



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 novembre 2021

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. JARDIANCE (ICC) – Examen - Extension d'indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner une demande d'extension d'indication de la spécialité JARDIANCE 10 milligrammes, à base d'empagliflozine, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste agréée à l'usage des collectivités, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite chez l'adulte.

La spécialité JARDIANCE est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2, précédemment autorisé dans le traitement du diabète de type 2. Depuis fin 2021, elle a obtenu une extension dans son AMM dans l'insuffisance cardiaque, indépendamment de la présence de diabète. Aujourd'hui, le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite, soit avec une FEVG inférieure ou égale à 40 %, qui restent symptomatiques, donc appartenant à la classe NYHA II à IV, malgré ce traitement.

Le laboratoire revendique, dans cette population, un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique au même titre que FORXIGA, et un ISP. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, vous devez évaluer la demande d'extension d'indication dans l'entièreté de son AMM.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé :

- une étude clinique de phase 3, l'étude EMPEROR-reduced, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, réalisée chez les patients adultes avec une insuffisance cardiaque chronique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite ;
- une comparaison indirecte réalisée par le laboratoire, à partir de données individuelles des patients de l'étude EMPEROR-reduced, et de 3 études pivots réalisées avec les comparateurs suivants : la dapagliflozine (JARDIANCE), l'association sacubitril-valsartan (ENTRESTO) et le vericiguat (VERQUVO).

Pour ce dossier, nous avons sollicité Monsieur Daubert et Madame Chevret, à qui je laisse la parole.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Merci. Puis-je demander au chef de projet de partager mes slides ? Merci.

Après FORXIGA, JARDIANCE est la seconde gliflozine que nous évaluons dans l'indication insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite. Je rappelle brièvement le paysage de l'insuffisance cardiaque en France. Il s'agit de l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes et les plus graves. Elle touche plus de 1 million d'individus, dont 60 % avec fraction d'éjection réduite. C'est ce qui nous intéresse aujourd'hui, puisque nous ne parlons

pas de l'autre population d'insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée, mais nous savons déjà que nous en reparlerons bientôt. Malgré d'importants progrès thérapeutiques depuis trente ans, l'insuffisance cardiaque reste associée à une lourde morbidimortalité. Avec plus de 150 000 séjours annuels, elle reste la première cause d'hospitalisation chez l'adulte, et malgré un déclin continu, la mortalité reste élevée, avec environ 70 000 décès imputables par an.

Cette diapositive rappelle les principaux objectifs de traitement dans l'insuffisance cardiaque chronique et résume les principaux progrès accomplis depuis trente ans, avec la validation successive des IEC, dans les années 1990, puis des bêtabloquants, associés à une réduction majeure de mortalité, puis des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, puis, en 2015, d'ENTRESTO, dont vous savez qu'il a été montré supérieur aux IEC, et qui devrait logiquement se substituer aux IEC, et enfin ces deux dernières années, les gliflozines. Il faut y ajouter les thérapies non pharmacologiques, en particulier la resynchronisation cardiaque et le défibrillateur automatique implantable chez les patients éligibles.

Les études de phase 3 de morbidimortalité avec les gliflozines, DAPA-HF avec dapagliflozine, et EMPEROR-reduced avec empagliflozine, ont été conçues toutes deux courant 2016 et ont débuté leurs inclusions presque simultanément, pendant le premier semestre 2017. À cette époque, le traitement standard optimisé, puisque l'AMM dit que les patients doivent être sous traitement standard optimisé, était celui qui était recommandé dans les guidelines internationales 2016. Pour les patients DAPA-HF et EMPEROR-reduced, la référence était une trithérapie associant un IEC ou un sartan ou ENTRESTO, un bêta-bloquant et un ARM.

Dans les deux études, une large majorité de patients recevaient une trithérapie. Le faible taux d'ENTRESTO, respectivement de 10 % et 20 %, s'explique par le fait que ce médicament venait d'être mis sur le marché. Le taux de 0 % de prescription d'ARM dans les deux études s'explique par le fait que la prescription n'était pas obligatoire par le protocole, mais était seulement encouragée. Les deux études ont inclus respectivement 4 744 et 3 730 patients, avec des caractéristiques de base très similaires. Notons seulement une proportion de diabétiques un peu plus élevée avec empagliflozine, à 50 % versus 42 %.

Étant donné que le laboratoire demande un alignement de JARDIANCE sur FORXIGA, je rappellerai brièvement les principaux résultats de l'étude DAPA-HF. Le critère primaire composite combinait aggravation de l'insuffisance cardiaque, par des hospitalisations ou des passages aux urgences, et décès d'origine cardiovasculaire. Un bénéfice important a été observé en faveur de dapagliflozine, avec un écartement progressif des courbes. Le hazard ratio était de 0,74 et la réduction de risque absolu de 4,9 %. Ce bénéfice était dû à la fois à une réduction des hospitalisations, avec un hazard ratio à 0,70, et à une réduction plus modeste, mais significative, des décès cardiovasculaires, avec un hazard ratio à 0,82.

Il est à noter que pour le score de symptôme, KCCQ, qui était en troisième position des critères secondaires hiérarchisés, une différence modeste mais significative a été montrée en faveur de dapagliflozine, avec une différence intergroupe de 2,7 %.

Dans EMPEROR, le critère primaire composite était légèrement différent, et peut-être un peu plus robuste, car il ne prenait en compte que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque décompensée. Les passages aux urgences n'étaient pas pris en compte. Quoi qu'il en soit, les

résultats sont superposables à ceux de dapagliflozine, avec un hazard ratio à 0,75 et une réduction du risque absolu de 5,2 %. La seule différence notable par rapport à dapagliflozine est que le bénéfice repose essentiellement sur les hospitalisations, avec le même hazard ratio de 0,70. En revanche, il n'a pas été observé de différence significative pour la mortalité cardiovasculaire.

Les autres résultats sont résumés sur cette diapositive. Le deuxième critère secondaire hiérarchisé était la pente de déclin d'EGFR, et comme attendu, un déclin brutal a été observé dans le bras empagliflozine en début de traitement, se ralentissant par la suite avant d'entamer un plateau après environ 12 mois, contrastant avec un déclin continu et quasiment linéaire dans le bras placebo.

Les résultats de plusieurs critères non hiérarchisés ont été rapportés. Ils n'ont donc qu'une valeur exploratoire, et suggèrent une incidence moindre du critère rénal composite sous empagliflozine, une réduction moyenne de 1,75 point du score KCCQ-S, et enfin, l'absence de différence en mortalité globale.

Enfin, et comme dans dapagliflozine, il n'a pas été observé d'interaction avec le statut diabétique ou non diabétique des patients à l'inclusion.

Je passerai très rapidement sur la tolérance, parce qu'il n'y a pas grand-chose à dire. La tolérance est celle attendue avec les gliflozines, que l'on connaît bien maintenant, que ce soit dans l'indication DT2 ou dans les autres indications qui ont été développées depuis. Le seul signal concerne des infections génitales, plus fréquentes sous empagliflozine, avec 1,7 % versus 0,6 %, mais sans différence dans les formes compliquées.

Comment intégrer ces données dans la stratégie thérapeutique ? Il y a quelques semaines, l'ESC a publié ses nouvelles recommandations, qui ont valeur de référence dans le monde cardiovasculaire. Deux évolutions importantes sont à noter, par rapport aux précédentes recommandations de 2016. Comme attendu, ENTRESTO est remonté. Il arrive maintenant en première ligne, comme alternative aux IEC. La deuxième évolution importante est que le traitement de base pour les patients qui restent symptomatiques en classe NYHA II à IV est maintenant une quadrithérapie associant IEC ou ENTRESTO, bêtabloquant, ARM et gliflozine. Dapagliflozine et empagliflozine sont placés au même niveau.

La séquence et le timing d'introduction des différents médicaments ne sont pas encore clairement précisés. Néanmoins, l'orientation qui se dessine actuellement serait d'introduire bêtabloquant et gliflozine simultanément en première ligne, suivis d'ENTRESTO puis, si besoin, d'un ARM, le tout sur une courte période de quatre semaines. Néanmoins, ce schéma accéléré mérite d'être confirmé par des preuves complémentaires que nous n'avons pas actuellement.

En conclusion, le laboratoire demande clairement à être aligné sur FORXIGA, avec un SMR important, une ASMR IV et un ISP. Les arguments en faveur de cette demande seraient :

- un effet de classe à nouveau démontré pour les gliflozines dans une indication supplémentaire ;

- un historique, avec l'évaluation homogène des trois gliflozines que nous avons faite dans le diabète de type 2 fin 2020, avec, pour les trois, un SMR important et une ASMR IV, bien que les preuves n'étaient pas strictement identiques en termes de sécurité cardiovasculaire ;
- un développement concomitant de FORXIGA et JARDIANCE dans l'indication insuffisance cardiaque, qui ne permet donc pas de comparaison indirecte ;
- une quantité d'effet importante et similaire sur le critère principal composite, avec 5,2 % de réduction de risque absolu avec l'empagliflozine et 4,9 % avec la dapagliflozine ;
- une tolérance attendue satisfaisante sans différence apparente entre les deux produits ;
- la même place dans les recommandations des guidelines ESC 2021, en termes de stratégie thérapeutique.

La seule différence entre les deux dossiers est l'effet modeste, mais démontré, de dapagliflozine sur la mortalité cardiovasculaire, ainsi que sur les symptômes par le score KCCQ-S, puisque c'était un critère hiérarchisé pour DAPA-HF. En pratique, je pense que deux évaluations sont possibles :

- aligner JARDIANCE sur FORXIGA, ce qui signifierait une ASMR IV dans la stratégie ;
- éventuellement attribuer à JARDIANCE une ASMR V versus FORXIGA, du fait de cette petite différence sur la mortalité cardiovasculaire, en conservant un SMR important compte tenu de la quantité d'effet, qui est effectivement très importante, avec une réduction du risque absolu de 5,2 %, et un ISP du fait de l'impact majeur sur le nombre d'hospitalisations qui, dans l'insuffisance cardiaque chronique, est un critère de jugement qui demeure fondamental dans les pathologies aiguës que nous sommes en train de voir actuellement.

Voilà ce que je pourrais dire sur ce dossier JARDIANCE.

Michel Claret, le Vice-Président.- Merci, Jean-Claude. Ta présentation était très claire. Je pense qu'on avait demandé à Sylvie d'évaluer la comparaison indirecte.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui. Le laboratoire a produit des comparaisons de l'empagliflozine à la dapagliflozine, donc à FORXIGA, à travers 7 analyses en fonction des sous-groupes, puisqu'il a utilisé les résultats de 2 essais contre placebo. Ce sont des comparaisons indirectes qui permettent, quand on compare A versus B et C versus B, d'en déduire une comparaison entre A et C, alors que l'on ne dispose que d'un comparateur commun. C'est pour cela que cela s'appelle indirecte.

Ils ont utilisé deux méthodes, en mettant en analyse principale la méthode qui me semble la moins robuste, puisqu'elle ignore complètement l'hétérogénéité des populations. Elle s'appelle la méthode de Bucher, qui est simplement une comparaison brute des effets observés dans chaque essai. C'est juste une différence ou un rapport entre les effets estimés

des deux molécules. Ils ont proposé, en analyse de sensibilité, des méthodes indirectes ajustées par appariement, qui utilisent cette fois un ajustement sur un score de propension à avoir été dans leur essai. Globalement, les résultats sont les mêmes quelles que soient les méthodes, donc on imagine que cela a peu d'impact. Ils concluent à l'équivalence de leur produit avec la dapagliflozine, si ce n'est que comme vous le savez sûrement tous, l'absence de différence n'est pas preuve d'équivalence. C'est juste qu'on ne met pas en évidence de différence.

Un petit point qui m'a gênée est que les populations sont quand même un peu hétérogènes. Enfin, on trouve un signal dans l'analyse des diabétiques. C'est une analyse en sous-groupe, avec toutes les précautions d'usage, mais la mortalité chez les diabétiques est plus élevée avec leur traitement qu'avec la dapagliflozine, puisqu'il y a un hazard ratio estimé à près de 1,6. Globalement, comme d'habitude, ces méthodes indirectes sont quand même exploratoires. Ce ne sont pas des résultats définitifs. J'avais quand même envie de dire que ce petit signal de surmortalité cardiovasculaire va peut-être dans le sens de ce qui vient d'être dit sur le fait qu'ils n'ont pas réussi à montrer de bénéfice sur cette mortalité.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci, Sylvie. Je crois que nous avons une contribution d'association.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est une contribution de la Fédération française des diabétiques, qui est évidemment une association agréée. En fin de compte, il y a deux parties. La plus grande partie, la première, se rapporte à une étude qualitative approfondie qui s'appelle QUALICC, qui a été financée par l'Alliance Boehringer Ingelheim et Lilly.

Elle a porté sur une dizaine de personnes supposées avoir une insuffisance cardiaque chronique, en sachant que personne n'avait vraiment de détail sur le degré d'ICC et ne connaissait sa fraction d'éjection.

C'est une méthodologie qui est référencée au niveau théorique, qui est une approche qualitative assez approfondie, avec des entretiens semi-directifs qui ont été réalisés par le Diabète Lab, puisque la Fédération française des diabètes a une structure qui s'appelle Diabète Lab, qui privilégie les approches sociologiques, et notamment les études qualitatives en matière de qualité de vie.

Évidemment, on va retrouver les limitations fonctionnelles et l'impact de l'insuffisance cardiaque chronique, l'essoufflement et la limitation de l'activité physique, mais pour être synthétique, ce qui ressort, ce sont les stratégies dites de coping, c'est-à-dire de limitation volontaire d'activité, qui rendent éventuellement la qualité de vie un peu meilleure, paradoxalement, parce qu'en fin de compte les gens s'adaptent en réduisant leur activité et leur autonomie, en se reposant beaucoup sur les aidants qui prennent donc une partie assez importante de l'impact. On observe une baisse des objectifs qui est très souvent liée et justifiée par l'âge.

Sur la partie thérapeutique, donc la deuxième partie, il faut retenir le caractère polymédiqué des patients, avec des problèmes de prise en charge et de coordination, qui ressortent bien dans la contribution, et avec des problèmes corollaires d'adhésion mauvaise aux différents traitements.

Sur l'empagliflozine, ils se réfèrent notamment à EMPA-REG et surtout à EMPEROR pour confirmer, pour eux, que le profil de sécurité est tout à fait acceptable et que cette molécule est de nature, grâce à la baisse des hospitalisations, mais ils citent aussi la baisse de la mortalité, à apporter un service médical rendu important pour les patients souffrant d'ICC.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous allons pouvoir passer à la discussion et aux questions. Avant de vous laisser la parole, j'ai une question que je voudrais poser à Sylvie et à Jean-Claude. La différence dans la mortalité cardiovasculaire ne peut-elle pas être liée en partie à un effet de puissance ? Quand on regarde à 12 mois, il reste encore plus de 2 000 patients dans chaque bras pour dapagliflozine, alors que dans empagliflozine, il n'en reste plus que 1 000. Il y a quand même une différence. Il y a plus de 1 500 patients de différence entre les deux groupes, je crois. Cela peut-il avoir un impact, Sylvie, ou est-ce pris en compte dans l'analyse ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Toutes ces méthodes de survie prennent en compte les durées de participation, mais c'est sûr que s'il y a un essai qui a un suivi plus long, il va être plus contributif au résultat final, puisque l'influence individuelle dans les modèles de survie est portée par le dernier wagon du train, comme je le dis toujours. C'est celui qui a les délais de participation les plus grands, puisqu'il contribue à l'analyse à tous les temps d'événement.

Le HR est un effet moyen sur l'ensemble du suivi des deux études. À partir du moment où l'on fait une comparaison A versus B, s'il n'y a plus personne dans le bras A à un temps donné, les événements suivants ne sont plus contributifs. Il faut qu'il y ait des sujets dans les deux groupes sur un temps donné pour pouvoir les comparer. Je ne suis pas sûre que cela intervienne autant. Je pensais que cela ressemblait à ce qui a été dit au départ par Jean-Claude sur le fait qu'ils n'ont pas réussi à montrer un bénéfice sur cette mortalité, alors que l'autre a réussi, donc de façon relative ils sont moins bons sur la mortalité.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il y a des différences relativement notoires entre les deux études. La première est qu'il y avait 1 000 patients de moins dans EMPEROR qu'il n'y en avait dans DAPA-HF, donc une puissance qui au départ est déjà moins forte, et il y a aussi une différence sur la durée de suivi, puisqu'elle n'est que de 16 mois dans EMPEROR alors qu'elle est pratiquement de 19 mois dans l'étude DAPA-HF. L'effet cumulé des deux peut donc en effet avoir une influence sur ce paramètre de mortalité, mais il est évident que cela n'a pas été démontré dans EMPEROR.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Quand même, s'agissant de la différence de risque chez les diabétiques, le HR est à 1,6. Il n'est pas à 1,1. Vu les effectifs, j'ai trouvé que c'était suffisamment élevé pour être frappant. Ils sont tellement puissants, avec ces effectifs — et comme pourra parler des essais en hématologie, on n'est pas habitué à avoir de tels nombres de malades — que l'estimation est quand même beaucoup plus précise que si l'on avait des échantillons avec 200 sujets.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Nous l'avons noté, au départ il y avait une proportion de diabétiques plus élevée dans EMPEROR que dans DAPA. Dans DAPA, c'était 42 %. Dans EMPEROR, c'est un peu plus de 50 %, ce qui n'est pas négligeable sur des populations aussi importantes.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je vois que tu lèves la main, Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je voulais poser une question. Comme pour la dapagliflozine, le médicament veut se positionner sur les insuffisants cardiaques en général. Je parle sous le contrôle de Jean-Claude. Dans la population générale des insuffisants cardiaques, la proportion de patients diabétiques est plus aux alentours de 25 % que de 50 %. Dans les résultats d'analyse en sous-groupe, j'imagine que l'analyse en sous-groupe des patients diabétiques avait été prévue au début et pas en post hoc. Je ne peux pas imaginer le contraire. On voit bien que l'effet est tiré par les diabétiques, ce qui est à peu près logique puisqu'au départ c'était un médicament pour les diabétiques. Avec une extrapolation à la population générale, qui a une proportion de patients diabétiques moindre, peut-on s'attendre à avoir un effet aussi important ? C'est ma première question.

Ma deuxième question est liée à ce qui a été dit juste avant. Dans la réserve que faisait Jean-Claude, en disant « il n'y a pas d'effet sur la mortalité comme le faisait dapagliflozine », il semble qu'il y ait plus de diabétiques dans EMPEROR, donc on aurait pu s'attendre à ce que l'effet soit encore supérieur puisqu'il aurait pu être tiré par les patients diabétiques, qui étaient quand même plus nombreux. Cela ne vient-il pas conforter le fait que peut-être qu'il n'y a pas un effet classe sur la mortalité cardiovasculaire et qu'il y a peut-être un effet plus important avec la dapagliflozine qu'il peut y en avoir avec l'empagliflozine ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est une hypothèse qui mérite d'être discutée. Ceci dit, si on sort de l'indication insuffisance cardiaque et que l'on revient à l'indication primaire, qui était le diabète de type 2, on se rappelle que les études de sécurité cardiovasculaire avaient montré des résultats significativement plus importants, avec une supériorité d'empagliflozine par rapport au placebo, contrairement à dapagliflozine, qui n'avait montré qu'une non-infériorité. On voit donc que d'une indication à l'autre, les résultats peuvent varier, y compris sur la mortalité cardiovasculaire.

Michel Clanet, le Vice-Président.- As-tu un commentaire sur le sujet, Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On oublie parfois que la causalité repose aussi sur la cohérence des effets que l'on retrouve d'un essai à l'autre. Pour s'assurer d'un effet classe, il faudrait reprendre tous les essais qui ont évalué ces molécules. Je ne les connais pas. Jean-Claude peut-il dire quelque chose sur le fait que l'effet sur la mortalité cardiovasculaire est toujours retrouvé, ou si c'est une fois sur deux, une fois sur trois ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Dans l'indication insuffisance cardiaque ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Sur les traitements qui ont été validés le plus récemment, c'est-à-dire les ARM ou l'ENTRESTO, il y avait un effet notable sur la mortalité cardiovasculaire. En pratique, parmi les médicaments qui ont été validés les uns après les autres, il y en a qui ont eu surtout un effet sur la mortalité, et c'était le cas des bêtabloquants, d'autres un effet mixte, à la fois sur la mortalité et les événements d'insuffisance cardiaque, c'était le cas d'ENTRESTO et des ARM, et d'autres enfin, c'était le cas des gliflozines, surtout sur les événements d'insuffisance cardiaque, sur les hospitalisations, plus que sur la mortalité

cardiovasculaire. Par conséquent, la nature et l'ampleur des résultats sur les deux paramètres principaux sont effectivement assez variables d'une classe à l'autre. L'important est qu'ils se complètent.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Est-ce que cela ne peut pas s'expliquer par des différences sur les autres médicaments qui sont donnés en association ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Là, je vous ai montré les prescriptions. Théoriquement, c'était des patients symptomatiques en classe II à IV, sous traitement optimisé. Le traitement optimisé était théoriquement de la trithérapie. Je vous ai montré les populations des deux essais. Finalement, elles étaient très identiques, très voisines. On peut dire qu'il n'y avait que 70 % qui recevaient un ARM, mais c'était la même chose dans les deux populations. Pour les médicaments majeurs, bêtabloquants, IEC ou ENTREPREVO, c'était exactement la même chose.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Jean-Claude, quand nous avions vu les gliflozines antérieurement, dans le cadre du diabète, la question qui s'était posée aussi était le problème de la tolérance et des effets indésirables. Je crois qu'il y a une gangrène du Fournier, dans le cas particulier. Est-ce que les signaux que nous avons eus antérieurement ne se confirment pas ? Qu'en penses-tu ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ils sont observés, mais de façon tout à fait exceptionnelle. C'est ce qui est le plus important en pratique. L'expérience démontre que dans des populations de diabétiques ou, parce que cela va être le cas avec la maladie rénale chronique et l'insuffisance cardiaque, de non-diabétiques, ces effets indésirables d'intérêt liés aux gliflozines sont finalement très rares. Le seul signal qui ressort dans cette étude, comme c'était le cas dans DAPA-HF, et comme c'était le cas dans DAPA-CKD, était une incidence plus élevée d'infections urinaires ou génitales, et d'infections génitales pour EMPEROR. Je pense donc sincèrement que la tolérance de ces molécules, que l'on soit diabétique ou non, est bien meilleure que celle que nous avons entrevue et dont nous nous étions inquiétés au départ.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je n'ai pas eu ma réponse, Jean-Claude. Les diabétiques, dans la population générale, ne représentent pas 50 %. On est plutôt aux alentours de 25 %.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Tout à fait, tu as raison, mais toutes les études ont été faites d'abord dans des populations diabétiques, et ensuite, quand on s'est rendu compte que la proportion d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque baissait de façon très importante dans ces populations diabétiques, on est passé à des populations mixtes, mais en effet cela ne reflète pas la prévalence réelle dans la population générale. Dans la population générale, comme tu le dis, on est aux alentours d'un petit quart. C'est plutôt 20 %. C'est un peu plus élevé dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, mais nous n'en parlons pas aujourd'hui. Nous en parlerons bientôt. Elle est un peu plus élevée parce que ce sont des patients plus âgés, qui ont des pathologies multiples, des comorbidités multiples, dont le diabète. Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, oui, c'est aux alentours de 20 %.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Est-ce qu'à la suite de la première demande pour la dapagliflozine il y a eu une étude post-commercialisation pour voir si l'effet était le même dans la population naturelle ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je ne peux pas répondre à la question. Peut-être que le chef de projet peut y répondre.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pas pour l'insuffisance cardiaque.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Étienne a une question.

Étienne Lengliné, le Vice-Président.- Oui, merci. J'ai une question un peu naïve au sujet de ces hospitalisations pour cause cardiovasculaire. On voit que le critère composite est essentiellement porté par les hospitalisations pour motif cardiovasculaire. En fait c'est le délai jusqu'à la première hospitalisation. A-t-on une idée des caractéristiques de ces hospitalisations ? Quand cela survient dans les deux groupes, est-ce la même durée d'hospitalisation, la même gravité, est-ce que ce sont les mêmes actes qui sont réalisés ? Éventuellement, est-ce que cela reste vrai si on analyse toutes les hospitalisations qui surviennent ? Finalement, n'est-il pas plus pertinent d'avoir une première hospitalisation que plusieurs hospitalisations ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Le premier élément de réponse est que les deux études avaient comme critère secondaire hiérarchisé en première position le nombre total d'hospitalisations, c'est-à-dire pas seulement la première hospitalisation, mais la totalité des hospitalisations. La différence s'amplifie encore quand on considère ce critère secondaire hiérarchisé en premier par rapport au critère primaire composite. Ce n'est donc pas seulement la réduction d'un premier événement, c'est la réduction de la totalité des événements.

Je ne peux pas répondre sur la durée cumulée, parce que ce sont des données qui n'ont pas été publiées. Par contre, pour avoir participé et dirigé plusieurs études sur l'insuffisance cardiaque, je peux te dire que ce sont des paramètres que l'on utilise régulièrement dans ce type d'étude et que l'on démontre un impact non seulement sur le nombre d'hospitalisations, mais aussi sur la durée cumulée. Je ne peux pas répondre spécifiquement pour empagliflozine et dapagliflozine. Imagine qu'ils disposent de ces données, mais je n'y ai pas eu accès.

Étienne Lengliné, le Vice-Président.- Merci.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Je n'en vois pas.

Étienne Lengliné, le Vice-Président.- Puis-je poser une deuxième question, du coup ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, vas-y, Étienne.

Étienne Lengliné, le Vice-Président.- C'était sur le côté insuffisance cardiaque contrôlée. Le traitement s'adresse à des patients qui restent symptomatiques et qui, malgré un traitement optimisé, ont une insuffisance cardiaque symptomatique. C'est cela ?

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

Étienne Lengliné, le Vice-Président.- Il ne sera pas proposé à des patients qui sont bien contrôlés par leur traitement.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Actuellement, l'AMM est claire. Ce sont les patients sous traitement médical optimisé qui restent symptomatiques en classe II à IV. Nous avons à nous prononcer sur cette AMM. Je ne sais pas quelles seront les évolutions à l'avenir. Tu as vu comme moi que les dernières recommandations ont déjà franchi le pas de la quadrithérapie, et peut-être d'un ordre de prescription tout à fait différent de celui que nous avons adopté jusqu'à présent, mais ce n'est pas encore validé par des preuves formelles. Aujourd'hui, nous avons à nous prononcer sur des patients qui restent symptomatiques sous traitement optimisé.

Étienne Lengliné, le Vice-Président.- Y a-t-il des études qui s'intéressent à la séquence un peu hiérarchique de l'ordre dans lequel les traitements doivent être donnés ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Tout à fait. Il y en a une, qui n'a pas encore été publiée, qui a été communiquée au congrès de l'American Heart Association la semaine dernière, donc c'est tout récent, et qui a testé l'hypothèse gliflozine + bêta-bloquant en première ligne, suivis d'ENTRESTO ou IEC – mais on voit bien qu'ENTRESTO va petit à petit prendre la place des IEC – et éventuellement l'ARM en dernière ligne si c'est jugé nécessaire. Ce sont des études qui sont préliminaires pour le moment.

Étienne Lengliné, le Vice-Président.- Nous aurons donc des données.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Nous aurons des données dans l'année qui vient, je pense. Il y a déjà des données préliminaires, mais il n'y a pas de preuve solide pour le moment.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous nous situons donc dans une stratégie mouvante, et nous sommes dans un moment de cette stratégie. Nous avons donc à nous prononcer, à la fois sur l'AMM et sur un sous-groupe de cette AMM qui nous est demandé. Pouvez-vous nous rappeler l'AMM et le sous-groupe sur lesquels nous devons nous prononcer ? Il faudra que nous fassions un SMR en miroir.

Un Chef de Projet pour la HAS.- L'AMM est le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite chez l'adulte. Le remboursement dans le périmètre restreint demandé est en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite, donc une FEVG inférieure ou égale à 40 %, qui restent symptomatiques malgré ce traitement, donc appartenant à la classe NYHA de II à IV.

Michel Clanet, le Vice-Président.- L'AMM est plus large et nous devons nous prononcer sur ce sous-groupe de patients. Lorsque nous en avons discuté hier dans le contexte du Bureau, nous étions plutôt pour un SMR important et un alignement vis-à-vis de FORXIGA, avec une ASMR IV au même titre que FORXIGA, un ISP, et un SMR insuffisant en miroir. La question qui se pose, et que je repose à Jean-Claude, est la suivante. Es-tu plus pour cet alignement, ou prenons-nous en compte la différence, qui est quand même incontestable, vis-à-vis de la mortalité cardiovasculaire ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Cela me semble important, en termes de morbidité, de ne pas avoir montré un bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire, mais uniquement sur les hospitalisations. Je trouve que ce n'est pas tout à fait la même chose. Non ? Nous avons parlé tout à l'heure du nombre d'hospitalisations. J'ai regardé. Ils ont fait des taux, ils ont calculé des nombres d'événements rapportés au nombre de sujets, sans tenir compte du suivi. Ils ont ajouté aussi les décès. Ce ne sont pas que des hospitalisations.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Le premier critère secondaire hiérarchisé, dont nous parlions tout à l'heure, est le nombre total d'hospitalisations, first events et récurrences.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans le tableau de synthèse qui a été fait, puisque c'est la seule chose que j'ai, il est marqué « nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaires ». Sinon, c'est le premier événement.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, le premier événement, c'est le critère primaire composite. Ensuite, tu as un critère secondaire hiérarchisé, qui est le nombre total d'hospitalisations, qu'il s'agisse de first events ou de récurrences.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans le rapport, il est écrit « et de décès cardiovasculaires », donc ce n'est pas clair pour moi si ce ne sont que des hospitalisations ou si on a ajouté les décès.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Est-ce dapagliflozine ou empagliflozine ? Pour empagliflozine, je crois que le premier critère secondaire hiérarchisé, c'est uniquement l'hospitalisation.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'accord.

Michel Clanet, le Vice-Président. Claire, voulez-vous dire un petit mot sur l'AMM ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Non, le chef de projet l'a rappelé. C'était pour bien préciser ce que l'on devait voter. Pour la dapagliflozine, vous aviez précisé dans le SMR que c'était en traitement de dernier recours.

Michel Clanet, le Vice-Président.- D'accord. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai une question à Jean-Claude. La stratégie qu'il vient de nous rapporter de l'American Heart Association a-t-elle été randomisée ? Est-ce une nouvelle étude qui va comparer des stratégies ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Non. Pour le moment, ce sont des données observationnelles qui doivent être le point de départ d'une étude randomisée qui doit démarrer incessamment sous peu, et qui a peut-être déjà démarré.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord, donc cela va bien être testé de façon comparative, randomisée, dans les meilleures conditions, pour pouvoir répondre à la question ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Aujourd'hui, nous avons à nous prononcer sur la population d'insuffisance cardiaque qui reste symptomatique sous traitement optimisé.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Dans ce cas, est-ce que le fait de donner l'équivalent, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR IV et un ISP, entre les deux médicaments, ne serait pas sujet à revoir, dans deux ou trois ans, la hiérarchie en fonction de ce nouvel essai randomisé qui devrait être publié ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, mais d'après ce que je sais, ce sera dapagliflozine ou empagliflozine. Ce n'est pas dapagliflozine versus empagliflozine. Là, c'est une stratégie avec l'introduction précoce d'une gliflozine.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord. J'entends ce que dit Sylvie. Il y a un hazard ratio qui est à 1,6, qui est donc non négligeable sur les mortalités cardiovasculaires, qui peut faire la différence.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Chez les diabétiques.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord. D'un autre côté, ce sont deux essais différents qui sont mis en parallèle, donc à mon sens c'est un peu compliqué.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Et on ne peut pas les comparer directement parce qu'ils ont été strictement concomitants.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord.

Michel Clanet, le Vice-Président.- La question est de savoir si, comme les recommandations, nous considérons que c'est un effet famille, ou si nous considérons, suivant les données que nous avons, qu'il y a une différence que nous prenons en considération. Y a-t-il d'autres commentaires ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Oui, très rapidement, sur ces effets famille. Je connais bien le sujet des anticoagulants, et notamment des anticoagulants oraux directs, qui sont des classes extrêmement hétérogènes, probablement comme celle donc nous sommes en train de discuter. Effectivement, on a l'impression que les experts sont dans une logique systématique d'effet classe, comme si sur un biais cognitif, chaque molécule était égale par ailleurs. Cela me choque. Je ne comprends pas comment on peut générer systématiquement cet a priori, alors que la quantité de molécule est différente dans les drogues, qu'elles ont souvent des demi-vies qui sont complètement différentes, des éliminations avec des mécanismes qui sont différents, et on s'affranchit des preuves. C'est le commentaire que je voulais faire.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je vous rappelle que nous avons déjà eu cette discussion avec les gliflozines. Je crois que nous avons tous les éléments pour voter. Je propose que nous votions l'ISP, le SMR et l'ASMR dans le périmètre de remboursement qui nous est proposé, et le SMR en miroir.

Étienne Lengliné, le Vice-Président.- Nous sommes d'accord que nous ne votons pas par rapport à FORXIGA ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non, puisqu'il y a deux possibilités. Chacun a entendu les arguments pour l'un ou pour l'autre. À partir de là, si nous votons une ASMR V, ce sera une ASMR V dans la stratégie. Si nous votons une ASMR IV, ce sera au même titre que FORXIGA. Est-ce que cela va comme cela ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Puis-je préciser qu'il y avait eu un ISP pour FORXIGA ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, nous votons également l'ISP.

Claire Brotons, pour la HAS.- FORXIGA avait eu un ISP.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'était surtout sur l'effet majeur sur l'hospitalisation.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Sur l'hospitalisation, je pense qu'il reste justifié dans le contexte. Nous votons donc sur l'ISP, le SMR, l'ASMR et le SMR en miroir.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- D'accord. Compte tenu du nombre de présents et de son statut, Madame Locher ne peut pas prendre part à ce vote.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Concernant le SMR miroir, étant donné que nous votons dans un sous-groupe, qui est celui pour lequel le laboratoire a demandé le remboursement, et étant donné que nous devons nous prononcer sur l'entiereté de l'AMM, tout ce qui n'est pas ce sous-groupe correspond au SMR en miroir, c'est-à-dire les autres patients. En principe, c'est un SMR insuffisant pour les patients qui ne sont pas dans le sous-groupe et qui sont intégrés dans le cadre de l'AMM, c'est-à-dire ceux qui ne sont pas en insuffisance cardiaque symptomatique malgré le traitement optimisé.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour la reconnaissance d'un ISP. Nous avons 22 voix pour un SMR important. Nous avons 12 voix pour une ASMR V dans la stratégie et 10 voix pour une ASMR IV au même titre que FORXIGA. Enfin, nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques. Dans le périmètre restreint, c'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie. En miroir, c'est un SMR insuffisant.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous en aurons sans doute besoin dans quelque temps. Adoptons-nous ce dossier sur table ?

Claire Brotons, pour la HAS.- C'est possible pour nous.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Alors nous adoptons sur table. Très bien. Nous passons au dossier suivant.