



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 – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à JARDIANCE.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur le dossier.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

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 des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique chez les adultes. La spécialité JARDIANCE est un inhibiteur du cotransporteur sodium glucose de type 2 qui a précédemment été autorisé dans le traitement du diabète de type 2.

Pour rappel, la commission a octroyé, dans l'avis d'extension d'indication du 5 janvier 2022 pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite, soit une FEVG inférieure ou égale à 40 %, chez l'adulte, un SMR important et une ASMR de niveau IV uniquement en traitement de recours en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite qui restent symptomatiques malgré ce traitement, et un SMR insuffisant au remboursement dans les autres populations de l'indication.

Aujourd'hui, le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication AMM, à savoir l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection supérieure à 40 %, qui est une partie de l'indication de l'insuffisance cardiaque qui n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la commission.

Le laboratoire revendique dans cette population un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique. À l'appui de sa demande, il a déposé une étude clinique de phase 3, l'étude EMPEROR-preserved, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique de classe NYHA II à IV, avec une FEVG supérieure à 40 %.

Pour ce dossier, nous avons sollicité les expertises de Monsieur Daubert et de Madame Chevet. Il n'y a pas de contribution d'association de patients. Je vais céder la parole à Monsieur Daubert.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Merci. J'ai rédigé un long rapport que je vais résumer en quelques minutes. Je ne vais pas revenir sur l'épidémiologie et les enjeux de prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique parce que nous avons eu assez souvent, cette dernière année, l'occasion d'en discuter.

Cette diapositive souligne le contraste entre les deux grandes formes d'insuffisance cardiaque chronique :

- d'un côté l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, de moins de 40 %, qui représente environ 60 % des cas, et pour laquelle la stratégie thérapeutique est claire, avec la recommandation récente d'une quadrithérapie, nous l'avons vu à plusieurs reprises ces derniers temps ;
- de l'autre côté, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection dite préservée, plus de 40 %, où jusqu'à présent, tous les médicaments testés ont échoué à démontrer un bénéfice en morbidimortalité.

Cela explique pourquoi les guidelines se limitent à recommander l'usage de diurétiques pour soulager les symptômes et une prise en charge optimale des comorbidités nombreuses dans cette situation, en particulier l'hypertension artérielle et la fibrillation atriale. On peut remarquer que le groupe fraction d'éjection supérieure à 40 % est assez hétérogène car il associe des patients avec une dysfonction systolique modérée, les moins de 50 %, et des patients sans dysfonction systolique, les plus de 50 %, c'est-à-dire des vraies fractions d'éjection préservées.

Les investigateurs de l'étude qui nous intéresse aujourd'hui avaient prévu une stratification à la randomisation entre les moins et les plus de 50 %. Les résultats n'ont pas été officiellement publiés, mais nous aurons l'occasion d'en rediscuter tout à l'heure.

Les principales études réalisées dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée sont résumées dans ce tableau. Les diverses classes de médicaments actifs dans l'insuffisance cardiaque à fraction réduite ont été testées dans des essais de phase 3 de grande taille, en double aveugle, versus placebo : des IEC, des sartans, la spironolactone, l'ENTRESTO.

On voit que le critère d'entrée dans ces études était une fraction d'éjection à plus de 40 %, ou pour certaines études 45 %, qui revêtait le cadre dont nous parlons aujourd'hui. Aucun, parmi ces essais, n'a démontré d'efficacité significative sur l'habituel critère composite de morbidimortalité.

Aujourd'hui, comme on va rappeler à l'instant, nous devons évaluer JARDIANCE, qui est un inhibiteur de SGLT-2, l'empagliflozine, dans une extension d'AMM chez les patients avec insuffisance cardiaque chronique symptomatique et fraction d'éjection supérieure à 40 %. Nous devrons aussi nous prononcer sur l'entière de l'AMM qui, il faut le signaler, est une première parmi les médicaments de l'insuffisance cardiaque. JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, donc indépendamment du niveau de fraction d'éjection.

Le chef de projet a rappelé à l'instant que nous avons déjà vu JARDIANCE dans une autre extension d'indication, chez les patients à fraction d'éjection réduite, en décembre dernier. Elle a rappelé aussi le niveau d'évaluation que nous avons fait.

L'étude qui sert de support à la demande de ce jour est l'étude EMPEROR-preserved. Il est intéressant de voir qu'elle a été totalement concomitante de l'étude EMPEROR-reduced, dans l'insuffisance cardiaque à fraction réduite, avec un design identique, des essais de phase 3 randomisés, en double aveugle, comparant empagliflozine 10 milligrammes en prise orale unique au placebo.

Les critères de jugement étaient similaires. Comme critère primaire, il y avait un composite de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque analysé en délai de premier événement. Il y avait deux critères secondaires hiérarchisés : l'incidence d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, qu'il s'agisse de premier événement ou de récurrence, et la pente de déclin de DFG. La qualité de vie était exploratoire.

Les deux études différaient bien sûr par les critères d'inclusion. Dans EMPEROR-preserved, outre la fraction d'éjection supérieure à 40 %, la présence de symptômes et de signes d'insuffisance cardiaque et l'élévation des biomarqueurs, la preuve échocardiographique d'une atteinte cardiaque structurale était exigée. Ces critères sont conformes à la définition actualisée, telle que nous l'avons vue à l'instant, dans les recommandations internationales.

Comme attendu, les caractéristiques de base des patients inclus dans EMPEROR-preserved sont sensiblement différentes de celles d'une population à fraction d'éjection réduite. La meilleure comparaison est bien sûr celle de l'étude jumelle, EMPEROR-reduced.

La population d'EMPEROR-preserved se caractérise par :

- un âge moyen de 5 ans plus élevé ;
- une proportion double de femmes, qui, il faut le souligner, pour la première fois dans une étude cardiovasculaire atteint presque la parité ;
- une valeur médiane de NT-proBNP deux fois plus faible, qui pourrait laisser présager un pronostic moins sévère que dans l'insuffisance cardiaque à fraction réduite ;
- une proportion plus basse de maladies coronaires, mais des comorbidités plus nombreuses, en particulier l'hypertension artérielle et la fibrillation atriale.

Concernant les traitements adjuvants, on remarque que deux différences principales existent par rapport à EMPEROR-reduced, avec de très faibles taux de prescription d'ENTRESTO et d'anti-aldostérone qui s'expliquent par la négativité des études PARAGON-HF et TOPCAT dans l'insuffisance cardiaque à fraction préservée dont je vous ai donné les résultats principaux à l'instant.

En revanche, les taux de prescriptions d'IEC, sartans et de bêtabloquants ne sont pas très différents, ce qui s'explique probablement par le traitement des comorbidités, en particulier l'hypertension artérielle, et, pour la fibrillation atriale, le traitement cardioralentisseur par les bêtabloquants.

Je vous rappelle que les recommandations actuelles de l'ESC sont une prise en charge optimale des comorbidités dans cette frange particulière d'insuffisance cardiaque.

Globalement, ces caractéristiques de base sont conformes aux données de la littérature. On peut donc considérer que la population EMPEROR-preserved est représentative de la pathologie évaluée.

Je vous présente les principaux résultats d'EMPEROR-preserved. Le taux d'événements primaires, décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, était

significativement plus faible dans le groupe empagliflozine, à 13,8 % versus 17,1 % dans le groupe placebo, soit une réduction de risque absolu de 3,3 %.

Comme l'illustrent les deux courbes de survie sans événement, il n'existe pas de différence apparente pour la mortalité cardiovasculaire. En revanche, les courbes s'écartent précocement et de façon continue pour les premiers événements d'hospitalisation d'insuffisance cardiaque.

L'analyse du premier critère secondaire hiérarchisé, donc le total des hospitalisations, va dans le même sens. La réduction du risque relatif est de 27 % en faveur de l'empagliflozine. La pente de déclin du DFG est significativement plus faible sous empagliflozine. Les autres critères sont exploratoires. Notons que la mortalité toutes causes est quasiment identique dans les deux bras.

Je laisserai à Sylvie le soin de commenter les analyses de sous-groupes.

Lorsqu'on met en parallèle les résultats des deux études EMPEROR-empagliflozine et EMPEROR-reduced à gauche et EMPEROR-preserved à droite, ils sont assez similaires. On remarque toutefois que la réduction du risque absolu sur le critère primaire est plus importante, à 5,2 % versus 3,3 % chez les patients à fraction d'éjection réduite, ce qui s'explique probablement par un taux d'événements plus élevé dans le bras placebo.

La réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était quasiment identique, à 30 % dans EMPEROR-reduced et 27 % dans EMPEROR-preserved. Toutefois, cette comparaison ne tient pas compte d'une durée médiane de suivi très différente, qui était de 16 mois chez les patients à fraction d'éjection réduite versus plus de 24 mois chez les patients à fraction d'éjection préservée.

Ces données peuvent suggérer que malgré l'âge plus élevé des patients et des comorbidités plus nombreuses, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection dite préservée est associée à un moins mauvais pronostic que l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

La tolérance est dans l'ensemble bonne et conforme à ce qui avait été observé dans de précédents essais cliniques avec les gliflozines dans l'insuffisance cardiaque. En ce qui concerne les effets indésirables d'intérêt particulier, on retrouve, comme dans les études précédentes, un léger surrisque d'infections urinaires et d'infections génitales non compliquées.

En résumé, EMPEROR-preserved, étude de méthodologie robuste, est la première à démontrer une efficacité clinique significative dans la population des insuffisants cardiaques à fraction d'éjection supérieure à 40 %. La démonstration repose sur le critère clinique composite de décès cardiovasculaires et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque utilisé dans toutes les études sur l'insuffisance cardiaque chronique depuis plus de 20 ans, avec une réduction du risque absolu de 3,3 %. Cet effet est substantiel même s'il est inférieur à celui observé dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

On sait que la principale limite de ce composite, et nous en avons déjà discuté, est de ne prendre en compte que les premiers événements de l'une ou l'autre composante. Les

résultats ne suggèrent pas d'impact sur la mortalité. Comme cela était déjà le cas dans EMPEROR-reduced, le bénéfice est largement tiré par les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec une réduction de 27 % du nombre d'admissions, mais il faut souligner que la réduction des hospitalisations est aujourd'hui un objectif thérapeutique majeur dans l'insuffisance cardiaque chronique.

L'étude suggère aussi une meilleure préservation de la fonction rénale dans l'insuffisance cardiaque avec empagliflozine. Je dis qu'elle « suggère », car il ne s'agit pas d'une mesure directe de la fonction rénale.

En conclusion, je crois que nous pouvons dire que JARDIANCE est le premier médicament, toutes classes confondues, à démontrer un bénéfice en morbidité dans l'insuffisance cardiaque à fonction d'éjection dite préservée.

Concernant le périmètre restreint de l'indication chez les patients adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection supérieure à 40 %, j'estime que les demandes formulées par le laboratoire sont raisonnables compte tenu des données fournies. Je proposerais donc de les retenir, donc un SMR important et une ASMR IV, étant donné l'effet sur la morbidité mais sachant que l'absence d'effet sur la mortalité n'autorise pas plus, et un ISP du fait de l'effet très important sur la morbidité et sur les hospitalisations de l'insuffisance cardiaque.

Ces propositions rejoignent celles obtenues par JARDIANCE dans une précédente extension d'indication chez les patients avec dysfonction systolique, avec fraction d'éjection inférieure à 40 %. Finalement, il apparaîtrait logique d'accorder une valorisation identique dans l'entièreté de l'indication AMM, c'est-à-dire chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. Cette proposition est d'ailleurs supportée par des résultats d'une analyse combinée des deux études EMPEROR-reduced et EMPEROR-reserved qui a été réalisée par l'EMA et publiée dans l'EPAR, et dont vous avez les conclusions sous les yeux. Voilà ce que je pouvais dire sur le premier volet de droit commun de ce dossier.

Pierre Cochat, Président. Très bien, merci beaucoup. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT. - On m'a juste demandé de regarder les analyses en sous-groupes, notamment celles qui concernaient la possible interaction de l'effet avec le niveau de la fraction d'éjection.

Avant cela, je voulais quand même rappeler qu'entendre que ce traitement apporte un bénéfice en termes de morbidité me pose question dans la mesure où, comme vous l'avez dit, l'effet sur le critère de jugement principal composite est complètement porté par les hospitalisations, et non par les décès. Je trouve que ce type de critère, même s'il est utilisé depuis des décennies dans l'évaluation des traitements de l'insuffisance cardiaque, est problématique, me semble-t-il, d'autant qu'il faut 6 000 malades pour montrer un effet. Je dois avouer que cela me laisse perplexe.

En ce qui concerne les analyses en sous-groupes sur la FEVG, il y a deux tests qui sont fournis. La seule chose que j'ai à dire, c'est qu'ils ont choisi des seuils pour délimiter les trois sous-groupes qui ne sont pas ceux de la stratification du tirage au sort, puisque le tirage au sort

était juste stratifié sur la valeur 50 % alors que la recherche d'interaction a utilisé comme seuils 50 % et 60 %.

Je pense que j'ai été sollicitée parce que le HR n'était pas à première vue significatif dans le groupe des plus de 60 %, mais pour moi, le test d'interaction étant non significatif, on ne peut pas rejeter l'hypothèse que l'effet démontré sur l'ensemble du groupe est homogène quelle que soit la valeur de la FEVG. Je crois que je n'ai rien d'autre à ajouter là-dessus.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Il n'y avait pas d'association.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non.

Pierre Cochat, Président.- Etienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- J'ai une question pour Jean-Claude. Je pense que c'est à peu près la même question que celle que nous avons posée quand nous avons vu EMPEROR-reduced. Il y a une proportion de quasiment 50% de patients diabétiques inclus dans l'essai, ce qui ne correspond pas forcément à la population des patients qui ont une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection conservée dans la population.

La randomisation n'était pas stratifiée sur l'antécédent de diabète ou non. Y a-t-il une différence d'efficacité qui a été regardée dans la population spécifiquement des patients non diabétiques, qui sont peut-être des patients qui seront plus traités dans la commercialisation du médicament ?

J'avais une autre question que j'avais peut-être déjà posée. Comme il a été dit, le critère de jugement composite est totalement porté par le délai de la première hospitalisation et je me rappelle que dans l'audition de JARDIANCE pour EMPEROR-reduced, on nous avait dit que c'était un facteur pronostique très important et qu'il y avait une mortalité, après une première hospitalisation pour motif cardiovasculaire, qui était une survie globale de 2 ans et demi après première hospitalisation et de moins de 1 an et demi après une deuxième hospitalisation. Y a-t-il des hypothèses pour expliquer qu'il n'y ait vraiment aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire alors que l'on connaît le poids pronostique d'une première hospitalisation ?

Merci.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Pour ce qui est du diabète, l'empagliflozine, par définition, est une gliflozine. C'est un médicament qui a été développé au départ pour le traitement du diabète de type 2. C'est un anti-diabétique et c'est, chemin faisant, en évaluant ce médicament, que l'on s'est rendu compte qu'il avait un effet préventif assez remarquable sur les événements athérothrombotiques chez le diabétique, puis qu'on s'est rendu compte qu'indépendamment de l'état diabétique, ils avaient un effet très intéressant dans la maladie rénale chronique, puis qu'on a découvert ensuite qu'ils avaient un effet tout à fait intéressant dans l'insuffisance cardiaque chronique et en particulier dans la prévention des effets morbides chez le diabétique et chez le non-diabétique.

Cette filiation explique qu'il y ait relativement beaucoup de diabétiques dans ces études, aussi bien sur la maladie rénale chronique que sur l'insuffisance rénale chronique. En fait, c'est du 50/50 avec une prévalence qui est légèrement supérieure à celle que l'on observe dans une

population générale d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, où elle est de 35 % à 40 %. Il n'y a pas une différence considérable, mais il y a une différence.

Dans l'étude EMPEROR-preserved, il y a eu une stratification par l'état diabétique ou non diabétique et l'analyse du sous-groupe qui là est claire, puisqu'elle répond à l'objectif qui a été défini au départ. Elle ne montre pas d'interaction selon le statut diabétique. Le HR, je n'ai plus les chiffres en tête, est à 0,01 point, exactement le même dans les deux groupes, diabétiques et non-diabétiques. C'est un fait relativement clair.

Je reviens sur le composite, puisque la question m'est posée à chaque fois qu'il y a un dossier sur l'insuffisance cardiaque chronique. Je rappelle que cela n'a pas toujours été le cas. Jusqu'aux années 1990, toutes les études sur l'insuffisance cardiaque chronique utilisaient un critère primaire qui était simple et clair, qui était la mortalité toutes causes. À la fin des années 1990, début des années 2000, on a eu les essais sur les bêtabloquants, avec des résultats absolument spectaculaires sur la mortalité globale, avec des réductions allant jusqu'à 65 % pour le CARVEDILOL.

Dès lors, comme les bêtabloquants étaient intégrés dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique, il devenait impossible de démontrer un bénéfice complémentaire sur ce seul critère unique de mortalité globale. C'est là que sont apparus les composites, et des composites qui sont pertinents, puisqu'ils associent les deux événements principaux que l'on peut observer dans cette pathologie, à savoir d'un côté la mortalité cardiovasculaire, puisque la plupart des décès sont d'origine cardiovasculaire dans cette population, et de l'autre côté, les décompensations avec les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Il est évident, et cela s'est majoré au fil et à mesure des années et des essais cliniques avec l'arrivée de nouveaux médicaments que sont l'ENTRESTO, les inhibiteurs des minéralocorticoïdes et autres, que la part de la mortalité a continué à régresser et que la part de l'insuffisance cardiaque, donc des décompensations, a continué à augmenter. Aujourd'hui, on arrive à ces critères dits de morbidimortalité, mais qui sont très largement influencés par la morbidité et par l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

C'est peut-être l'occasion de rediscuter ces critères pour l'avenir et de voir s'ils doivent évoluer. Je rappellerais seulement que dans le domaine cardiovasculaire, la plupart des études utilisent des composites, souvent plus complexes. On connaît bien les MACE 3, les MACE 4, les MACE 5, qui tous analysent jusqu'à 3, 4 ou 5 événements simultanés en délai de premier événement.

Il y a peut-être une critique générale sur les critères utilisés aujourd'hui, en termes de morbidimortalité cardiovasculaire. Ceci dit, il faut se comparer aux essais préexistants. On utilise ici le même critère. La part de la mortalité devient très faible, la part de la morbidité devient largement prépondérante, on le constate, mais je crois quand même que cela correspond à un bénéfice clinique qui est important. Nous en reparlerons sans doute cet après-midi au moment de l'accès précoce, mais le bénéfice le plus significatif que l'on peut démontrer aujourd'hui, je le répète, c'est une réduction de la morbidité, et les critères qui sont utilisés dans ces études y répondent quand même, parce que le premier critère hiérarchisé est l'incidence globale d'hospitalisation tout au long de l'essai.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais juste ajouter quelque chose pour répondre à Etienne, si je puis me permettre. Il y a une confusion avec ce que l'on appelle un facteur pronostique. Ce que je comprends, c'est que vous dites que l'hospitalisation est un facteur de mauvais pronostic. Maintenant, ce qui est moins clair pour moi, c'est de savoir si c'est un facteur qui prédit la réponse au traitement. Dans quelle mesure le bénéfice que l'on voit sur ce critère d'hospitalisation nous fournit-il des indications sur un bénéfice similaire sur la mortalité, ce qui le définirait alors comme un critère de substitution ?

Ce que j'entends de ce que vous me dites depuis tout à l'heure, c'est que c'est un critère pronostique et puis c'est tout. On ne peut pas dire que l'effet que l'on voit sur la mortalité potentielle est médié uniquement par l'effet que l'on observe sur les hospitalisations. Cela revient à dire que la mortalité chez ces malades est sûrement multifactorielle. C'est peut-être cela qu'il faut plus analyser pour réfléchir à la pertinence d'un critère composite de morbimortalité.

Je me demande si la restriction de ce que vous présentez comme quelque chose de mieux par rapport au MACE 4, au MACE 5, n'est pas réducteur du fait de n'avoir gardé que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque en dehors de la mortalité.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je ne présente pas cela comme supérieur par rapport aux différents critères MACE. C'est différent. C'est un domaine pathologique différent.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- En termes d'effet sur la population et d'intérêt de santé publique, surtout en ce moment, on va dire que c'est une bonne chose que les malades aient moins besoin de l'hôpital, mais on n'a pas l'impression qu'au niveau collectif cela apportera un bénéfice sur la survie de ces malades.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Nous disposons quand même d'études anciennes, qu'il s'agisse d'études observationnelles dans de grandes cohortes ou des résultats des études contrôlées, où l'on peut démontrer que l'hospitalisation prédit une mortalité plus élevée et accélère l'évolution, ce qui est quand même assez logique, vers la mortalité. On ne peut pas le démontrer dans une étude du type de celle que nous voyons aujourd'hui, mais ce sont des données qui sont des données épidémiologiques venant y compris d'essais contrôlés qui le suggèrent fortement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais là encore, je pense qu'il y a une confusion entre valeur pronostique et le fait que ce soit un marqueur de l'effet du traitement sur un autre critère.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Alors à ce moment-là, on se limite à ce qui est démontré, c'est-à-dire la morbidité et l'effet sur la prévention des hospitalisations.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui. Moi, c'est comme cela que je le comprends.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ce qui est déjà pas mal pour l'insuffisance cardiaque.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, surtout en ce moment.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je rappelle quand même que c'est, de très loin, la première cause d'hospitalisation chez l'adulte.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'aimerais revenir à une question pour Claude et Sylvie. Claude disait que dans ce critère composite, on ne prenait en compte que le premier événement, quel qu'il soit. J'avais donc deux questions. D'abord, y a-t-il des variations de ce critère où l'on prend en compte également les événements subséquents ? Deuxièmement, est-ce qu'il a été regardé dans cet essai ce que deviennent les événements survenant après le premier événement pour chaque patient ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, bien sûr. Il l'a présenté. Si je ne me trompe pas, il y a un critère hiérarchisé qui est l'ensemble des hospitalisations, et l'autre qui est la mortalité toutes causes. Tu as les deux éléments. Je crois que jusqu'à présent, les décès sont un critère qui ne se renouvelle pas.

Après, il y a des modèles statistiques qui permettent d'analyser des événements répétés, multiples chez les patients, mais en cardiologie, manifestement, chaque fois que les gens utilisent un critère composite, le critère composite est défini par un seul événement dans une liste et ils ne l'analysent pas comme un critère avec de possibles répétitions. Ce n'est pas une limite méthodologique. C'est un choix de planification de l'essai. Je pense que c'est peut-être lié à l'atavisme des cardiologues. Je le dis gentiment.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, j'ai bien compris cela comme ça.

Pierre Cochat, Président.- Corinne ?

Corinne Alberti, membre de la CT.- J'avais la même question. Est-ce que l'événement décès a été mesuré une fois que le premier événement d'hospitalisation a été observé ? Cela pourrait donner des indications supplémentaires.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, je les ai présentés dans les critères secondaires. Les taux de mortalité totale sur les 24 mois de suivi médian de l'essai étaient les mêmes, 14,1 % et 14,3 %.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Là-dedans, j'ai une autre question plutôt pour Sylvie. N'y aurait-il pas un intérêt quand même, dans l'analyse de ce critère, à faire des risques compétitifs pour mieux estimer ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Cela permet de bien décomposer l'effet sur le critère de jugement principal, c'est-à-dire cette fois-ci sur le premier événement. Déjà, là, en regardant les effectifs, on voit bien que les premiers événements ne sont pratiquement que des hospitalisations. C'est sûr que faire des courbes d'incidence cumulée permettrait de le visualiser de manière graphique.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je ne suis pas d'accord, Sylvie. Quand vous regardez les courbes, il y a autant d'événements « décès cardiovasculaire » en premier événement que

d'événements « première hospitalisation d'insuffisance cardiaque ». Il y a une petite différence, finalement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est la même chose dans les deux bras. C'est ce que je voulais dire.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il n'y a pas que des hospitalisations dans les premiers événements. Il y a quasiment autant de décès.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je me suis mal exprimée. Je voulais dire que c'était la même chose dans les deux bras et que la différence était portée sur l'incidence cumulée des hospitalisations.

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

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ils décèdent sans être hospitalisés ? Je n'ai pas compris.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Les patients décédés en cours d'hospitalisation sont comptés comme décès.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, pas dans le critère de jugement principal. Ils sont comptés dans les hospitalisés, puisque c'est le premier événement et que le décès survient après l'hospitalisation.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, mais quand c'est un décès en cours d'hospitalisation, c'est l'événement le plus grave qui est compté. Il faudra revoir dans le protocole de l'étude, mais habituellement c'est comme cela. Dans les études que j'ai fait dans l'insuffisance cardiaque, c'est comme cela que l'on comptait les événements.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est un peu contradictoire avec ce qu'est le premier événement.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Un premier événement, c'est la première admission qui peut se terminer en décès, et à ce moment-là on compte le décès.

Pierre Cochat, Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Il y a deux choses. Même si c'est exploratoire, cela ne montre pas grand-chose au niveau de la qualité de vie. Or, on aurait pu imaginer que le patient considérerait l'hospitalisation comme une modification de sa qualité de vie.

Pour revenir sur la taille de l'effet, une hospitalisation était considérée comme positive à partir du moment où il y avait un passage aux urgences, puisqu'il fallait qu'ils aient au moins 12 heures. Or, on sait aujourd'hui que 12 heures dans un service d'urgence, ce n'est pas rare. A-t-on une idée sur les durées d'hospitalisation pour savoir quel est le pourcentage de patients qui après un passage aux urgences rentraient à la maison ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je n'ai peut-être pas bien lu le protocole, mais à ma connaissance, c'était des séjours d'hospitalisation réels, c'est-à-dire de plus de 12 heures, à la

différence des études sur la dapagliflozine où les passages aux urgences, en particulier pour l'admission intraveineuse de diurétique, étaient comptés. Dans ces études sur l'empagliflozine, ces passages aux urgences sans hospitalisation ou sans au moins une nuit passée à l'hôpital n'étaient pas pris en compte.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Le cut-off, c'est 12 heures. Ils considéraient que c'était 12 heures. J'ai regardé sur le papier du New England, c'est 12 heures. C'est un détail. C'est simplement pour savoir si l'on sait combien de temps ils sont hospitalisés. Est-ce que finalement les hospitalisations sont relativement courtes ? Que penses-tu de la qualité de vie qui, finalement, ne donne pas grand-chose ? Chez ces gens, l'hospitalisation a quand même un impact, et ils ne le manifestent pas.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ils ont utilisé, comme dans les autres études, le score Kansas City, le KCCQ score. Ils observent une différence entre les deux bras, mais c'est exploratoire. C'est dommage que cela ait été exploratoire parce que c'est quand même important, comme tu le soulignes. La différence est de 1,5 point en faveur du groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo. La différence est significative. Elle peut apparaître modeste comme cela, mais comme toujours dans ce type de questionnaire de qualité de vie et de symptômes, les différences sur ces grandes populations sont toujours relativement minimales. Même s'il y a des différences individuelles qui peuvent être importantes, les valeurs médianes sont toujours assez faibles.

Dans l'étude DAPA-HF avec la dapagliflozine, la différence était de 2,5 points. Elle avait été considérée par l'EMA et par notre commission comme cliniquement pertinente. Elle était peu différente. L'avantage, dans l'étude DAPA-HF, c'est qu'il s'agissait d'un critère secondaire hiérarchisé et non pas d'une étude exploratoire, comme dans l'étude que nous voyons aujourd'hui.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais signaler que j'avais fait passer à Jean-Claude Daubert une revue générale du New England de la semaine dernière sur les gliflozines par l'empereur de la cardiologie qui s'appelle Eugene Braunwald. D'après ce que m'a expliqué Claude, il a maintenant 92 ans. Ce qui est tout à fait remarquable, c'est que les gliflozines sont présentées non plus comme des médicaments du diabète, mais comme des médicaments de l'insuffisance cardiaque.

Je rappelle qu'il y a deux ou trois ans il y avait eu un exposé par Jacques Bringer sur les gliflozines et il y avait toute une analyse où l'on parlait sur gliflozines et diabète. Maintenant, c'est sur gliflozines et insuffisance cardiaque. Il y a donc une évolution des concepts qui est tout à fait remarquable grâce à cet empereur de la cardiologie internationale.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Merci, Jean-Christophe. Il est évident que les gliflozines ont un large champ d'application dans le domaine cardiovasculaire, on le voit quasiment séance après séance à la commission de transparence.

Pierre Cochat, Président.- Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voulais poser la question à Claude de savoir si cet essai permettait de savoir si le traitement stabilisait l'insuffisance cardiaque ou améliorait l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée. Quels sont les tests que l'on peut pratiquer ? Par exemple, les épreuves d'effort ont-elles été étudiées pour savoir si le traitement améliorait les choses ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- On a des arguments pour penser qu'elle stabilise les choses. Quant à savoir si elle améliore la fonction cardiaque, nous n'avons pas de données solides actuellement. C'est plus difficile à évaluer que dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, puisque vous avez vu que pour la plupart, c'était des patients âgés avec des comorbidités souvent nombreuses, importantes, et l'évaluation fonctionnelle est bien sûr plus difficile dans cette population qu'elle ne l'est dans la population habituelle d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Enfin, on a la preuve que cela stabilise la maladie, que cela l'améliore, en particulier en termes de fonction ventriculaire gauche, mais je ne peux pas répondre à la question actuellement.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Les tests d'efforts sont bien des tests qui permettent de savoir s'il y a une amélioration ou pas dans cette situation-là ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Tout à fait. On a des données en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite avec les gliflozines, aussi bien la dapagliflozine que l'empagliflozine, mais actuellement, en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection dite préservée, on a des données de morbidité ou de mortalité, selon la façon dont on analyse les résultats, mais on a peu de données encore sur les aspects fonctionnels et l'évolution à long terme de la fonction ventriculaire gauche.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- D'accord.

Pierre Cochat, Président.- Je vous propose que nous votions. Jean-Claude proposait un SMR important, une ASMR IV et un ISP. L'ISP est peut-être à discuter, nous partageons cette évaluation.

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce qu'on considère qu'il y a une amélioration importante de la morbidité et du parcours de santé ?

Pierre Cochat, Président.- C'est cela. C'est un peu subjectif.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Nous avons eu cette discussion pour JARDIANCE dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, et nous avons conclu finalement que l'effet sur l'hospitalisation pouvait être considéré comme une augmentation significative de la morbidité.

Bien sûr, nous n'avons pas d'évidence positive sur la mortalité dans cette étude, mais c'était déjà le cas dans EMPEROR-reduced, où il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale. L'ampleur de l'effet sur l'insuffisance cardiaque est la même, une réduction du risque relatif de 30 % dans EMPEROR-reduced et de 27 % dans EMPEROR-preserved.

Michel Clanet, Vice-Président.- Tu considères donc que par cohérence avec ce que nous avons déjà dit, l'ISP se justifie aussi ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je pense, parce que si on réduit de façon significative les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, c'est quand même un point très important dans le parcours de soins et dans le confort du patient.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous venons de prendre une décision contraire il y a moins d'une heure, puisqu'il n'y avait pas d'effet sur la mortalité.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est pour être cohérent avec ce que nous avons dit il y a quatre mois, avec des résultats qui étaient très voisins.

Pierre Cochat, Président.- L'ISP sera sûrement à discuter. Sylvie Castaigne, rapidement ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'ai juste une question. Dans ton rapport très intéressant, tu as dit que l'on ne connaissait pas très bien le mécanisme d'action de ce médicament sur l'insuffisance cardiaque. Dans les hypothèses, il y avait éventuellement une augmentation du nombre de globules rouges. Cela a forcément dû être regardé. Est-ce une hypothèse vraie ou pas ? C'est assez trivial. Si on augmente le nombre de globules rouges, on améliore l'insuffisance cardiaque.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui parce qu'en face, l'anémie ferriprive est un phénomène que l'on observe très fréquemment dans l'insuffisance cardiaque chronique, surtout aux stades les plus évolués, et vous savez que les perfusions de fer sont indiquées dans cette situation pour essayer d'améliorer les choses.

Effectivement, cela avait déjà été constaté dans les premières études sur le diabète de type 2. On observe une stimulation de l'érythropoïétine et donc une augmentation discrète, inférieure à 1 gramme, de l'hémoglobine, qui peut-être, dans ce contexte particulier d'insuffisance cardiaque chronique, surtout s'il existe une anémie ferriprive, peut contribuer à l'amélioration au moins fonctionnelle des patients. Ceci dit, ce n'est certainement pas le mécanisme d'action principal des gliflozines.

Jean-Christophe parlait à l'instant de la revue d'Eugene Braunwald dans le New England Journal of Medicine de la semaine dernière. Je vous incite à le lire parce qu'il reprend en détails toute l'actualité sur les mécanismes d'action possibles des gliflozines.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'accord, merci. Je vais le lire.

Pierre Cochat, Président.- Claire ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Je voulais juste préciser que là, nous sommes dans une extension d'indication qui est large. Ce que vous aviez fait dans l'indication de la fraction d'éjection réduite, c'est que vous aviez réduit le périmètre du SMR en traitement de dernier recours en ajout d'un traitement standard optimisé. Je voulais savoir si vous souhaitiez faire la même chose et si cela s'appliquait aussi. Pour cette fraction d'éjection préservée, le traitement est peut-être moins standardisé, donc souhaitez-vous restreindre le SMR ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il n'est pas du tout standardisé, puisqu'aucun médicament n'avait été démontré efficace jusqu'à présent. Ceci dit, quand on regarde les caractéristiques des patients, on voit qu'il y en avait un grand nombre qui prenait un IEC ou un sartan parce qu'ils sont tous, ou presque tous, hypertendus. On voit qu'il y en avait un nombre non négligeable qui prenait un bêtabloquant parce que pour plus de la moitié d'entre eux, ils sont en fibrillation atriale et il faut ralentir le rythme cardiaque.

Je rappelle que les recommandations actuelles dans cette classe, c'est de donner des diurétiques à la dose adéquate pour soulager les symptômes et de corriger les comorbidités les plus significatives, c'est-à-dire la HTA et la fibrillation atriale, mais il n'y a pas, comme dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, de recommandations très claires qui disent qu'il faut passer à une trithérapie ou une quadrithérapie, et qui détaillent la nature de cette trithérapie ou quadrithérapie. C'est un traitement qui est individuellement optimisé en fonction des comorbidités.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Du coup, vous souhaitez restreindre uniquement en traitement de dernier recours comme nous l'avons fait pour un dossier similaire dans une indication un peu différente ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Non, cela ne peut pas être un traitement de dernier recours, puisque c'est le premier à avoir démontré une efficacité.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il n'y a pas de raison de restreindre.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous votons dans toute l'indication ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, je pense nous pouvons voter dans toute l'indication.

Claire Brotons, pour la HAS.- Je rappelle juste, sur l'ISP, que pour JARDIANCE dans la fraction d'éjection réduite, il y avait eu un ISP sur la base d'une démonstration d'amélioration de morbidimortalité.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants pour ce vote. Nous avons 16 pour la reconnaissance d'un ISP et 6 voix contre. Nous avons 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour une ASMR IV.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Pouvons-nous l'adopter sur table ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui. Est-ce que cela te va ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.