



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 mars 2021

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. FORXIGA 10 mg – Extension d'indication

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Il n'y a pas de déport pour ce dossier. M. Lechat n'a pas de lien susceptible de le mettre en conflit d'intérêts.

*(L'expert, Philippe Lechat, entre en séance.)*

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Bonjour, Monsieur. Nous vous remercions de nous joindre à nous pour l'expertise du dossier FORXIGA. Le dossier va être présenté par le chef de projet de la HAS. Puis, nous demanderons votre expertise et celle de Jean-Claude Daubert, sachant que nous espérons qu'en 10 minutes chacun, vous pourrez nous présenter votre réflexion sur ce sujet.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Merci, Madame Degos. Je vais commencer par vous présenter le contexte. Il s'agit d'une demande d'extension de l'indication de FORXIGA 10 milligrammes à base de dapagliflozine, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, symptomatique, à fraction d'éjection réduite chez l'adulte.

La spécialité FORXIGA est un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 précédemment autorisé dans le traitement du diabète de type 2. Depuis le 3 novembre 2020, elle a obtenu une extension de son AMM dans l'insuffisance cardiaque, indépendamment de la présence de diabète.

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans une population restreinte de l'AMM, à savoir en association à un traitement optimal chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite et qui équivaut à une FEVG inférieure ou égale à 40 % en classe fonctionnelle II, III ou IV selon la classification de la NYHA.

Ils revendiquent dans cette population un SMR important, avec un ISP et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, vous devez évaluer la demande d'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM.

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a déposé une étude de phase III, nommée DAPA-HF dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine en association à un traitement standard stabilisé *versus* placebo chez 4 744 patients, ainsi qu'une étude de phase IV nommée DEFINE-HF, dont l'objectif a été d'évaluer l'effet précoce de la dapagliflozine en association à un traitement standard *versus* placebo chez 263 patients. Enfin, une comparaison indirecte ajustée par appariement, dont l'objectif a été de comparer l'efficacité de l'ajout de la dapagliflozine à un traitement standard par rapport au remplacement d'un IEC ou d'un ARA-II par l'association fixe Sacubitril,/Valsartan, l'Entresto.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le professeur Lechat aujourd'hui présent, ainsi que M. Daubert et M. Gueyffier. Et j'en ai fini pour le contexte de ce dossier.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Merci beaucoup. Monsieur Lechat, vous avez la parole.

**Philippe Lechat, expert.**- Madame la Vice-Présidente, Monsieur le Président, chers collègues, merci de me donner l'occasion de vous présenter ce dossier intéressant. Je vais faire ça en 10 minutes maximum, bien sûr. Les gliflozines sont une nouvelle classe pharmacologique intéressante, avec un mécanisme commun d'inhibition du transporteur du glucose au niveau du tube contourné proximal de l'appareil juxtaglomérulaire ayant abouti. Il y a quatre AMM européennes dans le diabète. Et ce qui est assez remarquable dans cette histoire, c'est que les effets cardiovasculaires ont été mis en évidence au cours des programmes de surveillance de ces gliflozines, avec la découverte d'effets bénéfiques, en particulier chez les insuffisants cardiaques, d'où l'étude, in fine, DAPA-HF sur 4 000 patients effectivement, qui a abouti à l'extension de l'AMM en octobre 2020.

Ce qui est intéressant au plan pharmacologique, ce sont les mécanismes d'action en jeu. *A priori*, c'est l'effet natriurétique et diurétique osmotique qui est le principal responsable de l'effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque à l'origine de la baisse des conditions de charge. D'autres mécanismes ont été évoqués, mais je pense qu'ils sont assez secondaires par rapport à cet effet principal, donc avec un bénéfice chez l'insuffisance cardiaque qu'il soit diabétique ou non.

La deuxième originalité, c'est que l'inhibition du transporteur de glucose a abouti à la remise en jeu du (*inaudible*) glomérulo-tubulaire, une réduction de la filtration glomérulaire et qui vient en plus des traitements par IEC et ARA-II et cette baisse initiale de la filtration glomérulaire est à d'origine d'une préservation à long terme de la fonction rénale, notamment chez l'insuffisant rénal et qui fait l'objet d'un dossier d'extension de l'AMM pour la dapagliflozine également actuellement. Donc cette conjonction d'effets diurétiques, plus de protection de la fonction rénale, fait que cette catégorie de substance est particulièrement intéressante chez l'insuffisant cardiaque.

L'étude DAPA-HF, réalisée effectivement sur 4 000 patients à la dose de 10 milligrammes par jour, apparaît à dose qui bloque presque complètement de manière optimale le transporteur, chez des patients insuffisants cardiaques, la fraction d'éjection altérée inférieure à 40 %, chez les patients recevant un traitement que l'on peut considérer comme optimal, c'est-à-dire combinant un traitement diurétique de base et qui est majoritairement fait de diurétique de l'anse et Furosemide en particulier, bêtabloquant IEC ou ARA-II et inhibiteur des récepteurs minéralo-corticoïdes et, pour 10 % des patients par Entresto, c'est-à-dire l'association Valsartan/Sacubitril. Nous allons y revenir.

Après 18 mois de suivi environ en médiane, les résultats sont une réduction relative de 30 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et une réduction de 18 % relative de la mortalité cardiovasculaire, avec une réduction de la mortalité toutes causes et une amélioration de la qualité de vie évaluée par le questionnaire KCCQ.

Alors, il y a une homogénéité assez remarquable de l'effet en fonction des différents sous-groupes étudiés. On note uniquement une interaction significative avec un meilleur effet thérapeutique sur le critère principal chez les patients en classe fonctionnelle II de la NYHA par rapport aux classes III et IV. Il n'y a pas d'explication franche à cette interaction. Ce résultat est en faveur d'une utilisation relativement précoce au stade II de la classe NYHA de la dapagliflozine.

La tolérance a globalement été bonne, sans augmentation des effets indésirables attendus par rapport au placebo, donc pas de signal différent de celui attendu chez l'insuffisant cardiaque.

Donc, on peut conclure que la dapagliflozine apporte, en plus du traitement standard de l'insuffisance cardiaque à fraction altérée, un bénéfice thérapeutique cliniquement pertinent chez ces patients dont le pronostic reste réservé malgré tous ces traitements.

L'analyse du bénéfice de la dapagliflozine par rapport au placebo a été effectuée en fonction des différents traitements associés IEC et ARA-II en particulier. Le bénéfice relatif par rapport au placebo apparaît similaire, y compris dans le sous-groupe des patients traités par sacubitril/valsartan avec une étude spécifique publiée, montrant que les *Hazard ratio* étaient les mêmes *versus* placebo avec ou sans Entresto.

Ce que l'on peut dire, c'est que la dapagliflozine, quelle que soit la combinaison des traitements actuels qui sont considérés comme optimaux, apparaît favorable. L'utilisation de l'association sacubitril/valsartan est celle qui augmente de plus en plus. Je n'ai pas les chiffres exacts, mais manifestement, cette association est de plus en plus utilisée. *Stricto sensu*, le vrai comparateur de la dapagliflozine, ce n'est pas l'association Valsartan/sacubitril, c'est le sacubitril tout seul, mais on n'a pas de données de l'addition de sacubitril tout seul par rapport au Valsartan, parce que ce paradigme n'a pas été fait pour cela.

Parmi les patients dans l'étude DAPA-HF qui recevaient de la dapagliflozine, beaucoup recevaient un ARA-II. Le seul comparateur théorique pour moi, c'est le sacubitril, mais on n'a pas les données. En pratique, le bénéfice de la dapagliflozine s'observe, quels que soient les traitements associés actuellement considérés comme au maximum.

L'étude par comparaison indirecte proposée dans le dossier qui compare les données de DAPA-HF avec le paradigme, sans montrer qu'il y a un bénéfice similaire entre la combinaison Entresto et dapagliflozine, je dois dire que j'ai un petit peu de mal à bien comprendre et intégrer ces résultats avec la création d'une encre factice. Bon, moi, ce que je constate, c'est que même chez les patients traités par Entresto, le bénéfice de la dapagliflozine *versus* placebo apparaît le même.

Je dirais en conclusion que la dapagliflozine fournit un bénéfice cliniquement pertinent chez les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée, en ajout des traitements actuels, avec une bonne tolérance. Les résultats sont plutôt en faveur d'une utilisation d'un traitement précocement et l'intérêt potentiel de la préservation de la fonction rénale ne peut être que bénéfique chez l'insuffisance cardiaque. On sait que beaucoup d'insuffisants cardiaques vont, au cours de leur évolution, présenter une altération de la fonction rénale.

Le seul problème, c'est toujours la même. C'est celui de l'observance. Quand on additionne tous ces traitements, là, cela commence à faire beaucoup chez l'insuffisance cardiaque, mais bon, ces patients sont *a priori* motivés. Ils ont des symptômes et si on leur dit que leur pronostic est en jeu, cela devrait permettre une amélioration de l'observance. Voilà ce que je peux vous dire de ce dossier.

**Françoise Degos, la vice-présidente.**- Merci beaucoup, c'est clair. Jean-Claude, est-ce que vous avez des commentaires à faire à partir de ce que vient de nous dire M. Lechat ?

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Vous dire d'abord que je suis d'accord pour l'essentiel avec ce qu'a dit Philippe Lechat, ce qui fait que cela va me permettre de concentrer ma présentation sur quelques considérations d'ordre général et aussi quelques points particuliers, en particulier la tolérance et la place dans la stratégie thérapeutique. J'avais préparé un court diaporama, si vous pouvez le lancer.

Cette première diapositive, c'est juste pour vous rappeler que l'insuffisance cardiaque est l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes et les plus sévères. En France, elle concerne plus de 2 % de la population adulte, soit plus de 1 million de personnes. 60 % dans cette population de l'insuffisance cardiaque ont une fraction d'éjection abaissée à moins de 40 %. Donc la population cible dont on parle aujourd'hui est de l'ordre de 600 000 Français, de 600 000 patients.

C'est une pathologie qui est très invalidante du fait des symptômes et de son fardeau, en particulier la dyspnée et l'asthénie. C'est surtout une cause majeure de morbi-mortalité. On sait tous que l'insuffisance cardiaque est la première cause d'hospitalisation chez l'adulte en France, avec en moyenne 150 000 séjours par an, 120 000 patients hospitalisés. Les patients sont assez souvent hospitalisés plusieurs fois dans l'année et l'hospitalisation représente 70 % des coûts de prise en charge de la maladie.

En ce qui concerne la mortalité, elle est en diminution constante. Nous avons calculé qu'elle avait régressé en moyenne de 3,3 % par an sur les dix dernières années, mais elle reste néanmoins très élevée. Il y a eu l'an passé 70 000 décès imputables à l'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire à peu près ce que l'on a observé avec la pandémie de Covid.

Les objectifs de prise en charge sont à la fois fonctionnels, réduire les symptômes et améliorer le confort de vie, et bien sûr surtout réduire la morbi-mortalité.

Comme l'a rappelé Philippe Lechat, des progrès importants et continus ont été accomplis depuis 30 ans avec le développement et la validation de traitements puissants pharmacologiques et non pharmacologiques. Curieusement, ces progrès se sont faits par étape tous les 10 ans.

La première étape avec l'introduction des IEC, c'est en 1990, qui ont été rejoints dans cette classe des inhibiteurs du système rénine-angiotensine par les sartans, mais qui n'ont jamais démontré de supériorité par rapport aux IEC, puis plus récemment par l'Entresto, par les ARNI qui sont en fait des super sartans qui ont été boostés à un inhibiteur de la néprilysin.

La deuxième étape, c'est au début des années 2000, avec la validation des bêtabloquants à laquelle a largement contribué Philippe Lechat. Je le salue. Tout le monde sait que l'impact a été majeur sur la mortalité.

La troisième étape a eu lieu en 2010 avec les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, mais ils restent curieusement peu utilisés en pratique, puisqu'une enquête récente à partir du CNDS a montré que seuls 20 % des insuffisants cardiaques en ALD insuffisants cardiaques en France, recevaient un ARM, recevaient un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes. Alors, on ne sait pas bien la raison de ce relatif désaveu, alors que les médicaments ont été très bien validés, peut-être parce que les médecins

craignent les effets secondaires de ces médicaments, en particulier le risque d'hyperkaliémie et parce qu'en France, le principe de double blocage du système rénine-angiotensine n'est jamais bien passé. Voilà en ce qui concerne les ARM.

Quatrième étape aujourd'hui, les minéralocorticoïdes. Nous passons à la stratégie thérapeutique proposée aujourd'hui pour la population qui nous intéresse, à savoir les patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite et qui restent symptomatiques en classe II à IV. Je ne traite pas plus loin les classes IV, car dans toutes les études récentes, ils étaient extrêmement peu nombreux, seulement 0,9 % DAPA-HF. Quoi qu'il en soit, la stratégie retenue chez ces patients est celle des recommandations internationales en 2016. Ces recommandations sont en cours d'actualisation pour en particulier redéfinir la place d'Entresto et préciser celle des gliflozines. Cette double validation serait disponible au printemps prochain, mais nous ne l'avons pas encore.

Dans l'état actuel des choses, la stratégie reste la suivante : première ligne, une bithérapie associant un inhibiteur du système rénine-angiotensine, IEC ou sartan, et un bêtabloquant. Deuxième ligne, si le patient demeure symptomatique et/ou garde une fraction d'éjection basse, il convient de rajouter un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

Troisième ligne, introduire l'ARNI, c'est-à-dire l'Entresto, en remplacement de l'IEC ou du sartan, si l'efficacité de la bithérapie ou de la trithérapie antérieure a été insuffisante.

Cette place très restreinte d'Entresto dans les recommandations rejoint celle qui lui avait été attribuée par notre Commission en 2016. J'insiste sur le fait qu'elle n'a pas été revue depuis et qu'il serait, à mon avis, mais je pense que François dira la même chose, hautement souhaitable de la revoir sans tarder, car cette place n'est probablement plus adéquate et toute la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque, y compris la place des gliflozines, en dépend. Mais dans l'état actuel des choses, ni l'avis de la CT ni les recommandations internationales en cours ont upgradé l'Entresto.

Je vais rappeler brièvement les résultats d'Entresto qui étaient en fait un essai de supériorité comparant Entresto à l'Enalapril, avec un effet qui était tout à fait notable sur le composite d'essai cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, avec une réduction du risque absolu qui était de 4,7 %. Cette étude paradigme avait aussi montré une réduction de la mortalité globale qui était le premier critère secondaire hiérarchisé.

Aujourd'hui, nous devons évaluer FORXIGA en add-on d'un traitement optimisé de l'insuffisance cardiaque. La première précaution est bien sûr de vérifier que les patients DAPA-HF ont bien reçu un traitement approprié, tel que recommandé dans les *guidelines*. En réalité, les taux de prescription sont les plus élevés jamais rapportés dans toutes les études de morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque, y compris l'étude Entresto. On peut noter en particulier dans DAPA-HF, un taux de prescription d'ARM, de bloqueurs des récepteurs minéralocorticoïdes, de 71 %, bien supérieur à ce qui était le cas dans le paradigme. On peut dire que les patients DAPA-HF étaient bien traités et que le groupe contrôle est conforme à l'état de l'art, tel qu'il avait été défini en 2016. Il va sans doute évoluer prochainement, mais quand l'étude a été menée, nous étions dans l'état de l'art pour le groupe contrôle tel qu'il était défini à l'époque.

En ce qui concerne les résultats de morbi-mortalité dans DAPA-HF, Philippe Lechat en a déjà parlé. Sur les trois critères composites, le critère primaire et les deux premiers critères secondaires hiérarchisés qui combinaient décès cardio-vasculaire, hospitalisation non programmée pour insuffisance cardiaque, plus ou moins visite en urgence pour administration diurétique IV, critères qui avaient été évalués soit en délai de premier événement, soit pour le deuxième critère secondaire hiérarchisé en nombre total d'événements, le bénéfice est important et homogène avec des Hazard ratio à 0,74 ou 0,75 et des limites supérieures dans l'intervalle de confiance compris entre 0,85 et 0,88. La réduction du risque absolu était donc de 4,8 % pour le critère primaire, soit en gros celui qui avait été observé avec Entresto dans l'étude paradigme, même niveau d'efficacité.

A titre indicatif, la bonne diapositive apparaît. J'ai fait aussi figurer les données concernant les composants du critère primaire, hospitalisation et décès cardio-vasculaire, mais Philippe vous a donné les résultats tout à l'heure. La mortalité globale est ici indiquée à titre exploratoire, car malencontreusement classée par les investigateurs en dernier rang de la hiérarchie. Vous voyez quels sont les résultats concernant la mortalité globale.

L'effet sur les symptômes et la qualité de vie était un troisième critère secondaire hiérarchisé. Ce critère a été évalué par les scores de référence que nous connaissons bien, car nous les avons déjà vus pour plusieurs dossiers, en particulier, Entresto et Vyndaquel. L'analyse du critère hiérarchisé a porté sur la composante symptôme de score de Kansas City, le KCCQ, avec la variation entre T0 et 8 mois. Il existe une différence significative en faveur de dapagliflozine qui apparaît sur le graphique en couleur. Elle est en moyenne de 2,8, ce qui peut apparaître modeste sur une échelle de 0 à 100. En fait, l'homogénéité des comportements individuels, autant dans le sens d'une amélioration que d'une prévention de la dégradation, a été considérée par les experts comme tout à fait notable et l'EMA, dans son rapport, l'a considérée comme cliniquement pertinente. Pour bien connaître ce score, à titre personnel, j'adhère tout à fait à ce jugement.

Je rappellerai aussi à titre de comparaison, que la différence avec Entresto dans l'étude paradigme était de 1,3 point, donc plus importante dans l'étude que nous analysons aujourd'hui.

Je voudrais aussi détailler un peu plus la tolérance. Vous vous souvenez de nos interrogations lors des évaluations antérieures sur la tolérance du gliflozine et de la dapagliflozine en particulier. DAPA-HF était très attendu, car c'est le premier essai à étudier la tolérance d'une gliflozine dans une population générale et non plus une population spécifique de diabétiques de type 2.

J'ai essayé de résumer dans ce tableau les principales données de tolérance avec deux comparaisons dans les colonnes 2 et 3, la comparaison dapagliflozine *versus* placebo et dans les colonnes 4 et 5, la comparaison diabétiques *versus* non diabétiques, sachant qu'ils étaient respectivement 45 et 55 % dans l'essai.

Première constatation, le taux d'événements indésirables totaux et d'événements indésirables graves est plus faible sous dapagliflozine que sous placebo et, ce qui était relativement attendu, plus élevé chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. Si à l'intérieur des EIG, on s'intéresse aux points de vigilance déjà identifiés, on voit qu'il n'y a pas

eu plus d'infections génito-urinaires sous dapagliflozine que sous placebo et pas plus chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. On voit que les amputations illustrées par le graphique en bas à gauche ne sont pas plus fréquentes sous dapagliflozine que sous placebo, mais elles sont quasi spécifiques des diabétiques. Le seul cas de gangrène de Fournier a été observé sous placebo et comme attendu chez un diabétique. Les complications métaboliques type acidocétose grave et hypoglycémie sévère ont été rares et n'ont été observées que chez des patients diabétiques. Enfin, les déplétions volémiques sévères et effets secondaires graves de Raynaud ont été significativement moins fréquents – c'est le cliché en bas à droite – sous dapagliflozine que sous placebo, et tendaient à être moins fréquentes chez les non-diabétiques que chez les diabétiques.

Au total, c'est une tolérance satisfaisante plutôt meilleure qu'attendue chez les insuffisants cardiaques diabétiques et réellement satisfaisante chez les non-diabétiques.

Ce sera mon avant-dernier point et qui nous ramène à nouveau à Entresto. Après la publication de DAPA-HF, beaucoup se sont posé la question : les résultats auraient-ils été différents si Entresto avait été prescrit majoritairement au sein de la classe IEC sartan ARNI ? Pour des raisons de calendrier, mais aussi d'état des recommandations, Entresto a été très peu utilisé dans DAPA-HF, seulement 10 % des patients. Il n'est donc pas possible de répondre de façon claire à la question pour la seule dapagliflozine, même si une analyse post-hoc qu'a citée Philippe Lechat suggérait une efficacité similaire chez les patients recevant Entresto et ceux recevant un IEC ou un sartan.

Si on admet un effet classe des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque que nous avons reconnu dans les essais de prévention cardiovasculaire chez les patients diabétiques, on peut citer comme preuve indirecte l'analyse de sous-groupe de l'étude jumelle de DAPA-F, EMPEROR-reduced avec l'empagliflozine. Dans cette étude, 20 % des patients avaient reçu Entresto comme substitut à un IEC ou un sartan. Le bénéfice clinique d'empagliflozine n'est pas différent entre les patients Entresto et les patients non Entresto.

Cliché suivant et je m'arrêterai là. On discutera sans doute dans un instant de la stratégie thérapeutique. En conclusion, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite est une pathologie très fréquente, invalidante et grevée d'une lourde morbi-mortalité. Le besoin médical reste imparfaitement couvert. La dapagliflozine est le premier d'une nouvelle classe médicamenteuse avec un mécanisme d'action original dans le traitement de cette pathologie. A ce titre, cela constitue à mon sens une réelle innovation. L'étude DAPA-HF démontre, avec une méthodologie robuste, que FORXIGA, en add-on du traitement recommandé, a un impact important sur la morbi-mortalité et améliore les symptômes et le confort fonctionnel. Ce résultat a été obtenu avec une bonne tolérance et il faut aussi rappeler que le schéma d'administration est simple, alors que tous les médicaments antérieurs de l'insuffisance cardiaque nécessitaient une titration souvent complexe. C'est le seul médicament qui sera administré en prise unique et en dose fixe 10 milligrammes. Mon sentiment est qu'il s'agit d'un progrès thérapeutique important.

**Françoise Degos, la vice-présidente.** - François, est-ce que sur le plan méthodologique tu as des choses à ajouter ?

**François Gueyffier, membre de la CT.**- Ce n'est pas que méthodologique, mais des choses importantes, je pense, même si je salue Philippe Lechat et Jean-Claude et leur rapport comme tout à fait pertinent et qui montre les bonnes données. Mais je vais juste mettre trois ou quatre points en exergue.

Le traitement de base de l'insuffisance cardiaque, c'est une trithérapie, même si à l'intérieur des trois médicaments, on peut discuter un peu. Chacun des trois médicaments composant cette trithérapie apporte une réduction de mortalité totale qui est tout de même très notable quantitativement. Ainsi, on aboutit avec ces trithérapies, surtout s'il y a l'Entresto dedans, à une réduction de mortalité totale qui est vraiment impressionnante, de l'ordre de deux tiers, ce qui est vraiment considérable. C'est le premier point de base.

Le deuxième point, les gliflozines arrivent à un moment où d'autres médicaments ont pu être aussi testés dans l'insuffisance cardiaque. Il y a vericiguat et l'omecartiv métabol, mais nous n'allons pas trop détailler. C'est juste pour dire que ces médicaments semblent avoir apporté un bénéfice, mais un bénéfice qui est beaucoup plus modeste et qui ne porte pas sur la mortalité du tout et qui met le progrès apporté par les gliflozines dans une perspective d'emblée beaucoup plus forte. Je dis les gliflozines, mais bon, focalisons-nous sur la dapagliflozine. Les gains de la dapagliflozine, dont on vient de parler, sont sur des critères durs, même si on peut discuter la dureté, mais l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la mortalité cardiovasculaire ensemble, la qualité de vie. Par contre, sur la mortalité, c'est vrai que c'est toujours un peu délicat d'interpréter cela, mais au sens strict de la doctrine. Il n'y a pas une démonstration de la mortalité totale, et ce n'est pas un point si anodin que cela.

Du coup, cela pose la question du positionnement de la gliflozine, la dapagliflozine, par rapport aux composants de chacun des médicaments de la trithérapie. Assez habilement, le fabricant a fait réaliser une comparaison indirecte contre l'Entresto. L'Entresto, comme l'a rappelé Jean-Claude, a fait un pari qui était certainement osé, mais qui amène à intégrer forcément la trithérapie en question, en remplacement d'un des premiers de cette trithérapie que sont les IEC. Ainsi, à l'intérieur d'une trithérapie, ils amènent un gain par rapport à la trithérapie antérieure sur la mortalité totale, un critère dur démontré. La trithérapie, aujourd'hui, logiquement, elle doit intégrer l'Entresto. Ce n'est pas logique que les prescriptions soient faibles. Elles étaient faibles au début, puis avec la confiance que les prescripteurs acquièrent dans cette thérapeutique qui était franchement nouvelle, avec des effets secondaires potentiellement renforçant ceux des autres thérapeutiques, c'était assez logique que cela vienne doucement, mais aujourd'hui, ça a quand même bien pris et je pense que la trithérapie, elle est logiquement systématiquement avec de l'Entresto. La dapagliflozine, cela ne me paraît pas tout à fait logique de la mettre à la place de l'Entresto. On n'a pas vraiment l'argument correct pour cela, même si le fabricant a essayé de nous orienter sur cette voie. Donc la place de la dapagliflozine, c'est forcément en quatrième ligne et sans démonstration forcément convaincante d'un gain sur la mortalité, même s'il n'est probablement pas très loin. Vraiment, je pense que c'est l'essentiel de mon message. Cela me paraît impossible de négliger l'apport de la dapagliflozine. Cela ne me paraît pas raisonnable de la positionner par rapport à l'Entresto. Je ne vois pas comment ne pas la mettre en plus des trois autres comme quatrième.

Ce qui pose le problème aujourd'hui. On va voir quatre médicaments qui, chacun, réduisent la mortalité totale dans l'insuffisance cardiaque et, demain, il y en aura peut-être un cinquième, voire un sixième, voire un septième. Que va-t-on faire ? Jusqu'où va-t-on aller ?

Cela pose le problème de la stratégie. Evidemment, les fabricants, ils se comparent à un placebo. Ce n'est pas gagné d'avance, mais c'est beaucoup plus facile de se comparer à un placebo que ce qu'a fait l'Entresto par rapport à l'IEC. Il y avait des arguments pharmacologiques, certes, mais cela pose la question : qu'est-ce que l'on va faire à l'avenir ? Même si ce n'est pas la question à laquelle on doit répondre aujourd'hui, je pense qu'il faut garder la dapagliflozine, il faut la mettre en quatrième ligne, mais il faut aussi amorcer la réflexion sur la suite et encourager. On l'a déjà fait, mais je suis un peu monomane dans mes conclusions. Il convient d'encourager des comparaisons de stratégie qui deviennent accessibles, qui deviennent possibles avec les bases administratives. Il faut encourager les fabricants à aller jusqu'à ces comparaisons et financer ces comparaisons de stratégie qui deviennent indispensables pour s'y retrouver dans le paysage qui est en train de se composer.

**Françoise Degos, la vice-présidente.**- Merci, François. Monsieur Lechat, par rapport à ces deux exposés, est-ce que votre stratégie reste identique et est-ce que vous continuez à penser qu'il faut le donner en add-on des autres ? Quelle est votre position dans la stratégie ?

**Philippe Lechat, expert.**- Je suis tout à fait d'accord avec ce qui vient d'être dit. Je pense que la dapagliflozine doit pouvoir se positionner en add-on des traitements actuels de l'insuffisance cardiaque incluant l'association Valsartan/sacubitril. Je répète ce que j'ai dit, il nous manque la bonne comparaison de la dapagliflozine avec le sacubitril, puisque dans l'essai DAPA-HF beaucoup de patients recevaient dapagliflozine et un sartan, un ARA-II. Le laboratoire a astucieusement positionné son association, parce qu'entre nous, ils n'ont pas comparé le Valsartan et le sacubitril *versus* Valsartan et *versus* sacubitril, bien évidemment. Cela a été une comparaison *versus* Enalapril. Ajoute juste, et je m'arrêterai là, c'est que ce n'est pas une quadrithérapie. C'est une quadrithérapie. N'oubliez pas que tous les patients sont diurétiques de base, en particulier sous Furosémide. Je n'ai plus le chiffre exact, mais c'est plus de 90 %. Donc ça, c'est normal. Ce que je mentionnais dans mon rapport, c'est que ce qui est intéressant, c'est cette interaction avec le Furosémide et la dapagliflozine, puisque l'effet bénéfique est principalement *a priori* l'effet diurétique. Donc là, il y aura des études à faire, manifestement, pour préciser cette interaction.

**Françoise Degos, la vice-présidente.**- Patrick Niaudet, une seule et dernière question de néphrologue.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.**- Je reviens, parce que c'était justement à propos de l'effet diurétique. Je me pose la question si le comparateur ne devrait pas justement être un diurétique, par exemple le furosémide. Ce que j'ai vu, c'est que les deux groupes de patients, à la fois le groupe dapagliflozine et le groupe contrôle, recevaient des diurétiques, mais on ne sait pas quel type de diurétiques. On ne connaît pas les doses. Est-ce vraiment comparable ? Donc, si le mécanisme d'action passe essentiellement par une déplétion sodée, ne serait-il pas intéressant de faire les comparaisons avec un groupe sous diurétique et l'autre groupe sous dapagliflozine.

**Claude Daubert, membre de la CT.**- Si je peux intervenir sur ce problème particulier des diurétiques, il y a un point important dans la tolérance, c'est qu'il y a eu moins d'hypovolémies sévères chez le patient sous dapagliflozine que sous placebo, significativement moins. Donc, il est probable que l'effet diurétique n'explique pas à lui seul l'effet bénéfique des gliflozines, mais qu'il y a probablement d'autres mécanismes d'action. Il y a des données expérimentales

qui évoquent d'autres mécanismes d'action beaucoup plus subtils, y compris au niveau du myocarde. Enfin, il n'y a pas encore de preuve chez l'homme. Néanmoins, je ne pense pas que seul l'effet diurétique explique le bénéfice clinique observé.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Est-ce que l'on a une idée sur les variations de poids des patients dans les deux groupes ?

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Les effets bénéfiques dans l'insuffisance cardiaque que l'on peut mesurer par les symptômes et par l'hospitalisation apparaissent très tôt, avec la perte de poids classique que l'on observe sous gliflozine. Donc, il est probable aussi que cet effet favorable n'est pas lié ou n'est pas primitivement lié à cette perte de poids.

**Philippe Lechat, expert.-** Si je peux me permettre, dans l'EPAR, *European public assessment report*, on a les chiffres sur l'utilisation du type de diurétiques, mais pas les doses. Les types de diurétiques, c'est plus de 90 %, les diurétiques de l'anse. La perte de poids est de 1,4 kilo à 20 mois dans le groupe dapagliflozine.

**Claude Daubert, membre de la CT.-** C'est quand même significatif.

**Philippe Lechat, expert.-** L'effet diurétique fait partie de l'effet indiscutablement. Après savoir s'il y a des effets supplémentaires, je suis d'accord avec Jean-Claude Daubert, possiblement.

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Ce n'est pas démontré.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Dernière question.

**Olivier Saint-Jean, membre de la CT.-** Je sais qu'il y a un débat sur le rôle du médicament sur le site de l'AMP et de l'ATP du myocarde. Moi, je reste tout de même avec cette interrogation, comme Patrick, sur l'aspect strictement diurétique, parce qu'il y a beaucoup d'essais d'interventions organisationnelles qui montrent des effets bénéfiques sur la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Ce que montrent ces essais, c'est que finalement, on reste beaucoup autour de l'adaptation et de la pertinence de la posologie de diurétique. Est-ce que finalement ce médicament qui est peut-être avant tout un diurétique n'est pas une bonne dose de diurétique ? Parce que sur les déplétions, la différence entre les deux groupes n'est pas significative. Finalement, est-ce qu'on n'a pas simplement un diurétique qui associé au Lasix va donner un meilleur effet, parce qu'il y a une meilleure maîtrise et que ce n'est peut-être pas finalement tant une révolution que cela et peut-être que la bonne étude, ce serait le médicament *versus* un suivi correct de la posologie diurétique et, là, je pense surtout aux malades très âgés où finalement, les hospitalisations sont rythmées par les inadéquations de posologie.

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Je rappelle quand même les hypovolémies sévères qui sont moins fréquentes sous dapagliflozine que sous placebo. Les événements indésirables rénaux qui accompagnent souvent l'abus de diurétiques ou l'usage intensif des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque sont aussi moins fréquents sous dapagliflozine que sous placebo. Là, il y a quand même quelque chose de troublant et qui laisse penser que l'effet diurétique existe, certes, mais il n'est pas prédominant.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Nous allons nous en tenir là. Monsieur Lechat, merci beaucoup de votre aide et de votre expertise et nous allons maintenant procéder au vote.

**Philippe Lechat, expert.-** Merci beaucoup.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Bonne soirée.

*(L'expert quitte la réunion.)*

Est-ce que les choses sont à peu près claires maintenant ? Le laboratoire demande...

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Un SMR important. Ils demandent un ISP et une ASMR IV dans une sous-population de l'AMM qui, je le rappelle, est en association à un traitement optimal chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque, avec fraction d'éjection réduite, ce qui équivaut à une classe NYHA de III ou IV.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Comment définit-on le traitement optimal ? Est-ce que l'on met des diurétiques ?

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Là, on parle de traitements qui vont intervenir sur la morbi-mortalité, ce que n'ont jamais fait les diurétiques. Les diurétiques peuvent réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Mais là, on parle essentiellement de traitement de fond qui a un impact sur la morbi-mortalité. Les diurétiques sont considérés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque comme un traitement, on va dire, adjuvant, que l'on adapte en fonction des besoins du patient. Dans la mesure du possible, si le patient va mieux, ce qui est assez fréquent, en particulier pour des classes II avec un traitement de fond, on suspend les diurétiques. Ce n'est pas un traitement obligatoire. Ce n'est pas un traitement de fond. C'est un traitement que l'on adapte en fonction de l'évolution.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** Pour préciser, les diurétiques, c'est effectivement un traitement qui a des bénéfices symptomatiques évidents sur les œdèmes et sur l'essoufflement. Par contre, effectivement, c'est un médicament pour lequel nous n'avons jamais évalué l'impact sur la mortalité et sur la morbidité, type prévention des hospitalisations, des décompensations et hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Donc, c'est un traitement un peu particulier que l'usage a complètement validé et intégré. Il fait partie des bases, mais si on ne peut s'en passer, on est content de s'en passer. Donc, c'est un peu particulier. Et la question d'Olivier est vraiment intéressante, mais nous n'avons pas de réponse.

**Madeleine Grande, pour la HAS.-** Si je comprends bien, ce n'est pas vraiment en association, c'est en ajout en fait d'un traitement standard optimal. C'est peut-être cela qui est important.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Le traitement standard, il comprend déjà 3 ou 4.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Il faudrait le définir le traitement optimal dans l'avis. Quelle classe thérapeutique ?

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Il n'est pas certain que la quadrithérapie s'impose, parce que nous parlions tout à l'heure des recommandations et des recommandations européennes

qui traînaient, que nous allions avoir sans doute qu'à la fin du printemps, mais les recommandations américaines ont été publiées la semaine dernière. Elles sont toujours *on line* sur le site *American college of cardiology*. La publication papier n'est pas disponible. Elles sont intéressantes, parce qu'elles orientent beaucoup plus vers des trithérapies optimisées que vers des quadrithérapies. En fait, en première ligne, ils proposent aujourd'hui un inhibiteur du système rénine-angiotensine aldostérone, qui est soit un IEC, soit un ARNI, c'est-à-dire l'Entresto, soit un bloqueur des récepteurs minéralocorticoïdes, bien sûr, un bêtabloquant systématique, sachant que j'ai oublié de le préciser, mais l'Entresto est indiqué aujourd'hui comme choix préférentiel dans cette classe. Et si le patient n'est pas suffisamment amélioré, ils disent : ajouter soit une gliflozine, soit un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes s'ils n'en ont pas reçu en première ligne. Néanmoins, ce n'est pas plus aujourd'hui systématique. Ce n'est pas complètement illogique, parce que quand on regarde le détail de l'étude Entresto, nous voyons qu'il y avait une tendance à une interaction entre le bénéfice clinique d'Entresto et la prescription ou non d'ARM et le  $p$  pour cette interaction était à la limite de la significativité, à 0,10. Cette interaction se faisait dans le sens d'une moindre efficacité de l'Entresto en association avec un bloqueur des minéralocorticoïdes que l'Entresto sans bloqueur des récepteurs des minéralocorticoïdes. Donc, il y a quand même des arguments qui ne sont pas des arguments formels, mais des arguments qui sont assez forts et qui orienteraient effectivement aujourd'hui plutôt vers une trithérapie qui serait une trithérapie de type Entresto, bêtabloquants et gliflozines. C'est pour cela que la quadrithérapie n'est pas une destinée obligatoire.

**Françoise Degos, la vice-présidente.**- Mais là, nous avons cette recommandation *on line*, mais c'est encore un peu juste pour nous positionner définitivement.

**Claude Daubert, membre de la CT.**- Je trouve ça juste, parce nous sommes partis dans une logique de quadrithérapie, mais nous avons le sentiment que ce ne sera sans doute pas une quadrithérapie dans la pratique.

**Françoise Degos, la vice-présidente.**- Alors nous pouvons mettre « et/ou ».

**Mathilde Grande, pour la HAS.**- Nous pouvons mettre « après une quadrithérapie et/ou usage de l'Entresto », selon la place de l'Entresto.

**Françoise Degos, la vice-présidente.**- Il faut mettre à ce moment-là un IEC, plus ou moins l'Entresto.

**Claude Daubert, membre de la CT.**- Non, IEC ou Entresto.

**Un intervenant.**- IEC ou sartan.

**François Gueyffier, membre de la CT.**- Non, c'est Entresto.

**Un intervenant.**- Entresto, ce n'est pas uniquement un sartan. C'est une association. C'est déjà deux médicaments.

**Michel Clanet, le vice-président.**- Dans le cas particulier, il serait pertinent, surtout dans une stratégie thérapeutique qui est en train de bouger, de rester effectivement assez vague dans

la thérapie, comme vous le disiez tout à l'heure, qui a été optimisée, parce que je pense que la trithérapie optimisée, elle va bouger dans les mois qui viennent.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** Les recommandations, elles s'appuient sur des avis d'experts. Ils n'ont pas de biscuits sérieux plus que nous aujourd'hui pour dire que c'est telle stratégie qui est la meilleure. Et ça, c'est un point intéressant. Les Américains, ils ont choisi une stratégie. Mais bon, je ne sais pas sur quoi cela repose.

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Je pense que les Européens vont exactement dans le même sens.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Mais nous n'allons pas faire de recommandation ce soir.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** Nous pouvons insister sur le fait que c'est important de tester les stratégies de façon sérieuse.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** C'est à mettre dans la stratégie thérapeutique.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** A mettre dans l'avis.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Le vote, il va être sur ce médicament en *add-on* d'un traitement d'insuffisance cardiaque optimisé.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Et dans l'insuffisance cardiaque symptomatique.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** C'est l'indication de toute façon symptomatique.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Ah oui, pardon.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Ça, contre, nous n'avons pas la notion pour le SMR de ligne ou d'intention de traitement.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Oui, mais nous le mettrons dans la place, dans la strate. Mais sur le périmètre, l'AMM étant large, c'est vrai qu'en ajout d'un traitement optimal, cela semble pas mal et il y aura le miroir à faire, parce que l'AMM est plus large. Es-tu d'accord avec ça ?

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Le traitement optimal, si on ne sait pas ce qu'il y a dedans, c'est tout de même assez compliqué.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Nous savons ce qu'il y a dedans. Nous l'expliquerons dans la stratégie thérapeutique.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Si j'ai bien compris, ce serait un IEC ou un ARA-II ou Entresto plus bêtabloquant, plus anti-aldostérone.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Exactement.

**Claude Daubert, membre de la CT.-** L'anti-aldostérone plus ou moins. Dans DAPA-HF, comme dans les autres études du même type, la bithérapie de base, c'était un inhibiteur du système

rénine-angiotensine et un bêtabloquant et on pouvait éventuellement encourager la prescription d'un ARM, d'un bloqueur des minéralocorticoïdes. Ce n'était pas du tout une obligation.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Oui, nous pouvons mettre « le cas échéant » ou « plus ou moins ».

**François Gueyffier, membre de la CT.-** Non, il n'y avait quand même trois quarts des patients qui en avaient.

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Je parle du protocole et les critères d'inclusion, François.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Ça vous allait ce qu'elle a proposé, c'est-à-dire après un IEC et un sartan ou ARA-II ou Entresto, plus bêtabloquant, plus ou moins diurétique.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Non plus ou moins inhibiteur des minéralocorticoïdes. Les diurétiques, on ne les met pas dans le traitement de fond.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Quelle serait l'indication à ce moment-là de rajouter la dapagliflozine ?

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** En *add-on* d'un traitement bien conduit comprenant, etc.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Ce n'est pas simple. C'est pour que nous soyons bien d'accord.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Nous n'allons pas adopter aujourd'hui. Nous pourrions relire.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Je veux juste rajouter un point sur le libellé. Le plus ou moins, cela veut dire que l'on pourrait mettre la dapagliflozine à la place des inhibiteurs des minéralocorticoïdes.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Non, puisque nous le mettons en *add-on* d'un traitement bien conduit, comprenant, etc.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Oui, mais c'est « plus ou moins ».

**Claude Daubert, membre de la CT.-** IEC ou Entresto, bêtabloquant plus ou moins ARB.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Et encore par-dessus la dapagliflozine.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Non, puisque c'est en ajout d'un traitement qui comprend tout cela. Tu rajoutes.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Nous allons mettre tel quel.

**Olivier Saint-Jean, membre de la CT.-** J'ai une question. Est-ce que nous considérons dans ce traitement optimal que l'Entresto égal IEC égal ARA-II. Dans mes souvenirs, l'Entresto n'était indiqué qu'en cas d'échec d'un traitement bien conduit par IEC ou ARA-II.

**Claude Daubert, membre de la CT.-** C'était en 2016, il y a 5 ans maintenant et les choses ont beaucoup changé depuis, même si, comme je l'ai expliqué tout à l'heure, cela reste l'avis de la CT en 2016. Il n'a pas changé depuis.

**Olivier Saint-Jean, membre de la CT.-** Et est-ce qu'il y a eu des études convaincantes qui nous permettent de changer notre avis ?

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Surtout de tolérance, parce qu'en fait, les limitations à l'utilisation plus large d'Entresto en 2016, c'étaient les problèmes de tolérance avec le risque d'angioedème, puisqu'il y a un inhibiteur, la neprilysin, dedans, avec le risque d'hypotension, de chute, etc. Il y a eu depuis des études, y compris des études contrôlées qui ont analysé plus spécifiquement la tolérance et qui démontrent que la tolérance est meilleure que ce que l'on avait observé au départ. C'est pour cela que je pense qu'il ne sera pas déraisonnable, si la Commission de transparence avait le temps, et surtout si la firme le souhaitait, de réévaluer la place de l'Entresto aujourd'hui.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Nous pouvons rappeler ce médicament. Ce n'est pas dans les tuyaux ? Ça me parle. Nous n'avons parlé de le revoir.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Il faut voir s'il y a des études récentes aussi.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Il faudra se poser.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Nous allons passer au vote. Ils demandent un intérêt de santé publique.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Un SMR important, ISP, ASMR IV.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Cela me paraît raisonnable. Et enfin, votre miroir dans les autres conditions.

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Si je peux intervenir une dernière fois à propos de l'ASMR, quand nous ayons vu les gliflozines en octobre, nous avons constaté qu'il y avait deux effets très particuliers, l'un qui était la protection rénale et qui était soutenu par l'essai Cadence d'Invokana et l'autre qui était l'effet sur l'insuffisance cardiaque. Nous avons accordé à Invokana, pour cette indication très particulière, la néphroprotection dans la maladie rénale chronique, un ASMR de niveau III. Le niveau de preuve que nous voyons aujourd'hui avec la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque est de même niveau, en particulier dans Cadence, il n'y avait pas de démonstration d'un effet sur la mortalité globale. La mortalité cardiovasculaire à la limite supérieure de l'intervalle de confiance était à un, donc vraiment très limite. Les données n'étaient pas plus solides que celles que nous voyons aujourd'hui avec la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque. Je voulais rappeler tout de même cette évaluation et établir un parallèle.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Sachant qu'ici nous avons des données de qualité de vie aussi. Nous sommes vraiment dans une maladie qui altère la qualité de vie. C'est assez rare d'avoir des bonnes données de qualité de vie. C'est le cas ici sur la qualité de vie.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** C'est vrai, mais l'Entresto avait un ASMR IV. Ce n'est pas raisonnable que nous donnions plus là-dessus. Ce n'est pas logique.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Comment faisons-nous pour FORXIGA ? ISP, SMR et ASMR.

**Claire Brotons, pour la HAS.-** Et le miroir en même temps.

**Michel Clanet, le vice-président.-** Avons-nous des éléments pour l'ISP ou pas ?

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Il y a la qualité de vie.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** C'est un critère combiné sur les hospitalisations et les décès cardiovasculaires.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Cela pourrait rentrer dans votre doctrine de besoins partiellement couverts, encore que c'est discutable, vu le positionnement que vous lui donnez. Amélioration importante du parcours de santé sans dégradation de la morbi-mortalité. Vous avez même peut-être une amélioration.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Là, nous pouvons reconnaître un ISP avec cette qualité de vie.

**Claire Brotons, pour la HAS.-** Pouvons-nous nous placer dans le besoin non couvert ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Tu plus, tu penses ?

**Claire Brotons, pour la HAS.-** Là, nous n'avons plus de comparateur en fait.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Tu as raison, Claire, de le préciser, mais cela revient au même : amélioration importante dans le parcours, sans dégradation de la morbi-mortalité ou l'inverse, un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et pas de dégradation du parcours de santé ou de vie. Là, vous avez les deux en fait.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** C'est clair. Pouvons-nous faire le miroir dans le même temps ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Oui.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Cela fait quatre votes.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Oui.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Alors on y va.

**Olivier Saint-Jean, membre de la CT.-** Je n'ai pas très bien compris la question sur le miroir.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Ce sont toutes les situations où ce ne serait pas en association quelque part dans les lignes plus précoces de traitement.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Nous avons 17 voix pour la reconnaissance d'un ISP, 17 voix pour un SMR important, 17 voix pour une ASMR de niveau IV dans le périmètre restreint et 17 voix pour un SMR insuffisant dans les autres situations.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Excusez-moi. Pour le IV, nous sommes d'accord que c'est un IV dans la stratégie.

**Françoise Degos, la vice-présidente.-** Oui.

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