



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 février 2022

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen inscription : VERQUVO 2,5 - 5 et 10 mg (insuffisance cardiaque chronique symptomatique) (Vericiguat) (CT-19531) BAYER HEALTHCARE SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On va reprendre avec VERQUVO.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, tous les membres présents peuvent assister au débat et au vote.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité VERQUVO à base de vericiguat en comprimé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

VERQUVO a obtenu l'AMM en juillet 2021. Son indication est le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique chez les patients adultes en fraction d'éjection réduite stabilisée après une décompensation récente ayant nécessité un traitement IV. Cette spécialité est le premier médicament indiqué dans l'insuffisance cardiaque appartenant à la classe des activateurs de la guanylate-cyclase soluble (sGC).

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique actuelle du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, c'est-à-dire de classe II à IV chez les patients adultes à fraction d'éjection réduite, c'est-à-dire avec une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 45 %, stabilisée après une décompensation récente nécessitant un traitement élevé, c'est-à-dire les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque au cours des six derniers mois ou traités par diurétique pour insuffisance cardiaque au cours des trois derniers mois.

Le laboratoire revendique également un ISP. La demande du laboratoire repose essentiellement sur les résultats de l'étude clinique de phase III VICTORIA comparative versus placebo randomisé en double aveugle réalisé chez les patients adultes atteints d'insuffisances cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ≤ 45 % et ayant été récemment hospitalisé pour insuffisance cardiaque dans les six mois ou traités par IV dans les trois mois.

À noter que pour ce dossier, nous avons reçu des contributions de patients et que nous avons fait appel à l'expertise de Madame Chevret concernant la méthodologie et au Professeur Daubert à qui je laisse la parole sur ce dossier.

M. le P^r DAUBERT.- Merci. Bonjour à tous. J'ai un petit problème si vous voulez patienter un petit instant. Je n'arrive pas à afficher. J'ai un autre petit problème qui tient à mon écran.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pendant ce temps, on peut écouter Sylvie.

M. le P^r DAUBERT.- Oui, bien sûr.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est un essai randomisé de phase III. C'est l'opposé de ce que l'on vient d'entendre pendant 45 minutes puisque c'est un essai de phase III extrêmement bien conduit en double aveugle contre placebo, équilibré, conduit chez 5 050 patients, avec

deux groupes 2 525 versus 2 524. J'ai été sollicitée parce que le critère de jugement principal est un critère composite qui incluait les décès de cause cardiovasculaire ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, alors qu'il y avait deux familles de critères secondaires, une famille non hiérarchisée et une famille hiérarchisée.

La première famille n'est pas hiérarchisée parce qu'elle reprend les composantes du critère de jugement principal, ce qui est généralement recommandé. Pour bien comprendre le mécanisme des résultats observés, c'est de comprendre ce qui se passe sur chaque composante du critère puisque, habituellement, quand on choisit un critère composite, on s'attendu que le médicament ait des résultats cohérents sur les deux composantes.

Sur le critère de jugement principal, Jean-Claude Daubert le répétera tout à l'heure, le HR en termes d'événement est à 0,90 avec un intervalle de confiance qui s'étend de 0,82 à 0,98. Et sur la famille non hiérarchisée, sur chacune des composantes, l'effet est un peu plus marqué sur les hospitalisations de causes cardiovasculaires, puisque le HR reste 0,90 avec une borne supérieure à 1, alors que sur la composante décès de cause cardiovasculaire, il est à 0,93 et la borne supérieure est à 1,06, donc cela n'est pas significatif.

La famille deux hiérarchisée est composée de trois critères :

- Le premier critère, ce sont les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais tous les événements récurrents sont pris en compte dans l'analyse. On retrouve un HR qui est à 0,91. Ce qui m'a étonné, c'est qu'il n'y a pas d'effet différent d'une hospitalisation à l'autre.
- Les décès toutes causes ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, deuxième critère hiérarchisé composite. On a HR toujours à 0,90 avec une borne supérieure à 0,98.
- Cela les a conduits à tester le troisième critère hiérarchisé qui est le décès toute cause. Et là, le HCR est à 0,95 avec une borne supérieure à 1,07, ce qui n'est pas significatif.

Cela ne me pose pas de problème qu'il y ait ces deux familles. Je trouve que la première, qui n'est pas hiérarchisée, est justifiée par le fait qu'elle nous donne des éléments qu'on a de toute façon envie d'avoir sur les composantes du critère principal. La seule chose qui m'étonne un peu, c'est que l'effet est modeste puisque ce sont des réductions de 10 % du risque d'événement, essentiellement sur les hospitalisations et non pas sur les décès puisque la réduction n'est que de 7 %.

Le bénéfice, à mon avis, doit être mis en balance avec les événements indésirables liés au traitement. Je laisse le Professeur Daubert détailler tout cela.

- **le Pr DAUBERT.** - Je suis content que Sylvie confirme la robustesse de cet essai, puisqu'on a eu récemment des discussions à propos des gliflozines sur les critères de jugement utilisés dans l'insuffisance cardiaque chronique. Comme vous avez pu le remarquer, l'actualité est assez riche actuellement dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Nous avons récemment vu les gliflozines et nous les reverrons bientôt.

Nous voyons aujourd'hui une nouvelle molécule, le vericiguat sous le nom commercial de VERQUVO. C'est le premier représentant d'une nouvelle classe dans l'insuffisance cardiaque, en l'occurrence les activateurs de guanylate-cyclase soluble qui sont des sensibilisateurs de

NO, ce qui explique que leurs propriétés ne sont essentiellement vasodilatatrices. C'est une classe thérapeutique déjà utilisée avec un médicament commercialisé sous le nom ADEMPAS, le riociguat, qui est très peu différent du vericiguat. Il y a un atome de fluor en plus. Ce produit est utilisé depuis 2014 en traitement de certaines formes d'hypertension artérielle pulmonaire. Ce produit s'administre par voie orale, en prise unique, ce qui est un plus. Il nécessite une titration avec des paliers à 2,5, 5 et 10 mg sur une durée conseillée de quatre semaines.

Le développement du VERQUVO et du vericiguat a deux particularités principales. La première, montrée par le schéma du haut, est que son développement est concomitant de suivi des gliflozines. Les études que l'on a évaluées sur la gliflozine, DAPA HF et EMPOROR-REDUCED ont débuté 2017 et VICTORIA a débuté fin 2016. C'est donc un développement concomitant.

La deuxième partie pose un petit problème sur lequel on va revenir dans un instant. Comme les études sur les gliflozines ont été complétées beaucoup plus rapidement, les recommandations internationales en ont tenu compte et ont attribué une recommandation de très haut niveau, classe I, aux gliflozines, en faisant la quatrième composante du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Aujourd'hui, le principe de quadrithérapie est acquis avant même l'apparition du vericiguat.

La deuxième particularité du développement, c'est que le vericiguat est concentré sur les patients à haut risque, sur les insuffisances cardiaques chroniques récemment décompensées. Cela se traduit dans l'AMM que nous avons à évaluer aujourd'hui. VERQUVO est indiqué dans le traitement d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique chez les patients adultes à fraction d'éjection réduite et, le plus important, les patients stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement IV.

Quand on analyse les critères d'inclusion de l'étude pivot, l'étude VICTORIA, grande étude multicentrique double aveugle contre placebo, qui a inclus plus de 5 000 patients. Quand on analyse ces critères d'inclusion, on retrouve les critères classiques de l'insuffisance cardiaque chronique, avec une classe fonctionnelle stabilisée entre II et IV, une fraction d'éjection abaissée à moins de 45 % – c'est un peu plus que dans les études précédentes. Jusqu'à présent, le seuil était de 40 %, ils sont montés un peu plus haut – et l'élévation des peptides natriurétiques dans les 30 jours précédant la randomisation. Enfin, dernier critère habituel, tous les patients étaient censés recevoir un traitement médical optimal sur les bases des recommandations actuelles.

Ce qui distingue l'étude VICTORIA par rapport aux autres, c'est l'évidence d'une insuffisance cardiaque récemment (inaudible son 2 matin – 00 :11 :28). Les patients étaient catégorisés en trois cohortes : hospitalisation moins de trois mois avant la randomisation, hospitalisation entre trois et six mois avant la randomisation et des patients ambulatoires qui recevaient, hors hospitalisation classique, un traitement diurétique IV dans les trois points.

Alors que le développement avait été concomitant, j'ai essayé de mettre sur ce tableau, à titre comparatif, les principaux critères d'inclusion dans les deux études gliflozines, DAPA F et EMPOROR-REDUCED et dans l'étude VICTORIA. Comme on le voit, l'âge moyen des

populations est globalement le même, 66, 67 ans. Le niveau de fraction d'éjection ventriculaire gauche est à peu près le même, aux alentours de 30 %. Le traitement médical pharmacologique et non-pharmacologique ne diffère pas avec des taux de trithérapie de l'ordre de 60 à 70 %. Ce qui différencie VICTORIA des autres études, c'est un taux de patients en classe III plus élevé, 40 %, et, par définition, un taux de patients récemment hospitalisés beaucoup plus élevé de 84 %.

Malgré ces différences relativement minimes, il est évident que la population de VICTORIA est très différente en termes de pronostics de celle des essais antérieurs. Sur ce tableau, ce sont les quatre principaux essais réalisés au cours des dix dernières années :

- PARADIGM avec ENTRESTO ;
- DAPA HF avec FORXIGA ;
- EMPOROR REDUCED avec JARDIANCE ;
- VICTORIA avec VERQUVO.

Malgré une durée médiane de suivi beaucoup plus courte que dans les autres essais, on a un taux d'évènement clinique majeur, qu'il s'agisse des décès ou des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou des critères combinés, deux à trois fois plus élevé dans VICTORIA qu'ils ne l'étaient dans les essais antérieurs. Donc manifestement, ils ont inclus des patients beaucoup plus sévères, ce qui est évident quand on regarde le taux de mortalité cardiovasculaire puisque le calcul de la population dans VICTORIA était basé sur une estimation de la mortalité cardiovasculaire et la mortalité observée est 60 % plus élevés que celle qui avait été calculée pour définir la population de l'étude. C'est incontestablement une population grave.

Voilà les principaux résultats de l'étude. Le critère primaire, comme dans tous les essais sur l'insuffisance cardiaque chronique, est un composite de décès cardiovasculaires première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, premier évènement. Comme l'expliquait Sylvie, il y avait deux familles de critères secondaires, l'un qui était les composantes du critère primaire et l'autre critère hiérarchisé qui était la première ou les hospitalisations suivantes, donc la totalité de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, un composite de mortalité toutes causes ou de première hospitalisation par insuffisance cardiaque, et enfin les décès de toutes causes.

Il existe une différence significative mais relativement modeste en bénéfice relatif, 10 % pour les critères primaires, un peu plus significative si on s'attelle à la différence absolue, 4,2 %. Il existe donc une différence significative sur le critère primaire en faveur de vericiguat. Cette différence est essentiellement tirée par l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, il n'existe pas de différence significative concernant les décès cardiovasculaires.

En ce qui concerne les trois critères secondaires hiérarchisés, on retrouve la même différence relative de 90 % pour la totalité des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, à peu près une différence du même ordre pour le composite et à l'évidence, il n'existe aucune différence concernant la mortalité toutes causes.

Quelques données sur la tolérance qui apparaît globalement satisfaisante. Si l'on regarde le

taux d'IG, il était à peu près de 33 % dans le groupe vericiguat, 35 % dans le groupe placebo. Si on analyse les différentes catégories d'effets secondaires, il n'existe pas de différence entre les deux bras pour ces différentes catégories.

Compte tenu des propriétés vasodilatatrices du produit, deux effets secondaires avaient été particulièrement suivis : les hypotensions symptomatiques et les syncopes. Il y a une tendance à un peu plus d'événements sous vericiguat que sous placebo, mais la différence n'est pas significative. Au total, une tolérance globalement satisfaite.

Cet essai VICTORIA bien conduit pose un certain nombre de questions. Le premier attrait à l'efficacité clinique qui est modeste avec cette réduction du risque relatif de 10 % seulement. Est-ce que cela traduit une efficacité clinique modeste du produit ou la sélection de patients trop malades pour en bénéficier ? C'est difficile de répondre à cette question, mais je soumetts, à votre réflexion, cette analyse de sous-groupe qui a été fait par quartile de taux de NT-proBNP au moment de l'inclusion. Il semble que le bénéfice clinique soit exclusivement porté par les quartiles les plus faibles, alors que dans le quartile de NT-proBNP plus élevé, on sait que c'est un élément pronostic très important dans l'insuffisance cardiaque chronique. Dans le quartile 4, le plus élevé, il existe au contraire un surrisque.

Le deuxième point est de situer ce nouveau médicament, le vericiguat, dans la stratégie thérapeutique actuelle. Ce n'est pas simple. La plus grande difficulté vient du développement concomitant avec la gliflozine qui a l'efficacité que l'on sait, avec une réduction du risque relatif sur le même critère primaire composite de 25 %. On ne sait pas bien où le situer actuellement. On ne peut pas faire de comparaison directe. On sait qu'il y a des études en cours sur les gliflozines dans la décompensation cardiaque aiguë, mais non dans l'insuffisance cardiaque chronique stabilisée, après des compensations récentes, qui était le spectre du VICTORIA. En pratique, si l'on tient compte de ces résultats, on ne sait pas très bien où situer le vericiguat. Cela pourra faire l'objet de notre discussion.

Les toutes récentes guidelines de l'ESC sur le traitement d'insuffisance cardiaque ont essayé de définir une place potentielle pour le vericiguat. Ils aboutissent à la conclusion que le vericiguat pourrait être considéré chez les patients de classe II à IV qui ont une insuffisance cardiaque aggravatrice malgré un traitement des trithérapies conventionnelles pour réduire le risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. On a vu que c'était essentiellement de réduire le risque pour hospitalisation.

Cette recommandation est assez faible niveau, de classe IIB. Nous avons une nouvelle classe médicamenteuse dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Manifestement, le médicament a été évalué dans une population – je pose la question – à trop haut risque. Sa supériorité a été démontrée versus placebo, mais avec un effet modeste puisque la réduction relative du risque est de 10 %. Par contre, il existe une réduction du risque absolu de 4,2 %, à peu près du même ordre que celle observée pour les gliflozines. Le bénéfice est largement tiré par les hospitalisations pour l'insuffisance cardiaque. La tolérance est satisfaisante. Se pose le problème du développement concomitant des gliflozines qui ne permettent pas un positionnement clair du vericiguat dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Ma proposition sera de garder ce médicament parce que c'est une nouvelle classe, parce qu'il a démontré, dans une étude bien faite et robuste, une efficacité, même si elle est modeste, et de lui accorder un SMR suffisant. Je n'abonderai pas la demande du laboratoire d'une SMR IV car, je le répète, l'efficacité est modeste et le positionnement dans la stratégie est difficile. Pour les mêmes raisons, je ne pense pas qu'il soit logique d'attribuer l'ISP qui a été demandé.

Voilà mes conclusions par rapport à ce nouveau médicament.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Sylvie voulait refaire un commentaire avant que l'on passe aux questions.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce qui m'a surpris, c'est que les malades hospitalisés décèdent beaucoup puisqu'un tiers est mort après hospitalisation. On le voit en confrontant les chiffres des décès et des décès sans hospitalisation. La différence forcément entre les deux, ce sont ceux morts après hospitalisation. Je ne sais pas si Jean-Claude a un commentaire à faire, mais cela doit sûrement traduire le fait que ce sont des malades graves. Je trouve que cela soulève la pertinence de ce critère composite où, manifestement, l'hospitalisation ne capture pas forcément toute la gravité et le bénéfice apporté par le traitement.

M. le P^r DAUBERT.- Il est évident que c'est une population très sévère. J'ai essayé de le montrer dans le tableau comparatif avec le paradigme et les études sur la gliflozine.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- En cardiologie, la pertinence de ce critère de jugement n'est pas remise en cause par les cardiologues. Contrairement aux essais précoces, on est à l'autre bout de la démonstration. Mais en même temps, il faut 5 000 malades pour arriver à montrer un bénéfice tout petit sur un critère qui mélange des événements de gravité extrêmement différents.

M. le P^r DAUBERT.- Je suis d'accord. Jusqu'à présent, tous les essais sur l'insuffisance cardiaque – on le reverra dans l'avenir sur les insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée – ont utilisé ce composite de décès cardiovasculaires et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Il est certain que plus on progresse dans le temps dans les nouveaux essais, plus la part de l'hospitalisation devient importante et celle de la mortalité se réduit dans ce composite. Est-ce que cela traduit une efficacité des médicaments antérieurs et des combinaisons réalisées depuis et qui ont réduit de façon très significative, ce qui est démontrable dans la mortalité ? En sachant aussi que l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque pour décompensation est un objectif majeur en soi pour l'insuffisance cardiaque chronique.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il n'y a pas d'essai sur les décompensations cardiaques parce que la mortalité de 30 %, est-elle habituelle ? C'était ma question.

M. le P^r DAUBERT.- Elle n'est pas habituelle. Elle est extrêmement élevée et elle est due à la sélection, à mon avis, de cette population particulièrement sévère. On avait déjà eu cette discussion précédemment sur les gliflozines, de savoir si les hospitalisations pour insuffisance cardiaque constituaient un facteur pronostic associé à une surmortalité. Je crois que là, on a un argument, par la comparaison des différentes études, qui démontrent que c'est

probablement le cas. On est devant une population particulièrement au risque chez laquelle on ne diminue pas la mortalité. On peut le regretter. Il y a quand même, dans un essai bien fait, une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Je vous rappelle que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque représentent la première cause d'hospitalisation chez l'adulte en France, donc il n'est pas tout à fait anodin de réduire l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ne serait-ce que de 10 % dans cette population à risque.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA.- C'est un commentaire dans la droite ligne de Sylvie. Je vais peut-être insister lourdement, mais on n'a pas le droit de faire un critère comme cela. Je vous laisse même tous les papiers de méthodologie, je peux vous les passer si vous voulez, mais on ne peut pas produire un critère avec d'un côté l'événement le moins grave pour un patient qui vient d'être hospitalisé et de l'autre côté, de mourir. Je suis étonné que la communauté cardiologique ne le dise pas. Il y a un papier dans le BMJ qui montre que c'est bien les cas de (inaudible micro son matin 2 -00 :25 :55) dans la cardiologie. Je suis étonné qu'il n'y ait pas de surprise par rapport à cela et qu'avec le temps, sur une maladie mortelle – merci encore des excellents résumés des essais – on voit qu'il meurt autant quasiment qu'il en décède. On peut construire un essai pour réduire la mortalité toutes causes qui est le minimum que l'on peut proposer à nos patients. Jean-Claude, je ne suis pas sûr qu'on puisse me rendre la parole. Cela pose la question des designs qui sont faits par les industriels. Une agence de régulation dirait : « Vous me proposez l'hospitalisation, je n'en veux pas ». C'est un critère composite qui n'est pas valide, d'ailleurs qui n'a jamais été validé sur une méthodologie robuste. Pas de *surrogacy* entre les deux sous-critères. L'essai ne serait pas produit comme cela et nous n'aurions pas cette discussion à ce jour.

M. le P^r DAUBERT.- Tout à fait. Pour le rassurer, cette discussion existe aujourd'hui dans le comité cardiologique. Et pour le rassurer aussi, par le passé, dans une thérapeutique que je connais bien, des essais de mortalité ont été faits et ont été positifs. Cela a existé et cela pourrait, je pense, à nouveau exister.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. La première question, habituellement, tu nous donnes le NTT. Combien il faut en traiter pour éviter une hospitalisation ?

M. le P^r DAUBERT.- Je ne sais pas Sylvie a fait le calcul.

M. le Dr TRINH-DUC.- Parce que 10 % pour 5 000, il va falloir en traiter un paquet pour éviter une seule hospitalisation, en sachant que l'hospitalisation, on ne sait pas si c'est simplement un passage aux urgences pour faire son ampoule et de revenir à la maison ou si c'est une hospitalisation où il a été en (inaudible son matin 2 – 00 :27 :49).

M. le P^r DAUBERT.- C'étaient dans les critères d'inclusion qu'il y avait la possibilité d'inclure des patients ambulatoires qui avaient reçu un traitement IV hors hospitalisation. Dans le critère d'évaluation de l'essai, c'étaient des hospitalisations pures et dures. On le voit d'ailleurs sur la courbe qui montre la totalité des hospitalisations. Elles étaient souvent

multiples puisque de mémoire, il y avait taux de 1,8 par patient.

M. le D^r TRINH-DUC.- On a l'impression qu'ils se sont un peu trompés dans le plan de recherche et développement en voulant aller chercher des patients pour lesquels la cause était déjà entendue. Est-ce que c'est pour cela qu'ils sont en train de mener VICTOR en reprenant les critères des autres essais, où il n'y avait pas eu d'évènements d'hospitalisation récente, donc probablement avec des patients un petit peu moins graves. Est-ce qu'on sait où on en est VICTOR actuellement, Madame la chef de projet ?

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est prévu, de mémoire, pour 2025.

M. le P^r DAUBERT.- Les inclusions ont débuté en novembre 2021.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je vous confirme tout de suite.

M. le P^r DAUBERT.- C'est vrai, ce que tu dis est tout à fait réel. On a l'impression qu'ils n'ont pas choisi la bonne cible au départ et qu'ils se recentrent maintenant sur une cible conventionnelle.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Ma question, c'était pour mieux préciser, dans la perspective du vote, ce que Jean-Claude considère le niveau du SMR et de l'ASMR. En ce qui concerne le SMR, j'ai du mal à évaluer l'importance sur les hospitalisations. Si j'ai bien compris, les hospitalisations, c'est un facteur de mauvais pronostics, 70 %. Quelque chose qui diminue les hospitalisations, c'est *a priori* pertinent, donc on aurait tendance à vouloir mettre un SMR important ou pas. C'est la première question. Je voulais recueillir ton opinion là-dessus, Jean-Claude.

Deuxièmement, en ce qui concerne l'ASMR V, je ne parle pas vis-à-vis des gliflozines, mais par rapport à l'existant, est-ce que vous considérez que cela n'amène aucun progrès ? Ou alternativement, est-ce que tu considères que la taille de l'effet – et le NNT qui doit être très élevé, ce serait intéressant d'avoir ce chiffre – est trop modeste pour que l'ASMR soit autre chose que V ?

M. le P^r DAUBERT.- Cela a été très prudent dans des propositions d'évaluation. En ce qui concerne le SMR, c'est un médicament nouveau qui a une certaine efficacité, qui a sans doute un potentiel mal exploité actuellement. C'est pour cela que je pense qu'il est souhaitable de le garder. Un SMR faible serait un petit peu insultant compte tenu de l'étude qui a été réalisée et de l'efficacité relative qui a été démontrée. Pour moi, le SMR se situerait entre modéré et important.

En ce qui concerne l'ASMR, je crois qu'il est difficile de donner plus de V. Le problème, c'est le contexte dans lequel tout cela survient. On ne peut pas faire de comparaison directe, mais il se trouve que les études sur les gliflozines qui sont parties en même temps sont arrivées beaucoup plus tôt et ont démontré l'efficacité que l'on sait. Elles ont été évaluées par notre commission de la façon que nous savons et elles ont été évaluées par des recommandations internationales qui lui ont accordé une recommandation de classe I. Le vericiguat, dans l'état actuel des choses, est difficile à positionner dans la stratégie thérapeutique dans l'insuffisance

cardiaque à fraction d'éjection réduite. Je crois qu'il est difficile, compte tenu du niveau de bénéfice modeste, de lui accorder plus qu'une ASMR V dans l'état actuel des choses.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- J'avais la même question que Serge, pour essayer de préciser dans l'esprit de Jean-Claude, ce SMR suffisant. Pour moi, c'était entre important et modéré. En fonction des différents éléments que tu nous donnes, on pencherait plus vers un modéré.

La remarque était la suivante. Vu que 50 % des patients en France décèdent à l'hôpital, c'est difficile de savoir ce qui revient à la décision d'hospitalisation et/ou à l'extrémité du patient. C'est un peu difficile de différencier les deux. Quelles sont tes remarques là-dessus, Jean-Claude ?

M. le P^r DAUBERT.- Pour les patients dans l'essai, par définition, on a les données à la fin de l'essai, sachant que la durée médiane a été courte puisqu'elle n'était que de onze mois. Dans ces limites, que les patients soient restés à domicile ou qu'ils soient décédés à l'hôpital, on connaît leur statut vital à la fin de l'étude, mais c'était une durée médiane de onze mois.

M. le P^r COCHAT, Président.- La chef de projet indique que les données de l'étude VICTOR ne seront disponibles qu'en 2025. Michel a calculé le NNT à 23,8. Alors là, il y a un petit problème.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est la réduction du risque absolu. C'est 1/4,2 %, ça fait 23,8.

M. le P^r COCHAT, Président.- S'il n'y a pas d'autres commentaires ou questions, on passe à la contribution. Jean-Pierre.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Trois associations ont fait une contribution commune, mais aucune n'est agréée :

- AVEC, Association Vie et Cœur,
- ASPIC, Association pour les patients insuffisants cardiaques,
- SIC, Association Pour le Soutien à l'Insuffisance Cardiaque.

Elles se reposent sur leur expérience. Elles ont créé deux groupes de patients de quatre patients dans chaque groupe, quatre hommes et quatre femmes plutôt jeunes, avec une moyenne d'âge de 57 ans pour les hommes et de 51 ans pour les femmes.

Je passe sur l'impact de la maladie pour insister sur les points importants. Il y a un impact psychologique très fort sur la gravité et l'irréversibilité de la situation qui est très mal vécue, avec un avant/après la sortie de l'hôpital. C'est la première hospitalisation qui se traduit par une incapacité à se projeter dans l'avenir, une très grande inquiétude, un impact familial important, une peur aussi bien chez les patients que chez les conjoints. Ils rapportent, après une étude européenne dans trois pays, la fréquence des dépressions. Ce qui augmente la peur aussi, c'est que c'est une maladie peu connue, rarement nommée, malgré sa prévalence, invisible.

Ils n'ont pas de connaissance directe de ce médicament. Ils mettent en avant l'importance du défibrillateur, qui est un élément rassurant, et du traitement médicamenteux, qui est également très rassurant pour éviter les décompensations. Ils citent la détermination des patients, en tout cas de ce groupe, à atteindre la dose maximale et la qualité de l'observance, sachant qu'ils font un lien entre la dose maximale atteinte et la prévention des futures décompensations. La réadaptation cardiaque est aussi très importante à l'unanimité. C'est ce qui permet de prendre conscience définitive de l'insuffisance cardiaque. Les attentes, c'est d'éviter la ré-hospitalisation, d'empêcher de nouvelles décompensations et d'augmenter la fraction d'éjection. Ils vont beaucoup sur Internet.

En conclusion, même s'ils n'ont pas d'expérience avec VERQUVO, le message, c'est d'augmenter l'arsenal thérapeutique parce que pour eux, il n'est pas large, ce que répercutent aussi des médecins, au moins dans le groupe. L'arsenal thérapeutique est peu large avec peu de marges de manœuvre. Leur contribution est de dire qu'ils ont besoin de nouvelles pistes thérapeutiques et que toute solution complémentaire serait la bienvenue.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Pierre. Jean-Christophe avait une question avant le vote.

M. le Pr LEGA.- J'avais souvenir que dans la doctrine, si les essais étaient conduits de manière concomitante, on ne pouvait pas faire de comparaison entre les traitements par rapport aux gliflozines. On est d'accord sur ce point ?

M. le Pr DAUBERT.- Ils sont strictement concomitants, mais on est bien obligés d'admettre ce qui a été publié. Si elles ont été concomitantes, les études sur les gliflozines sont sorties deux et un an avant l'étude VICTORIA.

M. le Pr COCHAT, Président.- Si ce sont des développements concomitants, on ne peut pas exiger de comparaison des trois ou quatre produits.

M. le Pr LEGA.- Donc, on ne vote pas comparativement à l'effet gliflozine, on est d'accord ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai qu'on ne peut pas comparer les deux. On n'a pas les éléments pour les comparer. S'il y en avait eu, on aurait pu s'en servir, mais on ne peut pas leur reprocher de ne pas l'avoir fait.

M. le Dr ROUZAN.- Donc ASMR V, c'est versus le traitement traditionnel sans gliflozines.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour moi, oui. C'est un point important que tu soulèves, Jean-Christophe. Je ne sais pas ce qu'en pense, Sophie.

M^{me} KELLEY, pour la SEM.- Je suis d'accord avec toi.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- En tout cas, il faut préciser versus le comparateur de l'étude ou dans la stratégie thérapeutique incluant ou n'incluant pas les gliflozines. Ce doit être précisé. Généralement, quand il y a des développements concomitants, on vote versus le comparateur de l'étude qu'on évalue.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela se discute quand même. Je ne sais pas ce qu'en pense, Jean-Claude. Cela peut être dans la stratégie quand même.

M. le P^r DAUBERT.- Non, c'est compliqué, mais on reste à savoir ce qu'on en fera après.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est-à-dire ?

M. le P^r DAUBERT.- Parce qu'il faudra bien le resituer un jour dans la stratégie thérapeutique au-delà de la décision qu'on va prendre aujourd'hui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela m'ennuie de ne pas se positionner sur la stratégie thérapeutique, bien que les sociétés savantes ne l'aient pas fait non plus.

Un intervenant.- Il me semble qu'on a compris que les malades étaient plus graves, donc on ne peut pas comparer.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils sont plus graves, mais en même temps, il y a un élément dont on n'a pas reparlé. Les critères d'inclusion incluaient des fractions d'éjection plus élevées que d'habitude.

M. le P^r DAUBERT.- La fraction d'éjection médiane était à 29 %, comme dans les études sur les gliflozines et comme dans le paradigme. Les critères de définition de la fraction d'éjection réduite ont évolué entre-temps. 45 % sont tout à fait admis aujourd'hui comme borne inférieure.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose que l'on vote avec une ASMR par rapport au traitement existant, au traitement disponible, n'incluant pas les gliflozines, le FLOXIGA et pas d'IST. C'est ce que le bureau proposait. On est allé au-delà du SMR suffisant. Le bureau proposait un SMR important, mais j'ai bien compris les nuances que certains avaient introduites, et une ASMR par comparaison au traitement conventionnel, mais pas les gliflozines, et pas d'ISP.

Je n'avais pas vu qu'Hugues avait une question, une toute dernière, excuse-moi.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est plutôt un commentaire qui pourrait éventuellement justifier l'ASMR V. Finalement, cela s'adresse à un sous-segment de la population des insuffisants cardiaques, contrairement au traitement standard.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais le problème, c'est qu'on n'a pas tellement défini ce sous-segment.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- C'est celui des critères d'inclusion et de l'AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est large quand même. Je ne sais pas ce qu'en pense Jean-Claude.

M. le P^r DAUBERT.- Cela représente une vaste sous-population parce que c'est une maladie évolutive.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce sont les patients adultes en fraction d'éjection réduite stabilisés après une décompensation récente et ayant nécessité un traitement IV.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- C'est vrai que dans l'AMM, c'est plus vaste que les critères d'inclusion de l'étude. Paradoxalement.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va voter. Isabelle, je te passe la main.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci. Compte tenu du nombre de présents et de leurs statuts, Mesdames Mallat, Aslangul, Locher et Barka ne prennent pas part au vote.

- Concernant l'ISP, nous avons 21 voix pour une absence d'ISP, une abstention.
- Concernant le SMR, nous avons 7 voix pour un SMR important, 14 voix pour un SMR modéré, une abstention.
- Concernant l'ASMR, nous avons 18 voix pour une ASMR V, 3 voix pour une SMR IV et une abstention.
- C'est donc une absence d'ISP, un SMR modéré et une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

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