ce serait une meilleure idée de leur redonner – après tout, on est sûr qu'ils le supportent – tout cela fait que je ne pense pas que le bénéfice / risque soit positif.

On a signé un *minority statement*. On entendra reparler de ce médicament. Il passera probablement à la Haute Autorité de Santé (HAS). Toutefois, c'est une opinion favorable. Nous étions huit à être négatifs.

**M. ALBIN** : Pouvez-vous nous rappeler le mécanisme d'action ? Puis l'indication, c'est en association avec FOLinic acid-Fluorouracil-IRInotecan (FOLFIRI) ?

**M. DEMOLIS** : Le patient pouvait très bien avoir reçu FOLinic acid-Fluorouracil-Oxaliplatine (FOLFOX) / Avastin. Le mécanisme d'action est pratiquement le même que celui d'Avastin.

**M. ALBIN** : C'est un nouvel inhibiteur de l'angiogenèse ?

**M. DEMOLIS** : Voilà.

**M. ALBIN** : Pour Exjade, vous dites que c'est une seule série de traitement. Pour combien de temps ? Traite-t-on le patient pendant un mois par voie orale ? Une cure, c'est quoi pour vous ?

**M. DEMOLIS** : Une cure, c'est défini. On prend des patients. Idéalement, on les teste en regardant le contenu en fer du foie. On part d'un contenu que l'on considère comme anormal et méritant d'être traité, à partir de 5 mg de fer par gramme de poids sec hépatique. Cela est considéré comme déjà correspondant au début d'un risque. En général, la plupart des patients, quand on décide de les traiter, se retrouvent à 7, 8 ou 10. Le but est de ramener, en monitorant toujours sur le *Superconducting Quantum Interference Device* (SQUID), le contenu de fer hépatique à 3. Ce n'est pas la normale mais c'est considéré comme correspondant à un risque négligeable. Le temps qu'il remonte au-dessus de 5, en général, on a un peu de temps devant soi. Cela prendra quelquefois six mois, un an ou même deux ans.

La dose recommandée est une dose relativement faible d'Exjade (la plus faible pour traiter les patients fréquemment transfusés). Une fois qu'ils sont à 3, on arrête. On ne décidera de recommencer le traitement qu'une fois qu'ils auront redépassé 5. A ce moment-là, *a priori*, Exjade n'est plus recommandé pour une deuxième *course* de traitement.

Quand on n'a pas le contenu en fer du foie, on se base sur la ferritine. Mes collègues italiens voulaient absolument que l'on ne parle que du contenu en fer du foie. Je leur ai fait remarquer que l'on donnait une AMM européenne. Tout le monde n'était pas près de Milan, de Paris ou de Düsseldorf. Il y avait par exemple des chypriotes. Il n'était pas très raisonnable de leur faire prendre l'avion pour aller se faire faire un SQUID et regarder le contenu en fer du foie à chaque fois que l'on envisageait d'arrêter le traitement. On pouvait peut-être essayer avec la ferritine même si ce n'est pas très satisfaisant. S'il n'y a que cela qui est faisable, c'est cela qu'il faut faire. Ainsi, on peut aussi monitorer avec la ferritinémie.

**M. VITTECOQ** : J'ai un petit commentaire compte tenu de l'échange un peu vif qu'il y a eu sur le CHMP. On est dans nos dernières commissions d'AMM. C'est la fin du parcours. Je suis assez d'accord avec M. DEMOLIS. On est public donc je ne sais pas ce qui sera public ou... Toutefois, faisons attention à chaque fois qu'il y a des échanges sur le CHMP ou sur l'AMM. L'AMM, pour moi, c'est sacré. On a beaucoup souffert (commission d'AMM). Se laisser aller et dire que le CHMP est discutable, que ce sont des gens qui ne connaissent pas... ou quoi que ce soit, c'est dangereux parce que nous dépassons une ligne jaune par rapport à ce que cela représente, par rapport à tous nos concitoyens. Le CHMP est un ensemble d'agences. Bien sûr, il y a des titulaires mais ce sont des agences qui réfléchissent.

Je me suis enrichi aujourd'hui. J'ai appris des choses que je ne connaissais pas vraiment sur le rivaroxaban. Ce n'est pas vraiment mon sujet particulier. Il est vrai que c'est plutôt fait pour les embolies pulmonaires modérées. Ça aurait été mieux que cela apparaisse d'une façon ou d'une autre. Toutefois, sur le fond, il est totalement intéressant de vous observer tous les deux. Vous êtes deux grands experts. Vous représentez quelque chose. Vous avez des avis qui sont un peu partagés. C'est pour cela qu'il faut beaucoup de prudence.

Avec tous ces nouveaux anticoagulants, on va vers des choses que l'on ne connaît pas bien (les risques hémorragiques...). Toutefois, c'est un progrès pour les patients. Il ne faut pas le donner aux gens qui sont très graves. J'ai compris cela. Ce qui serait certainement utile, c'est qu'il y ait des recommandations émanant de la HAS, que l'on explique aux jeunes. Je ne suis pas sûr que pour les jeunes qui sont aux urgences, le RCP soit très important. Par contre, ce qui est très important, c'est le *guideline* pour savoir

comment on fait pour une embolie pulmonaire. S'il y a tel critère de gravité, on fait ceci et on suit telle procédure. C'est un peu comme ça que ça fonctionne.

**M. TRINH-DUC** : J'apporte une réponse supplémentaire. En cas de saignement, qu'est-ce qu'il faut faire ? Au départ de l'ANSM, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) a planché là-dessus. Quand les patients saignent aujourd'hui, on utilise ce que l'on utilise pour les antivitamines K : du Concentré de Complexes Prothrombiniques (CCP), l'ex-Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur anti-hémophilique B (PPSB) associé à du facteur VII. Aujourd'hui, l'attitude recommandée est le CCP NovoSeven.

**M. VITTECOQ** : On n'a pas le quorum aujourd'hui. On ne peut pas aller plus loin. De toute façon, il ne sert à rien de discuter. Cela n'aura aucune valeur. Ceci étant, la prochaine fois, il est important que l'on fasse l'appel avant. Ce n'est pas la peine que l'on vienne si vraiment on n'a pas le quorum. Il faut vraiment avoir un accusé de réception des gens : je serai présent, je ne serai pas présent...

**M. MORELLE** : L'ordre du jour de cette séance est reporté à la fois suivante sans condition de quorum. On pourra délibérer sur l'ordre du jour qui était prévu à cette séance.

De toute façon, comme il y a déjà des dossiers qui sont pour la prochaine fois, il y aura un ordre du jour complémentaire qui sera annexé. Je vais voir avec le service juridique comment présenter les choses de la manière la plus claire possible et s'il est nécessaire que l'on vous réadresse l'ensemble des documents de cette fois-ci.

*La commission se termine à 10 heures et 01 minute.*

**MEMBRES PRESENTS :**

**Président :**  
M. Daniel VITTECOQ

<b>MEMBRES TITULAIRES</b>	<b>MEMBRES SUPPLEANTS</b>
	M. Jean BERNADOU
M. Jérôme BARRE	
M. Michel BIOUR	
Mme Marie-Claude BONGRAND	
M. Bertrand DIQUET	
Jean DOUCET	
Mme Anne GAYOT	M. Philippe MAINCENT
M. François LIARD	
M. Daniel MARZIN	M. Claude THERY
M. Jean OUSTRIN	
M. Olivier REVEILLAUD	
M. Christian RICHE	M. Thierry TRENQUE
	M. Albert TRINH-DUC
<b>MEMBRES DE DROIT</b>	
	M. Jean GARDETTE
<b>PRESIDENTS DE COMMISSIONS</b>	
	Commission de la Transparence : M. Nicolas ALBIN
<b>INVITEE HAUTE AUTORITE DE SANTE</b>	
	Le représentant de la Haute Autorité de Santé