

## Evaluation des commentaires et de la réponse du demandeur aux questions posées dans le rapport J60 par la Commission de Remboursement des Médicaments

La firme nous communique ce 29 janvier 2008 ses commentaires à propos du rapport J60 de la CRM qu'elle avait reçu le 10 janvier 2008.

Dans ces commentaires, nous relevons les éléments neufs suivants:

### Paragraphe 3.3.1.1. Efficacité : étude OASIS-6

...

La raison pour laquelle la majorité des patients de l'étude OASIS-6 n'entraient pas en ligne de compte pour un traitement par anticoagulant était le traitement par streptokinase comme thrombolytique ; dans ce cas, un traitement par anticoagulants n'est pas recommandé et ces patients étaient donc inclus dans le groupe 'placebo'. En Belgique, par contre, la streptokinase n'est actuellement que très peu utilisée comme thrombolytique, ce qui implique que dans la majorité des cas de thrombolyse, un traitement par anticoagulants est indiqué.

### Paragraphe 3.3.1.2. Effets indésirables : risque hémorragique

[Pour] les indications de fondaparinux dans la prophylaxie de la thrombo-embolie veineuse dans le cadre du 'major orthopaedic surgery' (MOS) ou de la chirurgie abdominale ... [il faut mentionner] l'impact essentiel du respect de l'intervalle correct entre la fin de l'intervention chirurgicale (fermeture de la plaie) et la première administration du fondaparinux.

### Paragraphe 3.3.1.2. Effets indésirables : autres effets indésirables

Dans ce paragraphe, il est mentionné que 'dans l'étude OASIS-6, chez les patients qui ont subi une PCI primaire, (...). Par contre, il y avait une incidence accrue de thrombose au niveau du cathéter, ainsi que davantage de complications coronariennes (...)'.  
Il convient de stipuler que l'utilisation du fondaparinux dans cette situation clinique n'est pas recommandée

### Paragraphe 3.4. Incidence budgétaire : commentaires de la CRM sur l'incidence budgétaire estimée par la firme

#### La firme mentionne :

Nous avons pris des parts de marché différentes en fonction des indications. Vu le coût plus élevé, il sera plus difficile de faire inscrire le fondaparinux sur le formulaire hospitalier dans les indications de prévention et de traitement.

Par contre, dans les ACS, vu le coût moins élevé et la plus-value thérapeutique, l'inscription sera plus facile. Ceci se reflète dans les parts de marché.

La firme fait des commentaires étendus sur les doses d'énoxaparine utilisées comme comparateur dans l'étude OASIS-5 suite au commentaire figurant dans le rapport J60 de la CRM : « dose d'énoxaparine : cette dose est-elle trop élevée, augmentant le risque de saignement ? C'est ce que les auteurs évoquent dans leur discussion tout en faisant remarquer que l'efficacité de doses plus faibles n'est pas montrée ». La firme conclut ses commentaires par :

« Des études prospectives spécifiques seront en effet indispensables afin de pouvoir s'exprimer sur l'efficacité et la sécurité d'énoxaparine à des doses inférieures à 1 mg/kg SC deux fois par jour dans le setting clinique du NSTEMI. Jusqu'au moment où de tels résultats seront disponibles, la posologie actuellement recommandée de 2 fois 1 mg/kg SC par jour reste sans aucune discussion la seule posologie en vigueur. »

## La firme mentionne :

Bien que le fondaparinux n'était pas comparé à l'énoxaparine dans l'étude OASIS-6, l'énoxaparine est le traitement de premier choix, auquel il faut se référer. Notre impact budgétaire est donc représentatif de la pratique quotidienne. Le choix d'un coût 0 pour les patients STEMI n'est pas fondé. Plus de la moitié de ces patients ont reçu une HNF dans le cadre de l'étude OASIS-6, dont le coût n'est pas 0.

## Commentaires de la CRM

1. Les derniers guidelines étatsuniens publiés pour le STEMI (voir tableau en page 11 du rapport J60 de la CRM) ne font pas de recommandation pour un premier choix et énoncent que 3 schémas anticoagulants ont une efficacité établie, traitements énumérés dans l'ordre suivant : HNF, énoxaparine, fondaparinux.

2. Le coût de l'HNF n'avait effectivement pas été pris en compte dans les corrections du calcul budgétaire du rapport J60. La prise en compte de cet élément doit amener les corrections suivantes :

« Dans le syndrome coronarien aigu, la firme établit une comparaison avec l'énoxaparine pour l'ensemble des patients alors que cette comparaison n'est valide que dans le cas d'un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (étude OASIS 5). Dans le cas d'un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation du segment ST, la comparaison doit être faite, comme dans l'étude OASIS 6, avec les « soins habituels » **+ placebo pour la moitié des sujets ou + HNF pour l'autre moitié des patients**; c'est donc bien versus placebo **ou HNF** qu'il faut faire le calcul de l'impact financier. Pour la répartition entre les deux sous-groupes de patients SCA ou STEMI, une enquête prospective en Europe publiée en 2002 (HASDAI 2002) donne les chiffres suivants pour le diagnostic initial qui motive le traitement : SCA avec élévation ST 42.3% et SCA sans élévation ST 51.2% ; SCA sans diagnostic électrocardiographique 6.5%.

Le recalcul de l'impact budgétaire proposé par la firme est donc le suivant :

- réduction des économies significative pour 51.2% des patients (15.209 patients)
- réduction moins importante pour 24.4% des sujets traités (7.248 patients)
- surcoût pour 24.4% des sujets traités (7.248 patients).

**Dans les derniers guidelines, le traitement par fondaparinux peut être poursuivi jusqu'au jour 8 au plus tard.**

Nombre de patients par an	ARIXTR A 2,5mg	Clexane 80mg 2x/j	Autre comparateur	Durée (jours)	Coût par patient par traitement	Impact budgétaire/an		
						an1 - 30%	an2 - 45%	an3 - 60%
<i>Patients 75,66 Kg</i>						% remplacement autre traitement		
29.706 15.209	1,1342	2,1796		6	-6,2724	-55.898 -28.620	-83.848 -42.930	-111.797 -57.239
14.497/2 = 7.248	1,1342		Placebo 0	6	+ 6,8052	+14.797	+22.196	+29.594
14.497/2 = 7.248	1,1342		HNF 3,2865€ Bolus +perf	6 pour Arixtra Jusqu'à 8 jours selon les guidelines	+3,5187 +5,7871	+7.651 +12.583	+11.477 +18.875	+15.302 +25.167
						-6.172 -1.240	-9.257 -1.859	-12.343 -2.478

Le total de l'impact budgétaire pour les SCA devient :

## Le bilan global pour l'impact financier devient

	Année 1	Année 2	Année 3
TOTAL Thrombo indications	52.104	69.472	86.840
TOTAL ACS indication	-6.172	-9.257	-12.302
<i>si 8 jours de traitement</i>	<i>-1.240</i>	<i>-1.859</i>	<i>-2.478</i>
<b>Impact budgétaire total</b>	<b>+45.932</b>	<b>+60.215</b>	<b>+74.538</b>
<i>si 8 jours de traitement</i>	<i>+50.864</i>	<i>+67.613</i>	<i>+84.362</i>

### Paragraphe 4. Conclusion générale : valeur thérapeutique

#### Efficacité/utilité

Pour la firme, en ce qui concerne la discussion des résultats de l'étude OASIS-5 (NSTEMI), l'étude a démontré une non-infériorité au niveau du critère d'évaluation primaire (décès, infarctus du myocarde ou ischémie réfractaire) à 9 jours (HR 1,01 ; IC95% 0,90-1,13) ; il y avait également une tendance vers une diminution modeste de 7% dans le critère primaire dans le groupe Arixtra à partir du jour 14 (tableau suivant) :

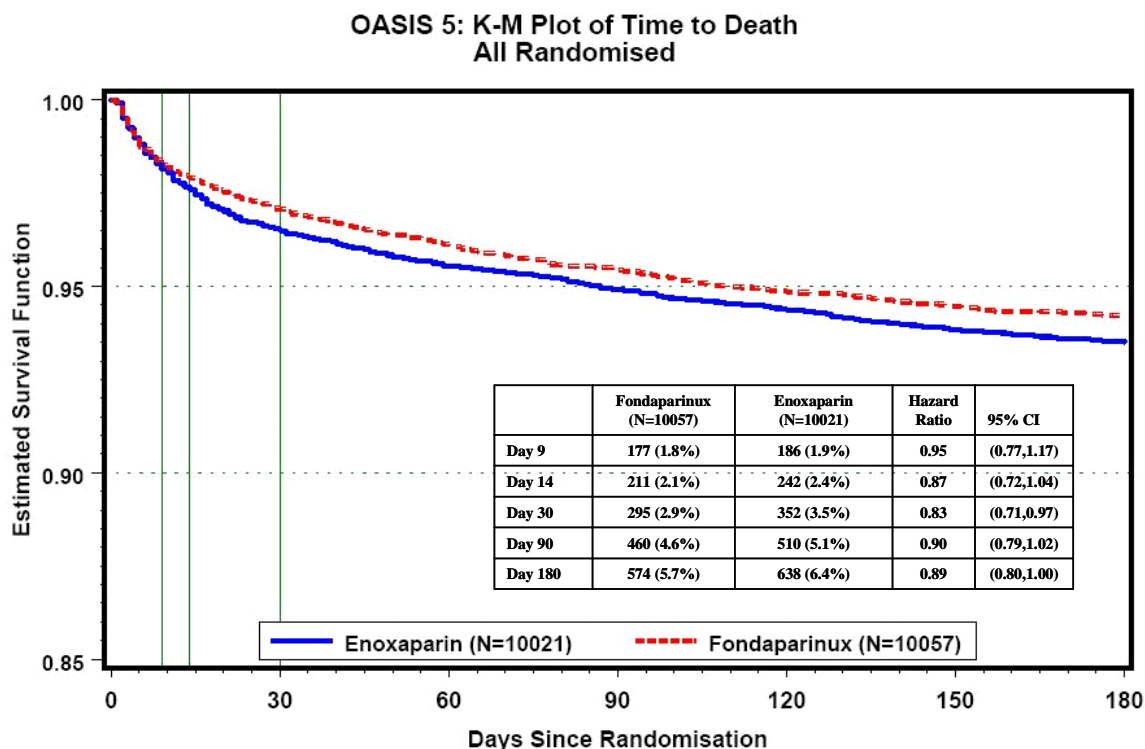
#### **Primary Outcome at All Time Points in OASIS 5 (All Randomized Population)**

Death/MI/RI n (%) Time Point	Fondaparinux N= 10057	Enoxaparin N= 10021	HR (95% CI)	p-value
<b>Day 9</b>	579 (5.8)	573 (5.7)	1.01 [0.90,1.13]	0.923
<b>Day 14</b>	658 (6.5)	701 (7.0)	0.94 [0.84,1.04]	0.220
<b>Day 30</b>	805 (8.0)	864 (8.6)	0.93 [0.84,1.02]	0.126
<b>Day 90</b>	1044 (10.4)	1112 (11.1)	0.93 [0.86,1.02]	0.110
<b>Day 180</b>	1222 (12.3)	1308 (13.2)	0.93 [0.86,1.00]	0.063

À 30 jours, il y avait une tendance à un taux moindre de décès, d'AMI ou de RI avec l'Arixtra qu'avec l'ENOX (8,0 % versus 8,6 % ; HR 0,93 ; IC 95 % 0,84-1,02). Ces différences étaient dues à une réduction significative de la mortalité avec l'Arixtra (2,9 % versus 3,5 % avec l'ENOX ; HR 0,83 ; IC 95 % 0,71-0,97, p = 0,02) (figure suivante). Cette tendance favorable a persisté jusqu'à la fin de l'étude avec un taux de décès de 5,8 % et 6,5 %, respectivement, résultat qui restait 'borderline' significatif (HR 0,89 ; IC 95 % 0,80-1,00 ; p = 0,05).

En ce qui concerne la mortalité 'all cause', une réduction cliniquement très significative a été observée à partir du jour 14 dans le groupe Arixtra par rapport au groupe ENOX. Cette réduction du risque de mortalité 'all cause' de 10 à 17% était maintenue du jour 14 jusqu'au jour 180, ce qui suggère que l'Arixtra avait effectivement évité des décès au cours de cette période (figure suivante) :

## Kaplan-Meier Plot – Time to First Occurrence of Adjudicated Death in OASIS 5 (All Randomized)

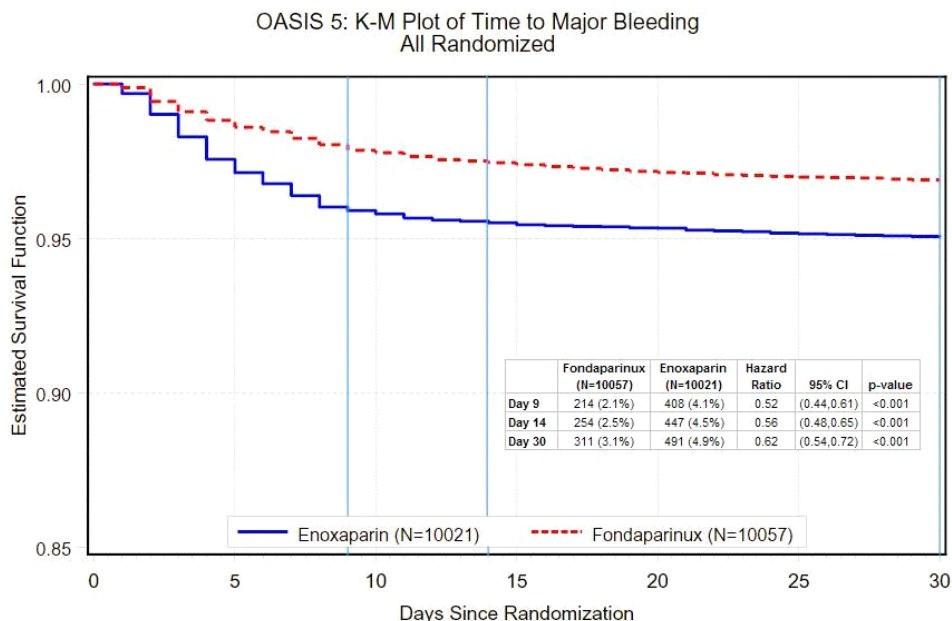


L'étude OASIS-5 est une étude qui a confirmé la non-infériorité pour son critère d'évaluation primaire composé. Le signal favorable au niveau de la mortalité est très intéressant, d'autant plus qu'il s'agit d'une des 3 composantes du critère d'évaluation primaire.

Dans la discussion de l'étude OASIS-5, l'aspect 'tolérance' n'est que brièvement mentionné dans le paragraphe suivant ('effets indésirables') du rapport J60 : 'moins de survenue d'hémorragies majeures avec le fondaparinux que sous énoxaparine'. Il convient de mentionner que l'étude avait également un critère de sécurité primaire, la prévention d'hémorragies majeures à 9 jours. On juge très opportun de reprendre les résultats clés dans notre réponse, étant donné la relation entre les hémorragies majeures et la mortalité qui est démontrée dans cette étude.

Le taux d'hémorragie majeure à 9 jours était significativement plus bas dans le groupe Arixtra que dans le groupe ENOX (2,2% versus 4,1 %) (HR 0,52 ; IC 95 % 0,44- 0,61 ;  $p < 0,001$ ), ce qui constitue une réduction relative de l'incidence d'hémorragie majeure de 48%. Cet effet bénéfique a émergé très tôt dans le traitement, comme le démontre la séparation des courbes Kaplan-Meier ; cette différence significative a persisté durant le suivi (30 jours)(figure suivante).

## Kaplan-Meier Plot of Time to First Occurrence of Adjudicated Major Bleeding– All Randomized Population



Cette réduction significative en faveur d’Arixtra au niveau des hémorragies majeures persistait tout au long de l’étude (tableau suivant, basé sur ‘table 2’, page 1469 de la publication OASIS-5) :

	Arixtra	ENOX	HR (IC 95%)	Valeur p
Jour 9	217 (2,2%)	412 (4,1%)	0,52 (0,44-0,61)	< 0,001
Jour 30	313 (3,1%)	494 (5,0%)	0,62 (0,54-0,72)	< 0,001
Fin étude	417 (4,3%)	569 (5,8%)	0,72 (0,64-0,82)	< 0,001

La conclusion la plus pertinente des différentes analyses était le fait que les patients ayant présenté une hémorragie majeure durant l’hospitalisation avaient un taux de décès significativement plus élevé (13,2 % versus 2,8 %), de nouvel infarctus (re-infarction)(11,9 % versus 3,6 %) et d’AVC (3,5 % versus 0,7 %) à 30 jours ( $p < 0,001$ ) et à 180 jours par rapport aux patients n’ayant pas présenté d’hémorragie majeure ou mineure. La mortalité parmi les patients avec des hémorragies mineures était aussi plus élevée à 30 jours que parmi les patients sans épisode hémorragique (6,9 % versus 2,8 %). Ces taux élevés d’évènements associés aux hémorragies persistaient après correction pour des caractéristiques cliniques, associées aux hémorragies. Ces évènements sont indépendants du type de traitement.

Comme déjà discuté au paragraphe 5.8.4 à la page 121 de notre dossier de demande de remboursement du 14 novembre 2007 (N/Réf : 2007-1009/DM-cw), il est reconnu que la présence d’hémorragie a un impact important sur le pronostic et est associée à un risque de décès, de MI et de ‘stroke’ (AVC) majoré de façon cliniquement significative. En plus, il existe un rapport entre le risque de décès et la sévérité de l’hémorragie.

Sur base des arguments invoqués, on peut affirmer qu’un traitement par fondaparinux par rapport à l’énoxaparine dans le NSTEMI apporte bien davantage qu’une simple non-infériorité sur base de son critère d’efficacité primaire composé. Ce qui rend l’étude particulièrement valable est la réduction significative des hémorragies majeures avec le fondaparinux, ce qui induit une réduction de mortalité, confirmant ainsi le concept qui fait actuellement l’objet d’un intérêt majeur dans le monde cardiologique : dans le but de réduire la mortalité globale des ACS, il ne faut pas uniquement tenter de réduire la mortalité liée à la pathologie cardiaque originale *in se*, mais également tenter de réduire l’incidence d’hémorragies. Dans les guidelines européennes NSTEMI les plus récentes (Bassand et al., 2007) il est précisé **que ‘la prévention d’hémorragies est devenu un but aussi important que la prévention d’évènements ischémiques’**.

### Plus-value thérapeutique par rapport aux alternatives

La firme ne peut pas marquer son accord avec le fait que le traitement par fondaparinux n'apporterait aucune plus-value dans le traitement STEMI. Les résultats de l'étude OASIS-6 montrent que le fondaparinux diminue de façon significative la mortalité et le réinfarctus SANS induire une augmentation d'hémorragies ou des AVC, en particulier chez ceux qui ne bénéficient pas d'angioplastie primaire (PCI).

### Commentaires de la CRM :

Les commentaires de la firme sont repris in extenso. Aucun élément neuf n'est apporté par rapport aux **données figurant dans le rapport J60 de la CRM**, hormis les graphiques d'évolution. La firme souligne des observations reprises dans le rapport de la CRM :

- l'étude OASIS-5 est une étude de non-infériorité, montrant « Pour les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (angor instable, infarctus du myocarde sans élévation du segment ST) ... une non infériorité du fondaparinux versus énoxaparine » pour le critère primaire composite (décès, infarctus du myocarde, ischémie réfractaire au jour 9)

- l'étude OASIS-5 montre « Pour les patients traités pour angor instable ou infarctus du myocarde sans élévation du segment ST, moindre survenue d'hémorragies majeures avec le fondaparinux que sous énoxaparine »

- l'étude OASIS-5 montre pour le critère secondaire décès : « un taux moindre, statistiquement significatif, de décès est observé avec le fondaparinux pour 1 (J 30) des 3 évaluations faites (J 9, J 30 et J 180), cette observation reste une hypothèse à confirmer (il s'agit d'un critère secondaire avec, en outre, une absence de différence pour le critère primaire incluant les décès), le hasard jouant un rôle important (Freemantle 2001 – Freemantle 2005) ». L'analyse du tableau mentionné par la firme dans ses commentaires (OASIS-5 : K-M Plot of time to death all randomised) illustre bien que les intervalles de confiance ne sont statistiquement significatifs que pour le J30.

Comme l'écrit la firme il y a un « signal favorable au niveau de la mortalité » ; il ne s'agit pas d'une preuve.

### Références

Freemantle N. Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic? BMJ 2001;322:989-91.

Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for reduction in macrovascular events? BMJ 2005;331:836-9.