



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 décembre 2023

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. ENTRESTO - Examen - Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Si l'expert est là, nous passons à ENTRESTO. Le chef de projet nous dit qu'il est en train d'arriver, donc nous allons attendre deux minutes.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Amedro en situation de conflit d'intérêts.

(M. le Pr Pascal Amedro rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Amedro. Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation d'ENTRESTO qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Nous vous passerons ensuite la parole, puis nous passerons la parole au Professeur Jean-Claude Daubert, membre de la CT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui l'inscription de deux nouveaux dosages ainsi que l'extension d'indication pédiatrique de la spécialité ENTRESTO, qui est du sacubitril associé à du valsartan, pour les dosages 6 par 6 milligrammes et 15 par 16 milligrammes pour les nouvelles formulations galéniques en granulé en gélule à ouvrir et pour les dosages 24 par 26 milligrammes, 49 par 51 milligrammes et 97 par 103 milligrammes pour les spécialités déjà existantes sous forme galénique de comprimé pelliculé.

L'ENTRESTO, c'est du sacubitril, un inhibiteur de l'endopeptidase neutre associé à un IEC, donc un antagoniste du système rénine-angiotensine-aldostérone qui est le valsartan. Il s'agit d'une prise orale deux fois par jour, soit sous forme de granulé en gélule à ouvrir, plutôt dédiée à la population pédiatrique, soit sous forme de comprimé pelliculé.

L'inscription porte sur la liste des spécialités remboursées aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités remboursables aux collectivités dans l'indication de l'AMM suivante : ENTRESTO est indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an ou plus dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche.

ENTRESTO est une spécialité qui a eu une AMM initialement dans la population adulte en novembre 2015 par procédure centralisée. Concernant l'extension d'indication pédiatrique, l'AMM date du 26 mai 2023. Je précise qu'il n'y a pas eu d'ATU, d'accès précoce ou d'accès compassionnel préalable pour cette spécialité dans la population pédiatrique.

Les revendications du laboratoire sont les suivantes. Pour cette extension d'indication pédiatrique, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu de niveau 4, donc mineure, dans la stratégie thérapeutique. Il revendique un intérêt de santé publique.

Pour rappel, en 2016, la commission avait évalué cette spécialité dans la population adulte avec un périmètre restreint chez les patients adultes avec insuffisance cardiaque de classe II-III NYHA avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35% chez des

patients qui restaient symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et qui nécessitaient une modification de traitement.

Cette première inscription reposait sur une étude de phase 3, l'étude PARADIGM-HF, randomisée, en double aveugle, versus énalapril. Elle avait montré une réduction significative du critère de jugement principal combiné qui associait les décès cardiovasculaires et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec un hazard ratio de 0,80. La CT avait octroyé un SMR important, une ASMR de niveau IV, donc mineure, dans la stratégie thérapeutique et avait octroyé un intérêt de santé publique, mais un impact faible sur la santé publique.

La place dans la stratégie était celle du périmètre restreint du SMR, à savoir des patients avec une insuffisance cardiaque II-III NYHA qui étaient symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan. La commission avait recommandé de disposer des données justifiant de l'efficacité du produit dans certaines populations qui avaient été exclues de l'étude, à savoir les patients de plus de 75 ans et les patients de stade IV NYHA, et d'avoir également des données en termes de tolérance, notamment sur le risque d'angioedème chez ces patients.

Il y avait eu une réévaluation quelques mois après, en janvier 2017, puisque le laboratoire avait fourni des données post hoc de l'étude PARADIGM et estimait également l'effet d'ENTRESTO sur l'espérance de vie à long terme sur la base de l'extrapolation de données observées. La commission a jugé que ces données n'étaient pas de nature à modifier leur précédent avis.

En ce qui concerne cette extension d'indication pédiatrique, il y avait deux types de données fournies, une étude de phase 2-3 ainsi qu'une stratégie d'extrapolation des données de l'adulte à l'enfant. L'étude pédiatrique est une étude de phase 2-3, PANORAMA-HF, en deux parties, une première partie consacrée à la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, qui a démontré une similarité entre les populations pédiatriques et adultes, et la deuxième partie qui correspondait à une phase 3 randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, d'une durée de 52 semaines, qui était comparative, comme chez l'adulte, versus énalapril. Elle a inclus 375 enfants âgés de 1 mois à moins de 18 ans, qui étaient atteints d'une insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique ventriculaire gauche systémique.

La randomisation était sur un ratio 1 pour 1. On retrouvait 187 patients dans le groupe sacubitril-valartan et 188 patients dans le groupe énalapril. Il est à noter que les patients avec un ventricule droit systémique ou un ventricule simple et ceux avec une cardiomyopathie restrictive ou hypertrophique étaient exclus de l'étude.

Le critère de jugement principal était assez complexe. C'était un classement global évalué à la semaine 52. Les patients étaient donc classés du plus mauvais au meilleur résultat, en fonction d'événements cliniques tels que le décès, la mise en place d'une assistance respiratoire mécanique, l'inscription pour une transplantation cardiaque urgente, l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, les mesures de la capacité fonctionnelle à l'aide des scores NYHA ou Ross en fonction de l'âge des enfants inclus, mais également sur les symptômes d'insuffisance cardiaque rapportés par le patient avec un PRO qui était le Patient Global Impression Scale (PGIS).

Au niveau de l'analyse statistique, ce critère de jugement principal était évalué par la probabilité de Mann-Whitney ou une probabilité de résultat favorable qui était sur la base d'un pourcentage de réussite dans les comparaisons par paire pour chaque patient entre les groupes sacubitril/valsartan et les groupes énalapril.

Si je résume, la supériorité d'ENTRESTO par rapport à l'énalapril sur ce global rank pouvait être affirmée si le test était statistiquement significatif et si la probabilité de Mann-Whitney était supérieure à 0,5. On s'aperçoit ici pour le critère de jugement principal que cette probabilité de Mann-Whitney était numériquement en faveur du groupe sacubitril-valsartan puisqu'elle était supérieure à 0,5. Néanmoins, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes, ce qui signifie que la supériorité n'a pas pu être démontrée.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, il n'y avait pas de méthode de gestion de la multiplicité des tests. Ils étaient donc exploratoires. On peut noter néanmoins que les résultats ont rapporté, pour les deux groupes de traitement à la semaine 52, une amélioration de la classe NYHA/Ross, une amélioration du PGIS, une amélioration du score de qualité de vie qui était le Pediatric Quality Of Life Inventory pour le score utilisé. On a noté également que ces résultats suggéraient une diminution du marqueur de l'insuffisance cardiaque, donc du NT-proBNP dans la population pédiatrique. La qualité de vie était donc exploratoire, comme je viens de vous le dire.

En ce qui concerne le profil de tolérance, il était acceptable et similaire à celui déjà connu chez l'adulte. Les événements indésirables les plus fréquents chez l'enfant étaient les troubles cardiovasculaires et les altérations de la fonction rénale, qui ont été plutôt considérés comme liés à la pathologie. Il est à noter qu'il n'y a eu qu'un seul cas d'angioedème dans cette étude, qui se trouvait dans le groupe énalapril.

Le deuxième type de données disponibles, je vous le disais, c'est une analyse d'extrapolation des résultats d'efficacité de l'adulte à l'enfant. En effet, dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique défini avec l'EMA, le laboratoire a proposé une stratégie d'extrapolation de ces données d'efficacité de l'association sacubitril-valsartan aux enfants à partir des données existantes chez l'adulte dans l'étude PARADIGM-HF dont je vous ai parlé tout à l'heure et sur la base des données de PK/PD de l'étude pédiatrique PANORAMA.

Cette stratégie d'extrapolation a été considérée comme valide par l'EMA, selon leurs guidances sur la base :

- d'une physiopathologie similaire entre l'insuffisance cardiaque pédiatrique due à un dysfonctionnement systémique du ventricule gauche et l'insuffisance cardiaque de l'adulte d'une cardiomyopathie dilatée, qui correspondait aux patients adultes inclus dans PARADIGM ;
- d'une exposition au médicament similaire à la dose cible qui a été considérée comme similaire dans les populations pédiatriques et adultes ;
- et d'une diminution importante et comparable du NT-proBNP selon l'EPAR pendant le traitement par sacubitril-valsartan dans les deux populations.

Si je résume, nous avons une étude pédiatrique de phase 3, PANORAMA-HF, qui n'a pas démontré de supériorité de l'association sacubitril-valsartan par rapport à l'énalapril chez l'enfant, mais des résultats considérés comme cliniquement pertinents par nos experts. La grande partie de l'efficacité d'ENTRESTO repose donc sur l'extrapolation des résultats d'efficacité de l'association sacubitril-valsartan de l'adulte à l'enfant qui a été validée par l'EMA.

On peut néanmoins regretter l'absence de données fiables chez l'enfant de moins de 1 an puisqu'il y avait un faible échantillon inclus dans l'étude et d'ailleurs, cette population était exclue de l'AMM. On peut regretter également l'exclusion dans l'étude des cardiomyopathies restrictives et hypertrophiques qui restent rares, mais qui sont largement concernées par l'insuffisance cardiaque en pédiatrie.

Le profil de sécurité observé chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à 18 ans est plutôt jugé acceptable et similaire à celui connu chez les patients adultes. Je vais maintenant laisser la parole à nos experts, que je remercie, à savoir le Pascal Amedro, PU-PH à l'unité médicochirurgicale des pathologies cardiaques congénitales du fœtus, de l'enfant et de l'adulte au CHU de Bordeaux, ensuite le Professeur Jean-Claude Daubert, notre rapporteur interne. Le Professeur Corinne Alberti, que je remercie également pour son expertise sur ce dossier, pourra intervenir sur les questions méthodologiques.

M. le Pr COCHAT, Président.- Désolé, j'avais oublié Corinne que je remercie parce que nous l'avons sollicitée en dernière minute en ayant discuté du dossier au Bureau lundi. Monsieur Amedro, c'est à vous.

M. le Pr AMEDRO.- Merci beaucoup de m'avoir proposé d'effectuer cette expertise. Très rapidement, puisque beaucoup de choses ont déjà été dites, l'insuffisance cardiaque pédiatrique est une des premières causes d'hospitalisation en cardiopédiatrie, avec un terrain qui est très particulier en pédiatrie qui concerne en particulier des décompensations sur des infections intercurrentes qui vont amener beaucoup d'hospitalisations, un retentissement important sur le développement de l'enfant, avec beaucoup de professionnels de santé, au-delà de la cardiopédiatrie, qui vont s'occuper de ces patients (des gastropédiatres, des neuropédiatres, etc), ce qui va avoir un impact négatif sur la structure familiale et sur la fratrie.

On peut considérer qu'environ deux tiers des cas vont survenir au cours de la première année de vie. Les causes sont très variées, comme on le voit dans l'étude PANORAMA. Il y avait une hétérogénéité d'étiologies avec des étiologies qui vont être assez différentes en fonction des âges de survenue. Si on résume, on va avoir les cardiopathies congénitales avant ou après réparation chirurgicale ou percutanée, qui représentent, selon les études, à peu près 6 % à 24 %. Ils ont été majoritairement exclus de l'étude PANORAMA. Ce sont pourtant de causes de l'insuffisance cardiaque pour lesquelles on met les patients par exemple sous IEC actuellement dans les pratiques.

Ce sont également des pathologies qui vont, en vieillissant, et même après une chirurgie cardiaque, présenter de l'insuffisance cardiaque, en particulier des malformations compliquées telles que les ventricules uniques et les ventricules droits systémiques qui ont également été exclus de PANORAMA, où on va avoir une insuffisance cardiaque qui va

apparaître après le temps et qui va concerner les adolescents puis les jeunes adultes. On peut aussi avoir des complications rythmiques, valvulaires et ischémiques.

La myocardite, qui n'a évidemment strictement rien à voir avec cette première catégorie, est la première cause de cardiomyopathie acquise chez l'enfant. Je n'en parle pas beaucoup parce que cela ressemble finalement au phénotype des jeunes adultes, avec une même prise en charge.

Les cardiomyopathies sont un groupe très hétérogène avec des étiologies variées (génétique, métabolique, idiopathique) qui vont être prises en charge dans des centres de référence de maladies rares pour la majorité, dans le cadre du réseau maladies rares de la filière cardiogène, et qui vont avoir un phénotype évolutif au cours de la vie (dilaté, restrictif, hypertrophique). La petite particularité de la pédiatrie, si on repart encore sur l'étude PANORAMA, c'est qu'on peut être un nourrisson et être catalogué hypertrophique et évoluer de manière dilatée avec le temps, en particulier dans les maladies métaboliques, ce qui fait qu'on a un phénotype très évolutif chez les nourrissons et les jeunes enfants.

La morbidité est importante dans le groupe des cardiomyopathies, avec beaucoup de décès à l'âge pédiatrique. On peut regretter l'existence de registres pour cette pathologie. On a des problématiques sur l'assistance et la transplantation, qui est techniquement et éthiquement compliquée dans cette population.

Sur la diapositive suivante, voilà les stratégies thérapeutiques. Si on fait un résumé, comme dans beaucoup d'essais pédiatriques, on manque énormément d'études PK/PD. Une des forces de PANORAMA est de nous avoir fourni ces données. On a des galéniques insuffisantes. J'insiste, mais c'est vraiment très péjoratif de prendre en charge des patients pour lesquels on doit faire des déconditionnements de gélules. Il y a de moins en moins de pharmacies qui acceptent. Les patients font des kilomètres pour venir dans des pharmacies hospitalières. J'aurais tendance à insister vraiment sur ces deux points-là, la PK/PD et la galénique insuffisante, qui sont vraiment un cauchemar dans le parcours des patients et dans le parcours des prescripteurs.

Il y a peu d'essais randomisés contrôlés dans le domaine de l'insuffisance. Il y a eu l'essai négatif sur le carvedilol, avec le même critère de jugement principal. Nous reparlerons des critères de jugement pédiatriques dans l'insuffisance cardiaque. Les stratégies thérapeutiques sont finalement adaptées de l'insuffisance cardiaque adulte, à tort ou à raison, en tout cas c'est comme cela que nous fonctionnons.

Quid de la France ? Que faisons-nous en France ? En France, actuellement, nous utilisons depuis 2018 le NOYADA. Au moment du début de PANORAMA, le NOYADA n'était pas encore disponible et certains d'entre nous utilisaient le CAPOTEN en ATU, mais la majorité des publications et la majorité des centres utilisaient l'énalapril.

Aujourd'hui en France, en tout cas, c'est le NOYADA qui est le plus prescrit, le FUROSÉMIDE avec la prescription nourrisson ou petit enfant à 10 milligrammes par millilitre, l'ALDACTONE en gélule déconditionnée. La DIGOXINE, dont on pensait qu'elle allait être définitivement abandonnée, est encore prescrite, j'en parlerai tout à l'heure. Le carvedilol est celui qui est le plus prescrit malgré le RCT négatif. Il y a la warfarine lorsque c'est indiqué, en ATU et en gélule

déconditionnée de COUMADINE, et il y a peu de place à la resynchronisation cardiaque chez les jeunes enfants en particulier. Je fais vraiment un résumé de ce qui est à peu près le dénominateur commun de ce qui est fait en pédiatrie.

L'existence de comparateurs cliniquement pertinents est une question que vous m'avez posée. Pour moi, il n'y a absolument pas de débat. Si on est dans le standard of care et si on regarde ce qu'on fait, on ne met absolument pas des sartans en pédiatrie, en particulier chez les plus petits. Cela n'aurait absolument pas été cliniquement pertinent. Même si c'est scientifiquement très intéressant, et cela m'aurait beaucoup intéressé, nous n'aurions pas pu inclure de patients avec ce design-là, probablement, puisque le standard of care reste les IEC, et encore une fois, les IEC sans données de PK/PD et sans essai randomisé contrôlé.

Le besoin médical est insuffisamment couvert avec un déficit sur les traitements actuels et en posologie issue de PK/PD, de galénique pédiatrique et de mesures d'efficacité par les études cliniques fiables, vous l'avez compris.

Les points critiques sur les données disponibles sont les suivants. Est-ce que dans cet essai clinique on a une représentativité de la population étudiée ? Je dirais globalement que oui, quand même, mais ont été exclus des patients de cet essai clinique, à savoir :

- la période périopératoire, avant la chirurgie cardiaque ou après la chirurgie cardiaque, alors que dans le standard of care, on met des IEC chez ces patients ;
- une pathologie très complexe, très rare, qu'on s'appelle le VD systémique.

Il y en a très peu en pédiatrie puisque les progrès de la chirurgie font qu'on a très peu de ces formes anatomiques. Cela concerne davantage les adultes, mais ils ont été exclus.

Une exclusion qui nous a fortement gênés, parce que ce n'est pas une population en décroissance mais au contraire qui grandit, ce sont les cardiopathies univentriculaires qui ont été exclues. Les patients en attente de greffe ont été exclus, ainsi que les patients avec des comorbidités importantes alors que dans l'insuffisance cardiaque du nourrisson, on a des comorbidités classiques. On peut comprendre que dans un essai contrôlé randomisé on exclue certains patients, mais en tout cas, c'est un « oui » avec un petit bémol.

Concernant le choix du comparateur, l'énalapril, comme je vous l'ai dit, en tout cas selon moi et hormis le cadre franco-français du captopril, est le plus publié dans des petites cohortes. C'est en deux prises, ce qui était plus facile pour le design de cette étude puisque l'ENTRESTO est également en deux prises. Très honnêtement, lorsque j'ai vu les résultats, j'étais tout aussi content de voir les résultats d'ENTRESTO que de voir les résultats des IEC puisque je n'en avais jamais eus. Je n'ai jamais eu d'étude et nous n'avons jamais eu d'étude sur des PK/PD, des événements indésirables, des tolérances tensionnelles sur une belle cohorte bien surveillée de patients sous IEC.

Concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires, je ne suis pas méthodologiste, mais de mon point de vue d'expert je dirais que les critères qui ont été mis dans ce global rank — après on pourra critiquer le global rank — sont, en tout cas pour un clinicien, pertinents cliniquement.

Je vous les rappelle. Ce sont cinq niveaux décroissants de sévérité, avec 1 le plus sévère et 5 le moins sévère, pour :

- les événements objectifs de décès, d'inscription sur liste de transplantation cardiaque urgente ou d'assistance mécanique ;
- les événements d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ;
- les mesures d'évaluation fonctionnelle, donc la classification Ross ou NYHA selon les âges, et puis les Patient Reported Outcomes comme on l'a dit précédemment.

Je ne parlerai pas beaucoup des critères de jugement secondaires. Ils sont classiques, pertinents et globalement mesurés dans la vraie vie.

Ce que l'on peut critiquer éventuellement sur ce global rank, mais je n'insisterai pas sur la méthodologie de classement, c'est qu'à partir du moment où on a vu que cet essai clinique avait éliminé certaines pathologies graves, on pouvait se douter qu'il y aurait peu de patients dans les strates des patients les plus sévères, ce qui a été confirmé dans les résultats.

Concernant la quantité d'effet observée, cela a déjà été dit, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal qui est le global rank, avec l'estimation de probabilité de Mann-Whitney qui a déjà été évoquée. Par contre, il y a un résultat qui selon moi est cliniquement pertinent sur la proportion de patients qui étaient dans la catégorie 1, à savoir le décès, l'inscription sur liste, la nécessité de recourir à une assistance, etc., qui était numériquement plus faible dans le groupe sacubitril-valsartan 10 % que dans le groupe énalapril près de 16 %. La question qu'on peut donc se poser en tant que clinicien est la suivante. Dans la vraie vie, si on donne cette molécule à des patients plus graves, y aura-t-il une supériorité ou pas à l'énalapril ?

C'est la question que nous pouvons vraiment nous poser. Nous pouvons évidemment regretter qu'il y ait eu peu de patients dans ces catégories, mais c'est le cas de tous les essais cliniques pédiatriques. Non seulement les promoteurs suppriment les malades les plus graves très fréquemment dans leurs critères d'exclusion, et ensuite, les investigateurs dont je fais partie peuvent rechigner à inclure les patients les plus graves ou les plus petits. Je pense que, de mémoire, en France, nous avons inclus 17 patients, et je crois que j'ai été le seul à inclure un enfant de quelques mois alors que je vous rappelle qu'il y a 9 enfants de moins de 1 an dans le monde qui ont été inclus. C'est compliqué d'inclure ces patients et d'avoir l'accord des parents.

Les résultats sont similaires dans tous les groupes d'âge. Il est à noter qu'il y a une grande proportion de patients, dans les deux groupes de patients, qui n'ont eu aucun événement de catégorie 1 ou 2, qui ont été comptés dans les catégories 3, 4 et 5, c'est ce que je disais préalablement, donc aucune conclusion ne peut être portée chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an. Je le regrette profondément puisqu'on va avoir des patients qui auront besoin de ce traitement avec une morbidité et une mortalité qui nous semblent importantes dans ce groupe d'âge, et des patients qu'on amène de plus en plus sur l'assistance et la greffe, ce qu'on ne faisait pas il y a quelques années. Il y a une modification des pratiques. Je vous rappelle que dans ce groupe 3 des plus petits, il n'y avait que 9 patients dont un Français.

Sur les critères de jugement secondaires, il n'y a aucune différence significative, sauf sur le taux d'événements totaux de catégorie 1 et 2, mais il y a une amélioration partout dans les deux groupes, ce qui en tant que clinicien est plutôt rassurant. Je vous avoue même avoir été surpris du degré d'amélioration dans les deux groupes, que ce soit les IEC ou l'ENTRESTO, sur l'effet global du traitement de l'insuffisance cardiaque, ce qui est plutôt positif.

Le profil de tolérance du sacubitril-valsartan pédiatrique est comparable au profil de tolérance de l'énalapril et cohérent avec le profil de tolérance bien établi chez les adultes. Il n'y a aucun nouveau signal de sécurité observé suite à l'étude PANORAMA-HF sur ce traitement.

En conclusion sur l'apport thérapeutique du médicament, premièrement, l'impact n'a pas été montré sur la morbidité en comparaison aux IEC, mais il y a une efficacité sur l'insuffisance cardiaque pour les différents critères de jugement utilisés, qu'ils soient cliniques, biologiques, fonctionnels ou de qualité de vie. Il y a un impact potentiel sur l'organisation des soins en termes de modification de la prise en charge. J'insiste à nouveau sur la mise à disposition d'une galénique pédiatrique qui évite des gélules déconditionnées et qui est vraiment fondamentale pour nous. Enfin, ce qui est fondamental également, c'est que ce sont enfin des posologies fiables issues d'études PK/PD et pas des posologies remises de génération en génération, de cardiopédiatre à cardiopédiatre, sans avoir d'analyse fiable.

Il y a en général une introduction de ces traitements en milieu hospitalier, comme dans les IEC. Ce n'est pas précisé dans l'AMM. En lisant le rapport, je me suis posé la question. Devons-nous mentionner le fait que ce traitement, dans la vraie vie, est introduit en milieu hospitalier ? En réfléchissant et en regardant l'AMM, de manière indirecte, en voyant la surveillance tensionnelle, on s'aperçoit que ce n'est pas obligatoirement nécessaire de le préciser puisqu'en lisant l'AMM, de toute façon, avec cette surveillance tensionnelle, cela implique au moins un hôpital de jour chez un enfant.

Concernant l'application de population non incluse dans PANORAMA-HF, j'en ai parlé tout à l'heure, avec quatre grands groupes de patients non inclus : la période périopératoire, le ventricule unique, la VD systémique, l'attente de greffe et les patients avec comorbidités.

Un point très positif de cet essai clinique est l'impact sur la qualité de vie avec +5 points de PedsQL, c'est au-dessus de la différence cliniquement pertinente sur la structure du PedsQL tel que construit par James Varni. C'est un outil qu'on utilise vraiment beaucoup en France. J'ai en particulier fait la validation de cette échelle de qualité de vie pour les Français. 5 points, ce n'est pas anodin pour une population pédiatrique, donc c'est plutôt positif.

Concernant la place du médicament évaluée dans la stratégie thérapeutique, j'ai mis « idem adulte ». Concernant la population cible, j'ai eu beaucoup de mal parce qu'il n'y a pas de registre, je n'ai pas accès à des données de la sécurité sociale. J'ai fait un calcul que je vous ai détaillé dans le rapport, qui est très approximatif, qui repose sur le nombre de patients qu'on a inclus sur les trois centres qui étaient Paris, Bordeaux et Montpellier.

En faisant un calcul extrapolé sur le nombre de centres de compétence et de centres de référence de notre filière de cardiopédiatrie et en imaginant de manière approximative les malades non inclus dans PANORAMA et qui pourraient être suivis, j'arrive à peu près à ce

calcul qui, encore une fois, reste assez approximatif. Je n'ai pas de recommandation particulière à apporter. Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Jean-Claude Daubert ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Le chef de projet a souligné que dans le dossier déposé par le laboratoire, il y avait deux parties, les preuves chez l'enfant, qu'a présentées Pascal Amedro et je suis tout à fait d'accord avec ce qu'il a dit, et les preuves chez l'adulte et leur transposabilité à l'enfant, sur lesquelles je vous propose d'insister un peu plus.

Il faut peut-être tout d'abord rappeler ce qu'est ENTRESTO. C'est une association fixe de deux produits qui, considérés individuellement, n'avaient pas démontré une très grande efficacité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Il s'agit d'une part d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone, en l'occurrence un sartan et non un IEC, le valsartan, qui avait été testé contre placebo dans un grand essai, l'essai Val-HeFT, et n'avait pu valider son objectif primaire de réduction de la mortalité toutes causes.

En fait, les produits testés dans cet essai venaient en sus d'un traitement optimisé, avec un IEC chez la quasi-totalité des patients, ce qui fait qu'en pratique cela revenait à comparer une association valsartan-IEC versus un IEC seul. L'association a finalement surtout montré des problèmes de tolérance qui ont abouti à ne pas la recommander dans les guidelines sur l'insuffisance cardiaque. Aujourd'hui, en fait, les sartans ne sont recommandés qu'en seconde intention, en cas d'intolérance aux IEC.

Le deuxième produit est le sacubitril, qui est un inhibiteur de la néprilysine, une endopeptidase neutre. Son inhibition a des effets vasodilatateurs puissants, ainsi que de réduction de la rétention hydrosodée. Le sacubitril n'a jamais été testé seul dans un essai clinique d'envergure, mais un produit similaire, omapatrilat, a été évalué dans un grand essai comparatif versus l'IEC de référence dans l'insuffisance cardiaque, l'énalapril, toujours l'énalapril. L'étude OVERTURE avait démontré la non-infériorité d'omapatrilat, mais pas sa supériorité sur énalapril, ce qui fait qu'au vu de ces résultats assez décevants, il n'y avait pas eu de développement clinique des inhibiteurs de l'endopeptidase neutre en solo.

On voit réapparaître ces inhibiteurs aujourd'hui en association à un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. Il est vrai que leurs effets sont complémentaires et synergiques dans l'insuffisance cardiaque. Elle permet d'espérer une efficacité clinique accrue. Compte tenu des recommandations auxquelles j'ai fait allusion tout à l'heure, nous aurions pu nous attendre au développement prioritaire d'associations IEC-inhibiteurs de l'endopeptidase, mais les premières études cliniques ont montré un risque élevé d'angioedème avec cette association, ce qui n'était pas le cas avec un sartan, ce qui fait que le produit finalement développé par le laboratoire, ENTRESTO, est une association d'un sartan et de sacubitril.

Les preuves cliniques chez l'adulte reposent principalement sur l'étude PARADIGM-HF, une étude de phase 3 en double aveugle, qui a comparé ENTRESTO avec le comparateur le plus pertinent parmi les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'énalapril.

J'attire votre attention sur le fait que PARADIGM est le seul essai de phase 3 dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite où le produit a été testé contre un comparateur actif, énalapril. Toutes les autres études qui avaient précédé ou suivi PARADIGM étaient des comparaisons contre placebo.

Les patients devaient être en insuffisance cardiaque stabilisée en classe NYHA II à IV sous traitement médical optimisé. La fraction d'éjection devait être inférieure ou égale à 35 %. Plus de 8 000 patients ont été inclus, dont 60 % avec cardiopathie ischémique, ce qui est habituel dans l'insuffisance cardiaque de l'adulte.

Le critère primaire de jugement était un composite de mortalité cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, donc un peu différent de ce que l'on voit habituellement. Les critères secondaires hiérarchisés étaient la mortalité toute cause et le score KCCQ, que nous avons vu à plusieurs reprises dans des essais récents sur l'insuffisance cardiaque ou les cardiomyopathies.

Voici les principaux résultats après un suivi médian de 27 mois. La supériorité d'ENTRESTO a été démontrée avec une réduction de risque absolu conséquente de près de 5 % pour le composite. Une différence similaire a été observée pour chacune des composantes, mortalité cardiovasculaire et hospitalisation. Enfin, une réduction significative a été démontrée pour la mortalité toute cause, ce qui n'a jamais été observé pour les médicaments qui ont suivi, dont les gliflozines. Je pense que ces résultats sont assez remarquables si on considère qu'ENTRESTO était comparé à un produit actif et non, comme les autres médicaments, à un placebo.

En termes de tolérance, l'événement le plus notable était l'hypotension symptomatique, avec un surrisque de 35 % comparé à l'énalapril. Ce risque est à l'origine de recommandations précises dans les RCP sur les conditions d'initiation et de titration du traitement, en particulier lorsque l'on fait un switch IEC/ENTRESTO. Sinon, le risque d'angioedème, qui est un point de vigilance avec ce produit, n'apparaît pas significativement plus élevé.

Quelle est la place d'ENTRESTO aujourd'hui dans les recommandations internationales ? Je ne peux citer que les recommandations de l'adulte car malheureusement, il n'existe aucune recommandation chez l'enfant. Cette place concerne uniquement les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite car des essais complémentaires dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou l'insuffisance cardiaque post-infarctus ont échoué à démontrer un bénéfice significatif.

Voici le résumé des recommandations ESC 2021. Une quadrithérapie est recommandée chez tous les patients associant un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone, un bêtabloqueur, un ARM et une gliflozine. Au sein des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, qui demeure le cycle dans la quadrithérapie, l'ARNi ENTRESTO arrive maintenant au même niveau que les IEC, ce qui semble finalement assez logique pour un médicament qui avait démontré sa supériorité par rapport à l'IEC de référence, l'énalapril.

Je passe rapidement sur les évaluations de la commission de transparence puisque le chef de projet les a rappelées, avec la dernière en 2017 sur ENTRESTO chez l'adulte, avec donc un SMR important et une ASMR IV.

Le problème qui nous préoccupe aujourd'hui est de savoir si ces données chez l'adulte sont transposables à l'enfant. L'analyse de transposabilité prend une importance particulière pour ce produit dans la mesure où les résultats de l'étude PANORAMA HF chez l'enfant sont difficilement interprétables, ce qui est bien regrettable puisque les promoteurs avaient fait l'effort de conduire une étude de phase 3 comparative, ce qui est tout à fait exceptionnel chez l'enfant dans cette indication.

Je ne sais pas ce qu'en pensera Corinne Alberti, mais personnellement, j'attribue cet échec relatif au choix d'un critère primaire ultra composite voulant évaluer tous les domaines de la maladie (symptômes, qualité de vie par autoévaluation, événements cliniques majeurs, décès), avec de plus un plan d'analyse remarquablement complexe.

Je dirais que j'ai l'expérience personnelle de ces critères multicomposites chez l'adulte qui ambitionnent de classer les patients en trois catégories : améliorés, stables et aggravés. Ils sont a priori très séduisants, mais s'avèrent totalement impossibles à gérer en pratique.

Le laboratoire propose une analyse de transposabilité qui a été validée par l'EMA. Elle est basée sur l'étude des similitudes entre patients adultes issus de PARADIGM-HF, utilisés comme population de référence avec efficacité établie, et les patients enfants de PANORAMA.

Quatre points sont analysés :

- la similitude de physiopathologie, qui a été vérifiée pour l'adulte dans un sous-groupe de PARADIGM, celui des patients avec cardiomyopathie dilatée ;
- la similitude de pharmacocinétique dont Pascal Amedro a déjà parlé ;
- la similitude de réponse sur un critère intermédiaire qui était aussi un critère secondaire dans les deux études, à savoir la variation de NT-proBNP, et on sait que ce biomarqueur est un puissant prédicteur du risque d'événement clinique majeur dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ;
- enfin, une corrélation de même niveau entre la baisse du NT-proBNP et l'incidence d'événements cliniques majeurs sous ENTRESTO, une similitude qui est démontrée toutefois dans les limites d'un suivi court, puisqu'il se limitait à 1 mois.

En résumé, je conclurai que, dans les limites des populations et paramètres d'analyse sélectionnés, les données adultes issues de PARADIGM-HF sont transposables à la population pédiatrique. Je donnerai mon point de vue au terme de la discussion lorsque sera venu le moment de voter.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup, Jean-Claude. Corinne ?

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT. - Nous sommes dans un contexte où il y a un besoin médical insuffisant couvert et avec un plan d'investigation pédiatrique pour lequel la firme a fait un effort, et qui a été approuvé par l'EMA. Si on se concentre sur l'essai randomisé, il y a des points positifs, mais il y a quand même des éléments de discussion. Sur la molécule de comparaison, j'imagine que la discussion est réduite. La population pédiatrique, vous en avez parlé, a été stratifiée en six classes sur des groupes d'âge et sur la gravité de l'insuffisance

cardiaque, et l'analyse statistique a respecté cette stratification. On est en double aveugle, patients/familles et médecins.

Le critère de jugement est compliqué, mais il a semble-t-il été validé par la communauté internationale de cardiologie et a déjà été utilisé dans d'autres essais cliniques. Deux questions me sont venues. Premièrement, il est précisé que les catégories I et II, qui sont les aggravations notables, ont été adjudiquées par un comité indépendant, mais pourquoi par les autres catégories ? Si vous avez le critère sous les yeux, je ne vais pas vous le décrire parce qu'il est assez compliqué. Je me suis posé la question de savoir s'il y avait vraiment une différence notable entre la catégorie II-D et la catégorie III-E.

Le II était dans le côté adjudiqué et le III-E non, puisque le II-D est une aggravation de l'insuffisance cardiaque qui nécessite une intensification de traitement mais sans hospitalisation, alors que le III-E est une aggravation du score NYHA/Ross ou du score PGIS. Je ne savais pas si c'était très sensible entre ces deux catégories.

L'hypothèse de l'essai était une hypothèse de supériorité et le calcul du nombre de sujets nécessaires a été basé sur l'extrapolation à partir de l'étude carvédilol qui a été faite. Ce qui est notable ici, c'est que l'hypothèse d'amélioration dans le bras énalapril, donc le bras comparateur, a été statuée à 51 %, qui était le bras placebo de l'étude carvédilol, et dans le bras évalué, on a pris une efficacité qui était comparable à celle du carvédilol, c'est-à-dire 64 %.

C'est là-dessus qu'a reposé le calcul du nombre de sujets nécessaires, avec initialement une puissance nominale à 70 %, mais qui semble-t-il a bénéficié d'études de simulation puisque comme c'est un critère de jugement ordonné, ils ont justifié que cette puissance pouvait être de plus de 70 % et pouvait donc atteindre 80 % en justifiant la taille de l'essai à 360 patients.

L'analyse statistique a reposé sur une analyse sur les rangs, donc sur les probabilités de Mann & Whitney et les odds ratios en travaillant sur les six sous-groupes. Il y a seulement 2 patients qui ont été exclus dans le bras énalapril parce qu'ils n'ont pas reçu le traitement. Sur les 380 patients randomisés, 377 ont été analysés, avec une efficacité qui n'a pas été démontrée puisqu'on a un odds ratio à 0,91 avec un intervalle de confiance qui va de 0,72 à 1,14, ce qui est quand même assez ample. Si on prend la probabilité de succès dans le bras de l'ENTRESTO, il est dit que cette efficacité est à 0,52, mais là aussi, l'intervalle de confiance, si je simplifie à deux chiffres après la virgule, va de 0,47 à 0,58.

À partir de cet essai, on ne peut pas conclure à la supériorité d'efficacité de l'ENTRESTO par rapport à l'énalapril. Il est vrai qu'on ne peut écarter un défaut de puissance et peut-être qu'effectivement, le critère de jugement n'était pas suffisamment adapté ou pas suffisamment sensible, mais le fait est que les résultats sont ceux-là. On ne peut pas non plus conclure à la non-infériorité, puisqu'il n'y avait pas d'hypothèse en ce sens. Cela a été discuté dans le rapport, c'est pour cela que j'en parle, ce d'autant plus que pour le calcul du nombre de sujets nécessaires pour l'énalapril, on a assimilé son efficacité à celle du placebo de l'essai carvédilol, donc il est un peu compliqué en plus de refaire une analyse en termes de non-infériorité.

En conclusion, si on se base uniquement sur cet essai, on ne peut pas conclure à l'efficacité supérieure d'ENTRESTO par rapport à l'énalapril.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. J'avais une question rapide pour Monsieur Amedro. Actuellement, dans un monde parfait, si vous aviez de l'énalapril en présentation pédiatrique, aurait-il le dessus sur le NOYADA ou est-ce que le NOYADA est, en tant que captopril, utilisé préférentiellement par rapport à la molécule énalapril ? C'est un peu indépendant du sujet, mais c'est important par rapport à l'analyse du comparateur.

M. le Pr AMEDRO.- C'est très important. Il y a les habitudes des praticiens et leur formation qui font qu'ils ont tendance à garder les mêmes molécules, et les comportements des prescripteurs. Ensuite, la deuxième chose, c'est que le captopril est en trois prises chez les nourrissons et l'énalapril en deux prises. Pour la pression thérapeutique, très souvent, on préfère des traitements en une ou deux prises plutôt qu'en trois prises.

Après, on peut aussi considérer que la demi-vie étant plus courte pour le captopril par rapport à l'énalapril, pour un patient un peu précaire et pour une première introduction, il est possible que certains cardiopédiatres préfèrent le captopril dans une première introduction chez un patient un peu précaire. Ce n'est pas une réponse tranchée que je vous fais. Si on avait de l'énalapril avec des gélules déconditionnées pour des doses pédiatriques, je pense que ce serait très intéressant.

Je vais vous dire quelque chose qui sort du sujet, mais qui est dans le même raisonnement. En gros, vous avez évalué un essai randomisé contrôle du XARELTO versus AVK avec un essai qui est négatif. On peut regretter aujourd'hui de ne pas avoir de COUMADINE hors ATU, de la warfarine pour du nourrisson. Il est dommage de ne pas considérer qu'on a des données sur le traitement comparateur et que cela pourrait nous permettre d'avoir une galénique suffisante.

M. le Pr COCHAT, Président.- En tant que pédiatre, je ne peux que vous rejoindre.

M. le Pr AMEDRO.- Ça serait bien d'avoir de l'énalapril en formulation pédiatrique, complètement. Après, dans les pratiques, je trouve que c'est bien d'avoir deux IEC qui ont une AMM. Je trouve que ce serait très bien.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une autre petite question. Chez les tout petits, les moins de 1 an, — je vous repose la même question, mais vous y avez un peu répondu — pensez-vous que plusieurs prescripteurs pourraient préférer captopril plutôt qu'énalapril ?

M. le Pr AMEDRO.- Oui. Ce sont les pratiques en France. Aux États-Unis, ils ont tendance à prescrire l'énalapril beaucoup plus facilement.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est toujours pareil, par rapport à l'analyse du comparateur, parce que dans le groupe, non seulement il y a très peu de patients, mais en plus le comparateur n'est peut-être pas le bon.

M. le Pr AMEDRO.- Je pense que c'est l'une des raisons qui expliquaient que certains cardiopédiatres étaient réticents. En tout cas, dans mon propre centre, j'ai des collègues qui disaient « je n'ai jamais mis d'énalapril chez un nourrisson, donc je suis en difficulté de

proposer cet essai clinique à mes patients tout petits ». La vérité, c'est que chez les tout petits en France, on prescrit du captopril.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voudrais remercier les deux experts pour leurs remarquables rapports. En fait, tout tourne autour de cette signification ou non de cet essai pédiatrique PANORAMA-HF par rapport à PARADIGM. Ce qui me frappe, c'est le mot qui a été donné par Corinne Alberti, à savoir le manque potentiel de puissance. Il a fallu finalement 112 centres dans 31 pays pour recruter 375 patients dans PANORAMA-HF. C'est-à-dire qu'on a vraiment essayé de maximaliser les inclusions.

Il a fallu 8 800 adultes et des poussières pour montrer une différence. Est-ce que cette différence de nombre de patients inclus n'explique pas un résultat positif dans le cas adulte et un résultat négatif sur le plan statistique pour les enfants ? En quelque sorte, quand on voit qu'il faut vingt fois plus de sujets pour montrer une différence, on est dans l'incapacité à montrer une différence, si elle existait, dans le cadre de l'insuffisance cardiaque de l'enfant, puisque nous n'avons malheureusement pas suffisamment de patients à inclure. Que pensez-vous de cette assertion ?

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- J'ai une remarque par rapport à cela. La différence qui a été démontrée dans les essais adultes est petite, sauf que rapportée au nombre de malades, elle est importante. Je m'explique. Il a fallu 8 000 patients pour démontrer, dans mon souvenir de ce que j'ai pu lire, 3 % de différence d'efficacité entre les deux bras. C'est vrai que rapporté au nombre de patients, il y a un nombre important de patients qui peuvent en bénéficier. Je suis d'accord, en pédiatrie on n'atteindra jamais ce nombre de sujets. En fait, il y a une discussion entre la pertinence clinique et la pertinence statistique.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- En d'autres termes, on pourrait imaginer qu'il y ait une différence relativement petite que l'on ne peut pas mettre en évidence compte tenu du nombre de sujets qui ont été inclus dans l'un ou l'autre des essais ?

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- Oui.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Compte tenu du nombre de sujets et du critère utilisé dans l'étude. Je le répète, c'est un critère composite qui a été imaginé par Monsieur Milton Packer, qui est un cardiologue texan, qui était très utilisé à la fin des années 1990 et au début des années 2000 dans des essais cliniques chez l'adulte.

Je les ai personnellement utilisés dans deux grands essais internationaux sur la resynchronisation cardiaque et ces essais sont demeurés négatifs car il est extrêmement difficile, sur ces scores multiparamétriques, de distinguer des populations stabilisées et améliorées. C'est extrêmement difficile. Tout ce que l'on peut éventuellement identifier, ce sont les populations aggravées et dégradées, et essayer d'établir une différence là-dessus, mais c'est quand même extrêmement ténu.

Chez l'adulte, c'est un critère qui n'est plus utilisé aujourd'hui même s'il est très séduisant au départ parce qu'il brasse tous les aspects de la maladie, les symptômes, la qualité de vie, les

hospitalisations, les décès. C'est un critère très séduisant, mais dans la pratique, il est extrêmement difficile à gérer.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous prenons une dernière question. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Corinne, j'ai bien compris par rapport au critère de jugement. Ma question est purement méthodologique. Augmente-t-on la chance que le médicament étudié sorte si on multiplie les critères de jugement au sein d'un critère composite ?

On voit bien chez l'adulte que si tu mets un critère, c'est compliqué, il en faut beaucoup. On en a mis deux et il en faut encore beaucoup chez l'adulte. Pour diminuer le nombre on se dit qu'on va démultiplier les critères pour faire un critère composite.

Est-ce que cet aspect favorise le médicament, parce qu'on se dit qu'il y a toujours un des critères qui va finir par driver le groupe et va lui permettre de faire sortir le médicament ? Même si tous les critères qui sont à l'intérieur sont compliqués comme l'a dit Jean-Claude, le Professeur Amedro dit qu'ils sont tout à fait pertinents, donc ils étaient intéressants à être utilisés. Est-ce que finalement, cela aurait dû permettre de faire sortir le médicament avec un nombre de sujets moins important ?

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- C'est toute la discussion autour des outcomes composites, mais là, ce n'est pas vraiment un outcome composite qui a été utilisé. C'est plutôt un score qui a été gradé en mesurant divers événements, donc cela a gradé le classement initial dans une catégorie, puis le passage dans une autre catégorie.

Ce n'est pas tout à fait la même chose que dans l'essai adultes où on a mélangé l'ensemble des critères et dès qu'il y en avait un qui était modifié, cela influait sur l'ensemble. Après, on regarde à l'intérieur chacun des critères séparément. La différence, c'est que le critère était plus compliqué et nécessitait des changements au sein même des catégories.

Sinon, effectivement, un critère composite fait de plusieurs critères augmente la chance de démontrer quelque chose avec la discussion de savoir si on peut mettre l'ensemble des critères au même niveau. En cardiologie, on fait souvent des critères de ce type-là où il y a un des critères qui est la mortalité. Peut-on mettre la mortalité au même niveau qu'une aggravation de la classe NYHA ? C'est la discussion pour accepter la validité de ces critères composites.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup à tous les trois. Merci, Monsieur Amedro, pour votre présentation de qualité et vos réponses à nos questions.

(M. le Pr Pascal Amedro quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé pour les questions qui étaient en suspens. Nous pouvons reprendre quelques points de la discussion en commençant par Sylvie, mais rapidement.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a une chose qui m'a gênée, c'est qu'ils ont utilisé un critère qui n'est pas composite, qui est ordinal, à partir de ce scoring. Je me suis posé

plusieurs questions. D'abord, quelle est la robustesse du classement ? Quelle est la reproductibilité de classer les enfants ? Deuxièmement, comment sont traitées les données manquantes ?

C'est un critère évalué à 52 semaines, si j'ai bien compris. Il y a de la censure qui n'est pas prise en compte par rapport à l'analyse habituelle, s'ils avaient par exemple choisi un critère composite. En plus, ils ont utilisé un modèle logistique à odds proportionnels pour calculer les odds et dans la référence qu'ils ont donnée dans le protocole, la référence statistique critique ce choix de modèle en disant qu'il n'est pas robuste, donc je trouvais un peu ennuyeux d'utiliser une référence sans utiliser ses critiques. C'est tout.

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi. C'est d'ailleurs pour cela que je questionnais la pertinence entre le IID et la IIIE. Il est dommage qu'ils n'aient fait le comité d'adjudication que sur les deux premières catégories.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qu'ils ont fait, ce n'est jamais qu'un test de rang. Il est juste un peu compliqué parce qu'il est stratifié sur les groupes d'âge, mais le rendu des résultats est très confusionnant. Ils auraient pu donner juste un degré de signification. Ils ont rendu les choses compliquées sur quelque chose qui n'était pas si compliqué, si ce n'est que ce qui est compliqué, c'est la nature même du critère de jugement. C'est fondamental sur un plan clinique.

C'est à vous de voir s'il est pertinent d'ordonner ces groupes, ces classes. Est-ce que ces cinq niveaux de sévérité ont un sens ? Est-ce que passer de l'un à l'autre a un sens ? Est-ce facile de coter les enfants ? Pour moi, c'est là que la question se pose.

Après, sur le plan statistique, je trouve que c'est beaucoup de fumée pour pas grand-chose, pour un test de rang.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a donc pas de grande différence entre enfants et adultes sur ce plan-là. Patrick ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais simplement dire qu'il était difficile de comparer les études chez l'adulte et chez l'enfant dans la mesure où le critère de jugement principal n'était pas le même. Deuxièmement, l'expert nous a indiqué que parmi les critères de jugement secondaires, quand il analysait le premier critère de jugement principal, il y avait un effet tout à fait en faveur du médicament que l'on évalue, il me semble.

M. le Dr DAUBERT, membre de la CT.- Quantitatif.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- En termes de mortalité ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, c'était en faveur d'ENTRESTO.

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- Oui, mais c'est non statistiquement significatif. C'est toujours pareil. Cela repose sur l'estimation ponctuelle et pas sur les intervalles de confiance.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Compte tenu du temps, je ne vais surtout pas discuter des critères. Je me posais la question, pour le vote, de savoir si on ne pouvait pas prendre en compte, en ce qui concerne par exemple un éventuel intérêt de santé publique, la qualité de vie qui augmente au-dessus du seuil pertinent dans le groupe ENTRESTO, et d'autre part l'amélioration du circuit hospitalier par la disponibilité d'une galénique adaptée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis tout à fait d'accord avec toi. Je pense que les données que nous avons rendent difficile la comparaison entre enfants et adultes, mais pour autant on peut peut-être proposer quand même un alignement. J'anticipe sur ce que je vais vous dire après.

Mon deuxième point concerne justement cet avantage galénique qui est tout à fait considérable. Même si nous avons une équivalence avec l'énalapril, le fait de disposer de cette galénique, comme l'a bien dit l'expert, c'est quand même un élément absolument majeur. Jean-Claude, je te repasse la parole.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Juste pour essayer de synthétiser un peu ce qui s'est dit, je crois qu'il faut avoir en tête que le médicament concerné est un médicament majeur de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

En cardiologie, on considère que c'est l'avancée la plus importante et la mieux validée de ces vingt dernières années, donc ce n'est pas n'importe quel produit. On sait que le besoin médical n'est que très partiellement couvert chez l'enfant, avec un besoin important de produits nouveaux.

On voit que le laboratoire a fait l'effort de deux études multicentriques dans une population pédiatrique, l'une ouverte et de pharmacocinétique et l'autre, très critiquable, clinique, l'étude PANORAMA-HF, mais qui est quand même l'étude de phase 3 la plus importante qui n'ait jamais été réalisée chez l'enfant.

Le laboratoire propose une analyse de transposabilité qui est conforme aux recommandations de l'EMA, avec des conclusions qui sont acceptables, et enfin, comme tu le disais tout de suite, il met à disposition une forme pédiatrique, ce qui est aussi très important à considérer.

Ma proposition serait de donner un SMR important, puisque c'est une molécule majeure. Quant à l'ASMR, le laboratoire demande une ASMR de niveau IV. Elle peut se justifier dans le cadre de la transposabilité adulte/enfant. En cela, ce serait tout à fait conforme aux décisions habituelles de la CT pour des extensions d'indication vers l'enfant qui, le plus souvent, ne se fondent que sur des données de pharmacocinétique et pas plus.

Cependant, l'absence de données cliniques robustes pourrait faire discuter une ASMR V. Personnellement, je serais favorable à un alignement sur l'adulte, c'est-à-dire une ASMR IV, pour les raisons que j'évoquais à l'instant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis entièrement de ton avis, Jean-Claude. Je disais en Bureau, pour aller dans ton sens, que l'industriel s'était tiré une balle dans le pied parce que finalement, il a voulu bien faire avec un essai qui est absolument exceptionnel en pédiatrie, mais qui malheureusement n'est pas démonstratif sur des critères qui ne sont peut-être pas

les bons. Il s'est doublement tiré une balle dans le pied. Je suis de cet avis, je considère que c'est un médicament qui est majeur en tout cas chez l'adulte où cela a pu être démontré.

On pourrait espérer et attendre que ce soit la même chose chez l'enfant si on avait des critères d'évaluation plus adaptés et peut-être mieux découpés. Je te rejoins tout à fait sur la proposition d'un SMR important, d'une ASMR IV et d'un ISP, comme c'est demandé. Je propose que nous passions au vote.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Nous votons donc sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Nous avons 20 voix pour une ISP, 1 voix contre. Nous avons 19 voix pour un SMR important, 2 voix pour un SMR modéré. Nous avons 15 voix pour une ASMR IV et 6 voix pour une ASMR de niveau V. C'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Veux-tu l'adopter sur table ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est bon, nous pouvons l'adopter sur table.

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