



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 février 2026

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.

Audition - Réévaluation ASMR - ENTRESTO (CT-20811)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Si le laboratoire est là, avec un peu d'avance, on va passer à l'audition d'ENTRESTO.

(Stéphanie Duret, le Pr Nicolas Girerd et Damien Dorizon rejoignent la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs du laboratoire Novartis. Nous vous recevons pour l'audition que vous nous avez demandée concernant le produit ENTRESTO. Notre chef de projet va présenter le dossier. Ensuite, vous aurez 15 minutes très précises de présentation. Et nous aurons 10 minutes pour vous poser des questions et discuter avec vous à la suite de votre présentation.

Un chef de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, vous voyez en audition ENTRESTO, à base de sacubitril et de valsartan. Cette combinaison est inscrite en ville et à l'hôpital, indiquée plus largement dans son AMM pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. En l'occurrence, un périmètre restreint est sollicité, celui qui a été établi par la CT, en l'occurrence : « l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, chez les patients avec un statut NYHA classe II ou III, avec une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 35 %, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitant une modification de traitement. »

Pour rappel, ENTRESTO a obtenu son AMM en procédure centralisée le 19 novembre 2015 avec une ATU à partir de mai 2015. Nous l'avons vu dans un contexte de réévaluation. La CT avait exprimé son envie d'obtenir des données chez les patients principalement au stade IV d'insuffisance cardiaque et chez les sujets âgés de plus de 75 ans, notamment sur des données d'efficacité avec la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire. La deuxième interrogation de la CT portait sur la partie tolérance, notamment en termes d'angioedème chez les patients sous ENTRESTO.

Pour rappel, le laboratoire demandait dans ses revendications un ISP, un SMR important et une ASMR de niveau III. Il a soumis plusieurs données : une étude post-inscription ; quatre études cliniques : PIONEER-HF, TRANSITION, PROVE-HF, EVALUATE ; et des données de la littérature issues d'une recherche bibliographique, dont 17 ont été retenues. Le périmètre retenu n'a pas changé. L'ISP et le SMR ont été accordés à la suite de la réévaluation, mais le SMR retenu était celui de l'évaluation de 2017, à savoir un SMR mineur. Vous avez choisi de garder, malgré la demande du laboratoire, le maintien des IEC et des sartans dans les comparateurs cliniquement pertinents et l'introduction d'une prescription initiale par un cardiologue dans les recommandations.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. DORIZON.- Un grand merci pour la présentation et merci de nous accueillir. Je suis Directeur de l'accès au marché chez Novartis, accompagné aujourd'hui du professeur Girerd,

qui est cardiologue au CHU de Nancy, et de Stéphanie Duret, qui est experte en données en vie réelle chez Novartis.

Dans le cadre de cette audition, nous allons solliciter la revalorisation de l'ASMR pour ENTRESTO. Comme vous l'avez dit, en 2017, lors de la primo-inscription d'ENTRESTO dans l'insuffisance cardiaque, notre dossier s'appuyait alors sur l'étude PARADIGM-HF. C'était une étude de phase III, comparative, présentant pour la première fois des données de supériorité en morbi-mortalité versus un comparateur actif, l'énalapril, alors *standard of care*. Depuis, aucun autre traitement de l'insuffisance cardiaque n'a démontré un tel niveau de preuve contre un comparateur actif. À l'époque, il n'y avait pas de doute sur l'efficacité comparative. Néanmoins, la commission s'interrogeait sur la transposabilité, comme vous l'avez rappelé, de l'essai pivot PARADIGM-HF en vie réelle sur deux aspects : la transposabilité des données chez les patients âgés de plus de 75 ans et sur une question de tolérance, en particulier le risque d'angioedème.

Ainsi, en prenant en considération ces incertitudes, la commission avait octroyé une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et demandé une étude post-inscription pour compléter le *package* clinique. Étude que nous avons conduite suite à votre demande, qui se base sur 100 000 patients français et sur cinq ans.

L'enjeu pour nous dans le cadre de cette audition est de montrer que nous avons accumulé suffisamment de données robustes, à la fois via le *package* clinique de phase III, mais aussi via ces études post-inscription. D'une part, nous allons apporter des réponses de nature à rassurer sur les incertitudes soulevées il y a maintenant dix ans par la commission ; et d'autre part, nous allons montrer que sur l'ensemble des données disponibles, nous présentons ici un dossier qui répond aux critères doctrinaux de l'ASMR III.

Je terminerai rapidement mon introduction en soulignant que dans cette ère thérapeutique, la cardiologie peine souvent à obtenir de belles ASMR en raison de la difficulté à montrer des preuves sur le court terme. Le dossier ENTRESTO est une opportunité pour nous de reconnaissance de l'innovation dans cette classe, même si la reconnaissance intervient après dix ans de commercialisation, et même si cette réévaluation arrive, on le rappelle, proche de l'échéance brevetaire, ce qui fait qu'on n'en tirera pas davantage s'il y a une quelconque peur sur ce sujet.

Je laisse maintenant la parole au Professeur Girerd pour revenir sur la gravité de l'insuffisance cardiaque et l'apport d'ENTRESTO aux patients et à la communauté médicale.

M. GIRERD. - Merci beaucoup. Je suis cardiologue à Nancy, spécialisé en insuffisance cardiaque sur le versant clinique, mais aussi sur le versant recherche pour la partie clinique. J'aimerais tout de même souligner que j'ai été particulièrement impliqué dans la filiarisation de l'insuffisance cardiaque, des nouveaux parcours de soins, l'hôpital de jour, la télésurveillance, l'intégration des IPA à l'échelle locale et nationale aussi, avec les outils lik qui ont été mis en place par l'Assurance Maladie. Sur le versant recherche, j'ai un profil méthodologique comme investigateur principal, mais aussi comme méthodologiste d'essais cliniques, financés notamment par la DGOS via le PHRC.

Bref rappel sur le poids de l'insuffisance cardiaque en France : selon l'Assurance Maladie, 650 000 patients sur les données du SNDS, c'est la première cause d'hospitalisation non programmée chez les plus de 65 ans, ce qui remplit les urgences, notamment l'hiver, sur les décompensations cardiaques avec ou sans trigger infectieux. La morbi-morbidité est importante et la mortalité est égale ou supérieure à bon nombre de cancers, avec un impact majeur sur la qualité de vie, évident vu les hospitalisations répétées, mais aussi la dyspnée et la fatigue engendrées par l'insuffisance cardiaque elle-même.

Premier message : je vous avais dit que j'étais très impliqué dans la filiarisation et dans les instances, la branche de l'insuffisance cardiaque de la Société européenne de Cardiologie. Notre préoccupation actuelle est plutôt l'implémentation des thérapeutiques et, en creux, l'inertie thérapeutique. Un papier de consensus a été publié il y a un an où on met vraiment un gros focus sur l'inertie des médecins. C'est pour cela que je m'inquiète d'une limitation à l'instauration des traitements et de tout un côté administratif pour débiter les traitements qui me semble ajouter une barrière supplémentaire, alors même que les congrès sont centrés sur le fait que l'on n'implémente pas suffisamment les médicaments d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée. On donne même des recettes sur la tension basse, sur l'aggravation de fonction rénale pour faire en sorte que les médecins mettent en place des traitements. Cela me semble un peu à rebours de cette vision.

Une vision intéressante est de comparer finalement les résultats récents en insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée entre ENTRESTO et les SGLT2, qui sont deux piliers de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, classe 1 pour l'ESC, avec des *hazard ratios* assez proches, 0,8 pour ENTRESTO et 0,74 ou 0,75 en fonction de la molécule pour les SGLT2, mais on est très centré sur les métriques. Je pense qu'il y a une part de biais cognitifs, parce que l'ENTRESTO, c'était versus IEC, alors que les IEC étaient déjà un très bon médicament de l'insuffisance cardiaque. La magnitude de l'effet, de fait, pour l'ENTRESTO, même si on a beau savoir que c'est un comparateur actif, me semble un peu sous-estimée, du fait que c'est un comparateur actif.

Les autres résultats de PARADIGM-HF étaient homogènes, quel que soit l'*outcome* regardé, entre la morbi-mortalité cardiovasculaire, la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais aussi la mortalité toutes causes. Sur l'échelle absolue, on a un delta de risque à 27 mois à 4,7 %, soit un NNT à 21, ce qui est tout à fait intéressant.

Une des remarques formulées il y a dix ans était que l'âge de 64 ans ne correspondait pas exactement à la vraie vie, même si cela correspondait à tous les autres essais en insuffisance cardiaque avec la fraction d'éjection altérée. C'est la raison pour laquelle une étude SNDS a été réalisée.

L'étude SNDS porte sur les cinq premières années de la vie de ENTRESTO en France, plus de 100 000 personnes, 71 ans d'âge moyen, ce qui correspond beaucoup plus à la réalité des choses, des patients en moyenne de plus de 70 ans, 43 % qui avaient plus de 75 ans, versus 19 % dans PARADIGM-HF. Effectivement, quand on regarde l'utilisation dans la pratique de la molécule, les patients sont plus âgés. Pour autant, la mortalité cardiovasculaire était assez proche de ce qui avait été observé dans PARADIGM-HF, tout de même plus élevée chez les

plus de 75 ans, mais c'était attendu du fait du facteur de risque qu'on institue à un âge plus élevé. Les hospitalisations aussi étaient assez similaires à ce qui avait été observé dans PARADIGM-HF, 32 % ou 27 % en fonction de la définition qu'on donne, car les données du SNDS sont à un niveau de granularité qui ne permet pas d'avoir une définition unique.

La tolérance était aussi quelque chose d'important. Je me souviens, il y a dix ans, on montait sur les ordonnances tout un tas d'éléments parce qu'on avait peur de l'angioedème, que j'ai vu une seule fois sur une mésutilisation du traitement et autrement jamais sur un patient que j'ai pris en charge sous ENTRESTO. D'ailleurs, cela a été repris par le PGR qui ne comprend plus maintenant cette portion d'angioedème pour ENTRESTO.

En synthèse, il y a une démonstration de l'efficacité dans PARADIGM-HF. Avec ce concept très à la mode maintenant de *totality of evidence*, si on reprend le jeu degrés sur le sacubitril/valsartan, l'essai clinique de phase III démontre une efficacité. L'étude sur les données du SNDS rassure quant aux effets secondaires et à la tolérance dans une population plus vraie vie, chez des patients beaucoup plus âgés.

Il y a aussi un élément, qui est l'efficacité en pratique clinique et ce que cela induit comme *shift* dans notre perception. Le côté visible à l'œil nu existe. Je me souviens que parmi les premiers patients que j'ai pris en charge avec de l'ENTRESTO, à la consultation d'après, il est revenu en me disant qu'il avait tondue sa pelouse, alors que cela faisait cinq ans qu'il ne l'avait pas fait. J'ai des histoires de chasse comme cela.

L'autre élément, c'est qu'émerge maintenant en cardiologie le concept de *Recovered FRF*, suffisamment d'amélioration de la fonction systolique pour que l'on considère que l'insuffisance cardiaque est en rémission. Il y a dix ans, on ne parlait pas de cela. C'est vraiment l'amélioration thérapeutique, principalement médicamenteuse, qui permet que l'on parle aujourd'hui de cela.

Le dernier point, je l'ai déjà mentionné sur ma première diapositive, c'est que je suis un peu inquiet d'une complexification de l'instauration des thérapies. Car aujourd'hui, il n'y a que des cardiologues qui sont derrière l'instauration des traitements, sauf que de temps en temps, les effecteurs sont les médecins traitants, parce qu'on a mis « à introduire dans un mois » un médicament, ou ce sont des internes de cardiologie qui ne comptent pas comme cardiologues dans le système, mais il y a une influence cardiologique derrière toutes les installations. Il y aura une complexification d'introduction qui peut poser problème. Il faut se poser la question.

Je vous remercie pour votre attention.

M. DORIZON.- Je vais conclure sur trois points essentiels, d'une part, les données cliniques. En 2017, l'étude PARADIGM-HF avait démontré des résultats versus enalapril encore aujourd'hui jamais égalés dans l'insuffisance cardiaque : c'est 20 % de réduction du risque de mortalité cardiovasculaire, 21 % de réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 16 % de réduction de la mortalité totale et, encore une fois, le tout versus comparateur actif. Avec l'étude post-inscription, nous répondons aux doutes sur la transposabilité chez les plus de 75 ans et sur la tolérance. C'est notre premier point sur les données.

Sur le deuxième point, les traitements en référence. Comme l'a rappelé le Professeur Girerd, ENTRESTO est incontournable dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, avec un impact clinique majeur, jamais égalé, une amélioration nette de la qualité de vie des patients.

Enfin, je souhaite me référer à la doctrine de la HAS. On a un médicament ici qui démontre une supériorité claire versus comparateur actif, on a un impact significatif sur la mortalité cardiovasculaire, on a une réduction des hospitalisations avec une quantité d'effets jamais égalée en insuffisance cardiaque, on a une tolérance maîtrisée dans une pathologie grave et mortelle qui, d'un point de vue doctrinal, devrait valoir une ASMR III. On demande une cohérence doctrinale, d'autant que les gliflozines ont obtenu une ASMR IV identique à ENTRESTO, mais sans données comparatives versus un traitement actif et sans données de suivi en vie réelle post-inscription, alors même qu'elles sont largement utilisées chez des patients comparables à ceux d'ENTRESTO. C'est l'opportunité de montrer que quand on a les bonnes données, on peut avoir des ASMR III, même en cardiologie.

Je vous remercie pour votre attention et on est à votre disposition pour les questions.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de vos présentations. Des questions ? Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci pour votre présentation. J'ai été frappé au cours de cette présentation par le fait que vous avez insisté à plusieurs reprises sur ce que vous avez appelé des limitations ou des freins administratifs à la prescription. Ça me surprend dans la mesure où nous sommes en train de parler d'un médicament qui est remboursé et, si j'ai bien compris, est accessible aux patients depuis une dizaine d'années maintenant. Pouvez-vous me préciser un peu ce que vous entendez par ces limitations ou ces freins ? Merci.

M. GIRERD.- Oui, désolé, je n'ai pas été assez clair, mais on est toujours très préoccupé par le *timing* dans ce type de situation. Oui, parce qu'il a été mentionné, et cela a été rappelé par le chef de projet, une discussion de la limitation de l'introduction aux cardiologues. De fait, je ne sais pas quelle forme ça prend, mais c'est probablement de la paperasse, des choses à signer, alors même que vous connaissez la difficulté des modifications administratives à l'hôpital, et ce genre de choses. Surtout, je ne comprenais pas vraiment parce que, honnêtement, pour avoir donné des topos dans les Vosges, un peu partout à l'échelle nationale, à des généralistes, la question n'est pas de savoir si eux, de leur propre chef, dans leur coin, vont débiter ENTRESTO. On n'est pas du tout là. C'est-à-dire que moi, je n'ai jamais vu... Si, j'ai un seul exemple de médecin traitant qui a accepté de monter des doses d'ENTRESTO alors que je le tenais par la main. Pour moi, c'est un non-sujet, cette histoire d'introduction par le cardiologue versus par le généraliste. De toute façon, il y a un expert d'insuffisance cardiaque qui est dans 99,999 % des cas un cardiologue derrière.

J'ai toujours peur de la paperasse parce que, honnêtement, les cardiologues libéraux qui ont un temps de consultation de 15 minutes tout au plus, si on leur rajoute quelque chose à remplir, déjà qu'ils n'introduisent déjà pas beaucoup les drogues et que c'est beaucoup l'hôpital public qui le fait, j'ai peur que cela soit un tue-l'amour et qu'ils le fassent encore moins. Je me trompe peut-être et ça reste flou, mais il y a vraiment une analyse d'impact à faire autour de cela, parce que cela va à rebours de ce qu'on prêche : faire en sorte que les

IPA viennent en complément des cardiologues, parce qu'il y a déjà un accès aux cardiologues qui est compliqué dans plein d'endroits en France. Après, je m'inquiète peut-être à tort, je ne sais pas.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Matthieu Roustit.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Merci beaucoup pour la présentation. Je ne veux pas revenir sur l'essai PARADIGM-HF, versus comparateur actif. Par contre, j'avais un petit commentaire sur l'EPI. Vous avez rappelé la levée de l'incertitude en termes de sécurité, c'est vrai que les données sont rassurantes sur le risque d'angioedème, là, il n'y a pas de problème. Mais sur le deuxième aspect, l'efficacité en pratique clinique, pour moi, c'est un peu plus mitigé puisqu'on voit que la population est différente de la population de l'essai. Mais dans cette étude post-inscription, elle est uniquement descriptive et toutes les analyses comparatives, qui sont exploratoires, suggèrent un surcroît d'événements chez les patients traités par ENTRESTO. Je voulais savoir si, pour vous, c'était attribuable exclusivement aux biais, notamment à la confusion, auquel cas, ça montre aussi la fragilité de cette étude et les conclusions qu'on pouvait en tirer. Je voulais avoir votre avis là-dessus.

M. GIRERD.- Je travaille à la fois sur le SNDS et sur un *data in* qui est TriNetX, de données mondiales. On a publié cette année dans *l'European Heart Journal* qui est la plus grande revue de cardio, le premier papier du SNDS sur l'insuffisance cardiaque. Je connais tout de même un peu les problématiques et, d'ailleurs, sous l'égide de l'Assurance Maladie qui nous a énormément aidés dans cette publication. Le SNDS, c'est super, mais le niveau de granularité des informations est tout de même faible. Il faut savoir que l'Assurance Maladie, dans son algorithme d'identification des patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, il y a ENTRESTO justement. Ça montre à quel point on inverse un peu l'identification. On n'est pas capable d'identifier des patients qui ont une fraction d'éjection basse. Si on avait l'information, la tonalité de l'étude rétrospective aurait été très différente, c'est sûr, mais vu le niveau de granularité actuel du SNDS, c'était impossible de faire autrement. On a aussi plein de données observationnelles sur des registres qui fonctionnent mieux, typiquement le registre suédois d'insuffisance cardiaque. On a plus de granularité, on arrive à identifier des comparateurs qui font sens, parce qu'on a les infos, qui vont dans le même sens d'une efficacité importante du traitement. Il faut garder du recul vis-à-vis de l'EPI et prendre ce qui est raisonnable de prendre dans les conclusions qu'on peut en tirer. C'est ma vision de cette analyse.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Matthieu, la réponse te suffit ?

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Oui, merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert Trinh Duc.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Concernant la demande de la Haute autorité de santé sur l'étude EPI, il y avait un autre item que vous n'avez pas abordé, c'est les scores NYHA IV, pour lesquels on aurait voulu avoir des informations. Vous n'avez pas répondu à ça. C'est la première question.

La deuxième question, c'est notamment sur la personne âgée, où on sait très bien que la tolérance est surtout au niveau de la tension artérielle, qui nécessite une adaptation de la dose. C'est pour cette raison qu'il y a trois dosages, je crois. Mais quid de l'efficacité à un petit dosage, puisque le dosage initial dans PARADIGM-HF, c'était 97/103 ? Tous n'avons pas atteint cette dose et vous allez me dire que l'efficacité a été montrée tout de même, mais chez les personnes âgées dans l'EPI, quelle était la dose moyenne qui a pu être donnée compte tenu de la tolérance tensionnelle ?

M. GIRERD.- Je vais répondre sur la partie NYHA IV parce que je ne connais pas suffisamment les données fines de l'EPI. Je trouve cela un peu surprenant comme cardiologue de base, parce qu'on ne reste pas en NYHA IV longtemps. Soit on s'améliore, soit on meurt en pratique. Deuxièmement, la problématique, c'est celle de l'insuffisance cardiaque sévère, de l'accès à la transplantation et à la LVAD, plus que de l'ENTRESTO ou pas. Dans toutes les études épidémiologiques, il y a un micro-pourcentage de patients en NYHA IV. Pour cette raison, c'est parce qu'on ne reste pas bien longtemps en NYHA IV. Soit ça s'aggrave, soit ça s'améliore. Pour la deuxième partie, je ne suis pas capable de répondre.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Vous considérez que chez les patients en NYHA IV, ENTRESTO n'a pas sa place.

M. GIRERD.- C'est ça. Dans tous les patients que je vois sur une année en insuffisance cardiaque, soit ils sont en hospitalisation, sous diurétique IV ou sous dobutamine, en NYHA IV, mais, ce n'est pas chez eux qu'on se pose la question de savoir si on va mettre ENTRESTO ou pas. Le débat n'est pas là, à mon sens, de façon très basique, clinique.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je n'ai pas eu ma réponse sur le dosage.

M^{me} DURET.- Pouvez-vous répéter votre question sur le dosage, s'il vous plaît ?

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- L'étude PARADIGM-HF a été construite avec une dose d'ENTRESTO de 97/103. Tous n'ont pas pu atteindre cette dose pour des problèmes de tolérance, et j'imagine en particulier au niveau de la pression artérielle. Vous parlez de transposabilité chez les personnes âgées. On sait que forcément, les personnes âgées sont encore plus sensibles aux variations tensionnelles. Dans l'EPI, quelle était la posologie de ENTRESTO qui a pu être atteinte chez les patients de plus de 75 ans ? Puisque vous dites aussi, et on l'a vu dans PARADIGM-HF, que l'efficacité était dose-dépendante. Pour avoir la meilleure efficacité, il fallait atteindre la posologie cible de 97/103. Combien avaient les patients qui avaient plus de 75 ans ?

M^{me} DURET.- Quel dosage ? Je vous avoue que je ne connais pas les chiffres par cœur, et il faudrait que je replonge dans le rapport d'étude auquel vous avez eu accès. Mais il est vrai qu'on avait identifié les doses chez les patients, et on a regardé aussi selon l'âge. En moyenne, les patients avaient plutôt le dosage intermédiaire.

M. GIRERD.- Après, il y a un élément peut-être extérieur, ce sont de nouveau les analyses dans le SwedeHF, le registre suédois, où les patients plus âgés ont une dose un peu plus faible, mais pas tant plus faible que cela, et où les associations semblent similaires. On a des stratégies de

coping. Le papier que j'ai montré tout à l'heure sur la tension artérielle montre comment faire en sorte que la tension artérielle ne nous pose pas trop de souci, et fait qu'on a une utilisation qui est assez optimale.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le temps des questions est terminé. Geric, on en discutera tout à l'heure. Je vous remercie de vos éclairages. On va rediscuter de votre demande. Je vous souhaite une bonne journée. Je vous demande de vous déconnecter. Merci.

(Stéphanie Duret, le Pr Nicolas Girerd et Damien Dorizon quittent la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Geric, j'imagine que c'était pour la difficulté de remplir une ordonnance sécurisée, c'est ça ?

M. MAURA, CNAM.- Pas du tout, mais je vais tout de même commenter sur ce point. Il y a beaucoup de contre-vérités que j'aimerais rétablir. La première chose, on a eu une présentation comparant les gliflozines avec ENTRESTO pour montrer que la démonstration était meilleure pour ENTRESTO. Je rappelle que les gliflozines ont une indication dans l'insuffisance rénale chronique symptomatique, alors que ENTRESTO a une indication dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite, inférieure à 35. C'était initialement 40 dans l'essai clinique. L'essai clinique qui a regardé chez les patients avec une fraction d'éjection préservée ou modérément réduite était négatif pour ENTRESTO. Ce niveau d'indication est tout de même bon à rappeler. Je ne mets pas en cause, bien sûr, que les gliflozines, comme les minéralocorticoïdes, les IEC, les sartans, les diurétiques et évidemment ENTRESTO font partie de l'arsenal thérapeutique.

L'autre chose, c'était pour revenir effectivement sur le niveau de preuve apporté par l'EPI. L'EPI ne répond pas à la question qui a été posée sur l'efficacité dans la population et la mortalité cardiovasculaire toutes causes. Je rappelle qu'on n'a pas non plus dans l'essai clinique PARADIGM-HF de mesure sur la mortalité par insuffisance cardiaque. On l'a uniquement sur la cardiovasculaire et c'est 3 % de différence absolue.

L'autre chose, c'est si je peux me permettre de continuer sur le fait qu'il n'y a pas de généraliste en France qui initie ENTRESTO. On a eu une histoire de chasse sur un prescripteur qui tient par la main un médecin généraliste. Sur les données 2024 qu'on a en instauration, sur les 66 000 patients instaurés, c'est 12 % de médecins généralistes en France.

L'autre chose, j'en avais déjà parlé récemment, dans leurs données d'EPI, qui est descriptive, on a 20 % de patients qui sont instaurés en première intention, c'est-à-dire sans IEC ou sartan, c'est-à-dire hors du périmètre que vous avez restreint, qu'on appelle « indication thérapeutique remboursable ». Sur nos données de 2024, on monte à 40 %, ce qui veut dire que chez ces patients, j'espère que les associations de patients m'entendent ou me lisent, dans 40 % des cas, on a prescrit un traitement à des patients en première intention alors qu'on ne dispose d'aucune donnée chez ces patients. Dans le cadre de PARADIGM-HF, les patients devaient avoir eu un IEC ou sartan pendant au moins quatre semaines, puis deux phases de *run-in*. C'est pareil pour PIONEER et TRANSITION, où respectivement, 47 % et 67 % des patients avaient déjà eu des IEC ou sartans. Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Geric. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Un petit point. Le laboratoire a parlé du bénéfice de qualité de vie. Dans PARADIGM-HF, oui, il y a un effet sur la qualité de vie, mais la taille de l'effet n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente. Il gagne 2 points. On considère que le score Kansas est pertinent cliniquement au-delà de 5 points. C'était juste un petit rappel par rapport à la référence sur la qualité de vie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Albert. Éric ?

M. Le Pr BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.- Je veux juste reprendre le commentaire sur les gliflozines. L'effet des gliflozines dans DAPA-HF et en forme *reduce* était pour 20 % des patients en sus d'un traitement avec ENTRESTO. Je n'ai pas compris pourquoi ils le présentaient comme cela.

L'autre élément qui m'a intrigué, c'est l'histoire administrative. Au quotidien, en tant que cardiologue, les prescriptions sont fluides.

M. MAURA, CNAM.- Elles le resteront. Il n'y a pas d'instauration de médicament d'exception ou quoi que ce soit. Ce n'est même pas notre demande. C'est la demande de la CT.

M. Le Pr BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.- Il y a toujours une difficulté, vous l'évoquiez pour les doses, de respecter les recommandations et de faire la démarche d'augmenter les doses jusqu'à la dose maximale tolérée qui est associée aux meilleurs éléments pronostiques. Je ne voyais pas ce qu'ils voulaient dire.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- De toute façon, il faut bien mesurer la fraction d'éjection. Ce sont les cardiologues qui le font, me semble-t-il. Christophe Leroyer.

M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.- Merci. C'est peut-être une question pour Éric. Il m'a semblé, en lisant les documents, parce qu'on a parlé de l'angioedème, on n'a pas le signal, que c'était tout de même un produit difficile à manipuler avec pas mal d'effets secondaires, insuffisance rénale, hyperkaliémie. Y a-t-il une surveillance particulière à souligner ?

M. Le Pr BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.- C'est un médicament qui, dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, est introduit de façon très progressive. On est très prudent, parce qu'il y a une information qui a été bien faite dès le départ, dès qu'il est apparu, sur les possibilités de prescription, sur le fait qu'il fallait un intervalle libre entre les IEC et le démarrage de ENTRESTO. On respecte très strictement les 48 heures d'intervalle libre. C'est très bien connu. C'est pour cela qu'il n'y a pas ces soucis d'angioedème. C'est bien documenté et les cardiologues sont bien formés à ça. Les médecins généralistes ne prescrivent pas parce que, comme vous l'avez souligné, ce sont des médicaments extrêmement spécialisés.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci. Je crois que le débat est tout à fait clair. Dans la discussion que nous avons eue au sein du Bureau, il ne nous semblait pas effectivement que les données qui étaient apportées par le diaporama et par la présentation pouvaient nous amener à changer d'évaluation, avec les éléments que vous avez rappelés dans la discussion récemment. Pour nous, il semblait que le mieux était de maintenir la

décision que nous avons prise lors de l'évaluation du dossier. Je vous rappelle cependant que Jean-Claude Daubert était plutôt pour une ASMR III, mais le vote dans sa grande majorité avait été pour l'ASMR IV. Je vous propose de maintenir ou de ne pas maintenir notre évaluation précédente.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22, il y a 21 voix pour le maintien et 1 voix contre.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est le maintien de l'ASMR IV. Il n'y a pas de raison, nous semble-t-il également, de modifier la prescription initiale par les cardiologues. De toute façon, on n'a pas à se prononcer là-dessus.

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

INDEX

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

lik4

Recovered FRF.....

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