



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} juin 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. JARDIANCE - Examen — Post-AMM — Première demande

(Jean-Noël Trochu rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons voir la demande d'accès précoce de JARDIANCE. Le dossier va d'abord nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, nous vous donnerons la parole. Nous avons deux experts internes, le Professeur Daubert, cardiologue, et le Professeur Chevret, biostatisticienne et méthodologiste.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je précise qu'il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Nous laissons la parole au chef de projet. J'indique juste à Monsieur Trochu que nous avons déjà vu le dossier en fin de matinée pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR. Peut-être que dans la conversation vous trouverez bizarre que nous fassions allusion à ce matin, mais nous avons déjà passé trois quarts d'heure dessus.

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Très bien. Vous m'interrompez s'il y a de la redondance par rapport à ce que vous avez déjà vu.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous allez examiner la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de JARDIANCE 10 milligrammes, qui est indiqué chez les patients adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection supérieure à 40 %. Le périmètre de l'indication sollicitée dans le cadre de la demande d'accès précoce est plus restreint que celui de l'indication validée par l'AMM, à savoir chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique.

Ce médicament ne fait pas l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel ni d'une ATU de cohorte. Concernant les données déposées pour ce dossier, ce sont les mêmes que celles que nous avons évaluées ce matin. Pour ce dossier, nous avons une partie prenante, la Société française de cardiologie, représentée par le Professeur Trochu, et deux experts, Monsieur Daubert et Madame Chevret.

Nous pouvons peut-être commencer par Monsieur Trochu.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Allez-y, Monsieur Trochu.

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Je vous remercie d'avoir accepté la présence de la Société française de cardiologie, que je vais représenter. Je vais me présenter d'abord. Je suis cardiologue au CHU de Nantes et particulièrement impliqué dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques.

Pour la communauté cardiologique, l'insuffisance cardiaque est une question importante. C'est un problème de santé publique qui va intéresser tout le champ de l'exercice. C'est-à-dire que c'est une maladie chronique invalidante qui est prise en charge par le tissu ambulatoire, donc les cardiologues libéraux et les médecins généralistes, et qui impacte aussi beaucoup les établissements, puisqu'elle est source de réhospitalisations fréquentes. Pour les

établissements, cela concerne également les services d'urgence en premier lieu, mais aussi les services de médecine en général et bien sûr les services de cardiologie.

Cette diapositive présente simplement le plan de la discussion. Je voulais revenir sur la définition, mais vous m'arrêterez si ce sont des redites par rapport à ce matin. Je ferai un petit point d'épidémiologie avec des données qui sont toujours discutées et discutables, puis un peu de physiopathologie pour comprendre dans quel champ nous nous situons, et enfin un point sur l'état actuel du traitement selon les recommandations en Europe.

Comme je vous le disais, l'insuffisance cardiaque est une maladie chronique qui a un impact considérable sur la qualité de vie du patient et sur sa survie. C'est lié à l'impossibilité du cœur de délivrer un débit cardiaque suffisant pour répondre aux besoins de l'organisme. Il y a trois critères importants que l'on recueille lors de la prise en charge. Il y a la présence de symptômes décrits par le patient, la présence de signes à l'examen clinique, et il faut maintenant, dans les critères de définition européens, recueillir des anomalies de fonction, que ce soit une anomalie à l'échographie ou une anomalie biologique.

Les dernières recommandations ESC 2021 mettent en avant, chez un patient suspect d'insuffisance cardiaque, la nécessité de réaliser un dosage de BNP ou de NT-proBNP qui, s'il est élevé, pour des valeurs finalement relativement modestement élevées, va indiquer le recours à l'échocardiographie.

L'échographie va permettre de classer les patients en trois catégories. En fait, il y a deux grandes présentations et on a décrit une présentation intermédiaire plus récemment. Tout ceci se répartit en fonction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, qui est l'un des meilleurs paramètres pour décrire la fonction cardiaque systolique. Elle est normalement de l'ordre de 55 %, et cela correspond au volume sanguin éjecté lors de chaque contraction. On l'a bornée à partir d'études anciennes. Dans l'insuffisance cardiaque, les études physiopathologies remontent aux années 1960. On a défini l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée à moins de 40 %.

Je vous présente sur la diapositive suivante les valeurs retenues par la Société européenne de cardiologie. Lorsque c'est inférieur ou égal à 40 %, c'est la fraction d'éjection réduite. Lorsque c'est supérieur à 40 %, c'est la fraction d'éjection préservée, et il y a cette catégorie intermédiaire que l'on appelait auparavant « catégorie intermédiaire », ce qui n'était pas très élégant. Depuis 2021, on la détermine comme « légèrement réduite », ou « mildly reduced » en anglais, entre 41 % et 49 %. Ces patients peuvent être des patients qui ont récupéré, qui sont passés de 40 % à une amélioration mais incomplète, ou des patients qui s'y trouvent dès le début et qui vont rester stabilisés dans cette valeur intermédiaire.

La fraction d'éjection est très facile à recueillir.

Pierre Cochat, Président.- Je vous interromps deux minutes, Monsieur Trochu. Je vois que vous avez 26 diapositives.

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Cela va aller vite.

Pierre Cochat, Président.- Il faudra peut-être plutôt laisser du temps pour les questions que l'on pourra vous poser. Votre présence est importante surtout pour les questions.

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Très bien. Les trois diapositives suivantes, c'était pour vous montrer des exemples mais nous pouvons les passer. C'était pour insister sur le fait que c'est un paramètre qui est facile à recueillir pour le cardiologue de ville ou d'établissement.

Vous pouvez passer aux diapositives suivantes et sauter les trois suivantes, pour revenir à l'impact. Que la fraction d'éjection soit altérée, modérément altérée, réduite ou préservée, l'impact est le même sur la qualité de vie des patients et sur le retentissement fonctionnel.

Qu'est-ce que cela représente ? Ce sont des données épidémiologiques que vous avez peut-être déjà vues ce matin, donc je peux aller plus vite. C'est vrai que c'est toujours discuté, mais globalement, nous avons fait une étude en 2012 avec l'équipe de Toulouse sur des données PMSI, et cela correspondait à 200 000 hospitalisations par an, mais nous sommes plutôt sur 600 000 à 1 million de patients en fonction des études et environ 100 000 nouveaux cas chaque année. L'insuffisance cardiaque, comme je vous l'ai dit, ce sont des hospitalisations. C'est donc un coût important pour les budgets de santé. L'hospitalisation représente 80 % des coûts.

Sur les données épidémiologiques, l'idée que je voulais faire passer est que grâce aux traitements, on en a peut-être maintenant un peu moins, ou stabilisé le nombre de premières hospitalisations pour insuffisance cardiaque. En revanche, on note une augmentation, que ce soit chez l'homme ou chez la femme, des ré-hospitalisations. C'est cela qui pèse sur les soins et les établissements.

Les données ont démarré dans les années 1990, avec une identification dans les pays du Nord de l'Europe et aux États-Unis, alors qu'en France on ne voyait pas cette population apparaître. Globalement, le perfectionnement des appareils d'échographie a fait que l'on a pu faire des échocardiographies au pied du lit du patient en œdème pulmonaire et se rendre compte que la fraction d'éjection était de temps en temps préservée. On voit que cela apparaît, que cela augmente, que c'est devenu plus important, en termes de prévalence, que la fraction d'éjection réduite, aux États-Unis et dans le Nord de l'Europe.

En France, on a des données en 2009. C'est l'étude OFICA, qui était un instantané des patients hospitalisés en insuffisance cardiaque. Vous voyez que 36 % des patients qui avaient une insuffisance cardiaque dans les lits d'hospitalisation étaient avec une fraction d'éjection préservée.

Je vous présente ensuite une diapositive qui montre des données nantaises, dix ans après. Nous sommes en 2016, et nous voyons que nous sommes autour de 40 % à 45 %. C'est-à-dire que même sur des sites où il n'y a pas franchement une obésité importante comme dans le Nord de l'Europe ou aux États-Unis, on voit que cette présentation des patients augmente. Sur la diapositive suivante, nous avons des données encore plus récentes qui correspondent à une cohorte que nous avons réalisée pour observer la carence martiale. C'est l'étude CARENFER. On voit que finalement, nous avons autour de 50 % des patients qui ont une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément altérée ou préservée.

Sur la diapositive suivante, j'évoque le pronostic. Ce sont des données françaises. Le pronostic est équivalent. Vous avez à gauche la survie des patients, selon que ce soit une fraction d'éjection réduite, modérément altérée ou préservée, sur 2 000 dossiers consécutifs de patients hospitalisés dans des hôpitaux parisiens.

Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque systolique, la physiopathologie est bien connue, bien cernée, et on a travaillé depuis des années sur le traitement cardioprotecteur. Là, on a des traitements. On a maintenant ce que l'on appelle les quatre grands piliers, que ce soit les IEC, les ARNI ou les gliflozines pour la fonction systolique altérée, et les bêtabloquants. Là, on a des estimations. Par rapport au traitement par IEC et bêtabloquant conventionnel, si on traite ces patients avec ces quatre grands piliers, on va faire gagner par exemple 8 années de vie sans décès ni hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez un sujet de 50 ans, ou 6 ans de survie et de bénéfice. Vous pouvez passer cette diapositive. C'est une étude encore plus récente qui montre quasiment la même chose.

Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, les mécanismes sont beaucoup plus complexes puisqu'ils associent des anomalies cardiaques — un cœur qui devient rigide, avec à la fois une atteinte du tissu myocardique, le muscle, la matrice extracellulaire qui soutient ce muscle — et une composante artérielle. Tout ceci entraîne une intolérance à l'exercice et une décompensation cardiaque. Toutes les composantes du système cardiovasculaire sont atteintes. Ce que vous voyez à gauche, c'est le remplissage. C'est-à-dire que l'oreillette fonctionne mal, la pompe ne fonctionne pas bien. C'est-à-dire qu'elle ne se dilate pas suffisamment pour accepter suffisamment de sang. En amont, il y a un travail permanent, une surcharge de travail liée à cette rigidité artérielle.

L'autre caractéristique importante qu'il faut discuter est que cette pathologie survient sur un terrain de comorbidités fréquentes et prédominantes, donc comme vous le verrez, les recommandations sont de traiter les comorbidités cardiaques et non cardiaques, dans le premier temps de prise en charge, pour prévenir les réhospitalisations et diminuer la mortalité.

On commence à comprendre un peu mieux cette maladie générale. Au départ, on pense que sur ce terrain d'obésité, de diabète, d'exposition à des facteurs de risque, on va avoir une inflammation générale qui va participer à cette altération finalement globale de la fonction vasculaire et cardiaque qui se traduit le plus souvent par une intolérance à l'exercice, puis progressivement des décompensations.

À l'heure actuelle, nous sommes un peu désemparés parce que le traitement est celui-ci. C'est de disposer et traiter les comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires et donner des diurétiques pour traiter la congestion, mais nous ne disposons pas à l'heure actuelle de traitement de fond qui prévienne les réhospitalisations et qui diminue la mortalité dans cette population. On est très en attente d'innovations pour cette prise en charge, et c'est l'objet de la conclusion que l'on peut montrer mais que je ne vais pas lire pour gagner un peu de temps. Je vous remercie pour votre écoute.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci beaucoup. Jean-Claude Daubert ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je n'ai pas d'examen particulier. Ce matin, je n'avais pas parlé des aspects épidémiologiques et des modalités de prise en charge. Je pense que la Société française de cardiologie, au travers de Jean-Noël Trochu, l'a parfaitement exposée ici, avec les attentes de la communauté cardiologique sur des traitements efficaces dans cette forme particulière d'insuffisance cardiaque.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne vais pas répéter ce que j'ai déjà dit ce matin.

Pierre Cochat, Président.- Pour Monsieur Trochu, tu peux peut-être dire quelques mots sur l'évaluation méthodologique.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sur un plan méthodologique, on m'avait sollicitée du fait qu'il y avait une étude de l'effet du médicament en fonction de l'ampleur de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Ce qui m'a étonnée dans votre présentation, c'est que vous nous dites que la normale est à 55 %, tandis qu'ils ont choisi comme seuil 50 % et 60 %. Même si l'analyse ne montre pas d'hétérogénéité de l'effet du médicament en fonction de la valeur de cette fraction d'éjection, je voulais m'autoriser à vous interroger sur le choix de ce seuil à 60 %. Il me semblait que vous aviez dit plus tôt que la valeur normale était de 55 %. Que signifie une valeur augmentée au-delà d'une valeur normale ?

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- C'est une bonne question. Disons que la valeur de 55 % est celle que je donne à mes étudiants pour qu'ils aient un point de repère. C'est vrai que la fraction d'éjection va dépendre de l'appareil avec lequel on mesure. Cela peut être mesuré aussi en gamme d'échocardiographie, avec souvent des valeurs de référence un peu plus hautes, plutôt autour de 60 %. À l'échocardiographie, généralement on est à 55 % pour une valeur théorique. Après, on sait qu'il y a une variabilité inter-observateur qui est toujours là. Avec cette valeur de 50 %, on est sur des patients qui ont une fraction d'éjection franchement normale et qui comprend ces aléas des mesures. Même si c'est facile, on a quelques pour cent de variation de mesure. En clinique, un patient qui a une fraction d'éjection au-delà de 50 %, c'est clairement une autre histoire que le patient qui a une fraction d'éjection à moins de 40 %.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'accord. La deuxième remarque que je voulais faire concernait plutôt le choix du critère de jugement et le fait qu'en définitive, j'avais l'impression que l'effet du médicament était essentiellement actif sur le fait d'éviter les hospitalisations pour insuffisance cardiaque sans avoir d'effet de la même ampleur sur la mortalité. Je voulais avoir aussi votre sentiment sur l'utilisation de ces critères de jugement qui sont utilisés en fait comme des critères de substitution de critères plus définitifs, comme la survie de ces malades, que l'on vise quand même à améliorer en les traitant, il me semble, et sur le fait qu'on ne le retrouve pas sur ces essais.

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Ce critère, qui associe hospitalisations pour insuffisance cardiaque et mortalité, est pour le clinicien très pertinent. On sait qu'à un moment donné, sur une tranche de population âgée, l'impact sur la survie va être sans doute un peu moindre, mais on sait qu'un patient qui va être hospitalisé a un surrisque de mortalité important. Cela fait perdre une chance au patient que d'être

réhospitalisé pour une poussée d'insuffisance cardiaque. Quand nous voyons un patient, quand nous le prenons en charge, notre objectif est de lui donner un médicament qu'il tolère bien et qu'il poursuive de façon à ce qu'il ne décède pas et ne revienne pas. C'est un critère logique dans cette tranche de population.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Comment semble s'expliquer le fait que malgré cette hypothèse, on n'observe pas d'effet du médicament sur la mortalité ?

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Je n'ai pas préparé cette audition pour répondre à cette question. Malgré tout, le critère me semble plus important que ce que nous avons pu observer avec les autres traitements déjà observés auparavant sur la mortalité, que ce soit les IEC ou les ARNI. Lorsqu'on compare les gliflozines dans certaines méta-analyses notamment à l'association sacubitril-valsartan, on voit que l'effet apparaît supérieur sur l'indice de mortalité.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président.- Étienne Lengliné ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- J'ai une petite question que je n'avais pas posée tout à l'heure. Nous avons bien compris que dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée il n'y avait pas d'autre médicament. Vous avez parlé de l'activité physique et des règles hygiéno-diététiques. Est-ce que des programmes qui implémentent ces actions ont déjà été évalués et est-ce que le bénéfice était du même ordre de grandeur que les gliflozines ? Pouvez-vous nous en dire plus, si nous devons juger qu'il y a d'autres actions qui sont recommandées et qui sont pertinentes au même stade de la maladie ?

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- De confrontation directe, randomisée, avec un régime très restreint en sel et des gliflozines, je ne connais pas d'essai particulier ou de comparaison. Ce que l'on sait, c'est que ces patients sont très sensibles à la charge en sel et que quand l'établissement ou le patient a la possibilité de voir une diététicienne pour quantifier sa consommation sodée et l'améliorer, ce sont des choses que l'on met déjà en marche systématiquement quand c'est possible. À Nantes, nous avons créé un réseau de prise en charge pluridisciplinaire avec des diététiciennes qui interviennent là-dessus, et il y a certainement un impact. Est-ce qu'il y a un impact en termes de mortalité ? Les études ne le montrent pas clairement. En revanche, il y a un impact sur la qualité de vie.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ou un impact en termes de délai d'hospitalisation, comme dans l'étude que nous voyons aujourd'hui.

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Après, le souci, c'est que c'est difficilement contrôlable et cela échappe en permanence. Quand nous avons un patient insuffisant cardiaque et que nous lui expliquons la façon de mieux gérer sa consommation sodée, c'est très difficilement tenable et ce n'est pas forcément non plus entièrement réalisable quand on a des objectifs d'éviter la dénutrition chez un patient âgé.

Après, c'est l'un des premiers points et cela fait partie de la première recommandation, qui est de traiter les comorbidités. Après, l'activité physique a un bénéfice chez ces patients. C'est

fortement recommandé. Je n'ai pas connaissance d'une réduction de la mortalité avec une activité physique régulière dans cette classe d'insuffisance cardiaque. Nous avons fait une étude sur l'impact de la réadaptation cardiaque chez les patients qui ont une insuffisance cardiaque avec altération de la contraction, donc une altération de la FEVG. Cette étude montrait un impact positif sur des critères de qualité de vie, sur la réduction des hospitalisations, et l'impact sur la mortalité ne ressortait qu'après ajustement un peu complexe.

Ce dont on s'était rendu compte, c'est que dès que c'était arrêté, l'effet disparaissait et que les patients n'arrivaient pas à maintenir un haut niveau d'activité physique recommandé pour obtenir cet effet. On était dans l'insuffisance cardiaque systolique.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- J'avais une question aux deux cardiologues. Est-ce que cette valeur de 40 % a la même valeur indépendamment de l'âge ? Est-ce que la valeur diagnostique et pronostique est la même à 60 ans et à 85 ans ?

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Pour moi, oui. Disons qu'avec une fraction d'éjection à 35 %, le sujet de 80 ans et le sujet de 60 ans vont se situer dans le même niveau de risque et de traitement. C'est-à-dire que l'âge en soi ne fait pas perdre de fraction d'éjection. Nos patients de 80 ans sans atteinte cardiovasculaire ont des fractions d'éjection entre 50 % et 55 %, donc la signification est la même et conduit aux mêmes adaptations de traitement.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Une stratification en fonction de l'âge n'aurait donc pas été pertinente.

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Non. Dans l'étude DAPA-HF, j'avais regardé parce que les gériatres m'avaient demandé si ces traitements, notamment la dapagliflozine, étaient adaptés aux patients âgés. On voit que la tranche de patients très âgés ou âgés, au-delà de 80 ans je pense, était équivalente à celle des autres, avec un bénéfice équivalent. Cela a été étudié. Si vous avez la possibilité de ressortir les études, le bénéfice en fonction de l'âge pour une fraction d'éjection altérée a été étudié.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une question de François Lacoïn.

François Lacoïn, membre de la CT.- Bonjour. J'ai deux petites questions. Je me pose la question de l'intérêt ou du devenir de la tranche des patients qui sont entre 40 % et 50 % de fraction d'éjection. Finalement, dans ce que nous a dit Sylvie tout à l'heure, nous avons vu qu'il n'y avait pas de différence, en termes de fraction d'éjection, sur l'efficacité du médicament. Du coup, comment évolue cette population qui est entre 40 % et 50 % ? C'est ma première question.

La deuxième est la suivante. Comment a-t-on une idée du poids respectif de la prise en charge des facteurs et comorbidités associés, c'est-à-dire l'hypertension, le trouble du rythme, etc., et du médicament spécifique de l'insuffisance cardiaque dans le résultat ?

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Pour l'évolution de cette tranche de 40 % à 50 %, comme je vous l'ai dit, c'est en petite partie probablement des patients qui sont passés de moins de 40 % à une valeur entre 41 % et 49 %, c'est-à-dire qui se sont améliorés et qui se stabilisent. Les États-Unis et la FDA semblent particulièrement intéressés. J'étais au congrès du groupe de travail insuffisance cardiaque européen. Il y a un Américain qui s'appelle Scott Solomon qui nous a dit qu'ils attendaient les résultats de DELIVER, qui est donc la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, et qu'ils allaient particulièrement étudier ce sous-groupe de patients.

Pour l'instant, le niveau d'information n'est pas très bien connu. Cette tranche est apparue en 2016, puisque c'était une zone grise entre fraction d'éjection très altérée et fraction d'éjection préservée, et c'était une discussion entre deux chercheurs. Il y a eu Carolyn Lam, de Singapour, et une Américaine, qui avaient émis cette hypothèse qui a été reprise et qui mérite d'être étudiée. Je pense que nous en saurons plus avec les résultats de DELIVER et les sous-études qui en découleront.

Quelle était la deuxième question ? Je l'ai oubliée, excusez-moi.

François Lacoïn, membre de la CT.- C'était le poids respectif de la prise en charge des comorbidités et par les gliflozines.

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Quand on réalise les études, il y a des critères de sélection, etc. Ce qui est très clair, c'est que pour entrer dans l'étude, il faut que ces critères soient stabilisés. Il y a des critères de pression artérielle, des critères de contrôle de diabète, etc. Pour moi, ces comorbidités étaient contrôlées avant l'inclusion dans l'essai. Si vous voulez, cela n'a pas été des facteurs d'ajustement qui sont apparus au cours de l'étude.

Après, il est certain que dans la population française des patients que nous aurons, ce sont effectivement des critères importants. C'est-à-dire qu'il faut que la pression artérielle soit contrôlée, que l'on ait traité la fibrillation atriale, etc., que tous les facteurs de décompensation soient pris en charge, mais au même titre que l'insuffisance cardiaque systolique.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup pour votre présentation et les réponses à nos questions. S'il n'y a pas d'autres questions, nous vous remercions beaucoup du temps que vous nous avez consacré.

Jean-Noël Trochu, pour la Société française de cardiologie.- Merci, bonne journée.

(Jean-Noël Trochu quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas d'élément franchement nouveau par rapport aux discussions de ce matin. Avez-vous des commentaires ou des questions avant que nous ne passions au vote sur les quatre critères ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je reviens sur les quatre points issus de notre discussion de ce matin. La spécialité est-elle destinée à traiter une maladie rare, grave ou invalidante ? Elle n'est pas rare, puisqu'en gros c'est 1 % de la population adulte. Ce n'est pas

une maladie rare. Elle est invalidante par les symptômes qu'elle entraîne. On vient d'en parler à l'instant. Elle est associée à une importante morbidimortalité, dont un risque élevé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque décompensée. C'est donc une maladie grave et invalidante.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée. C'est vrai que dans cette forme particulière d'insuffisance cardiaque, aucun médicament n'a jusqu'à présent démontré d'impact sur ce que l'on va appeler la morbidimortalité, même s'il s'agit surtout de morbidité. Comme l'a rappelé le Professeur Trochu à l'instant, les guidelines internationales se limitent, avant l'empagliflozine, à recommander la prise en charge des comorbidités et l'usage des diurétiques pour soulager les symptômes.

JARDIANCE est donc le premier médicament à démontrer une efficacité clinique dans cette forme particulière d'insuffisance cardiaque.

Est-ce que JARDIANCE est innovant ? Je pense qu'il est susceptible d'être innovant, sur l'argument que l'on vient de donner, car c'est le premier médicament à démontrer une efficacité clinique. À ce titre, il représente une modalité nouvelle de prise en charge, avec un changement que l'on peut qualifier de substantiel, en termes de morbidimortalité.

Enfin, dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et où il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.

Si je peux me permettre une appréciation supplémentaire, c'est un dossier qui ressemble beaucoup à FORXIGA dans la maladie rénale chronique. Vous vous rappelez que c'était l'un des premiers dossiers que nous avons vus en accès précoce. À l'époque, à titre personnel, j'étais très dubitatif sur l'utilité d'un accès précoce pour ce type de médicament appelé à une prescription très large dans des indications variées, etc. Finalement, FORXIGA avait été retenu. Aujourd'hui, nous nous trouvons dans la même logique, celle d'un médicament appelé à des prescriptions très larges dans ses diverses indications, mais qui vient de démontrer une efficacité dans un domaine où jusqu'alors rien n'avait été montré. Je crois que c'est du même niveau que FORXIGA dans la maladie rénale chronique.

Pierre Cochat, Président. - Tout à fait.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT. - Cela n'a peut-être pas grande signification sinon celle d'occuper le terrain.

Pierre Cochat, Président. - D'accord. Je propose que nous passions au vote.

Sophie Kelley, pour la HAS. - J'en profite pour vous rappeler que nous avons fait évoluer la doctrine. Dans sa nouvelle version, sur le critère relatif à l'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement, la doctrine prévoit que cela réponde à un risque immédiat ou secondaire à une évolution lente et irréversible de la maladie.

Pierre Cochat, Président. - Comme pour FORXIGA.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- En raison du nombre de votants et de son statut, Madame Locher ne pourra pas prendre part au vote. Nous avons 22 votants. Sur le premier critère, « la spécialité est destinée à traiter une maladie grave, ou rare, ou invalidante », nous avons 19 voix pour et 3 abstentions. Sur le deuxième critère, « il n'existe pas de traitement approprié », nous avons 20 voix pour et 2 abstentions. Sur le troisième critère, « la spécialité est susceptible d'être innovante », nous avons 19 voix pour et 3 abstentions. Sur le dernier critère, « la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée », nous avons 19 voix pour et 3 abstentions. C'est donc au total un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce pour ce produit.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

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