



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 janvier 2022

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

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## 1. JARDIANCE - Audition

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Le laboratoire est dans la salle d'attente. Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Je les fais entrer.

*(Barbara Kind, Arnaud Bedin, Damien Logeart et Sylvie Di Nicola rejoignent la séance.)*

**Pierre Cochat, Président.-** Bonjour, Messieurs-Dames de BOEHRINGER INGELHEIM et des experts. Bonne année. Merci de vous joindre à nous pour la discussion autour de JARDIANCE. Nous allons d'abord avoir une présentation du dossier par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons une contribution d'une association.

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Non.

**Pierre Cochat, Président.-** Pourtant je l'ai, c'est la Fédération française des diabétiques.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Il y en avait une, je l'ai déjà présentée.

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** C'était pour l'examen.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, pardon. Vous aurez un quart d'heure pour nous présenter vos données et nous aurons ensuite dix minutes de discussion avec vous.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous recevez le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM dans le cadre de l'audition de la spécialité JARDIANCE, à base d'empagliflozine, dans l'extension d'indication suivante : chez les adultes, pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Vous aviez rendu un avis le 24 novembre 2021 et aviez considéré que le SMR de JARDIANCE était important en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite qui reste symptomatique malgré ce traitement. Vous aviez considéré que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de JARDIANCE impliquait d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée, dont ENTRESTO, l'association sacubitril-valsartan, en éventuel remplacement d'un IEC ou d'un ARA II, si leur association était compatible avec le profil clinique du patient.

Vous aviez considéré que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication, notamment en première intention ou en ajout d'un traitement standard non optimisé incluant ENTRESTO.

Concernant l'ASMR, vous aviez considéré que l'ajout de JARDIANCE à un traitement standard optimisé n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu, soit une ASMR de niveau V dans la stratégie de prise en charge incluant FORXIGA, donc la dapagliflozine, des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite restant symptomatiques malgré ce traitement, compte tenu :

- de la démonstration dans l'étude EMPEROR-reduced de la supériorité de l'empagliflozine en association à un traitement standard optimisé par rapport à un placebo, dans une population sélectionnée, en termes de :
  - o réduction du premier événement du critère principal composite cliniquement pertinent combinant décès cardiovasculaires et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec une quantité d'effet jugée pertinente et objectivée par une différence absolue de 5,3 %,
  - o réduction de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (première et récurrente) ;

mais au regard :

- de l'absence de données robustes permettant de conclure sur la mortalité cardiovasculaire et sur la mortalité toutes causes, versus placebo, n'ont pas été évaluées de manière exploratoire ;
- de l'absence de données robustes permettant de conclure sur la qualité de vie, particulièrement altérée dans cette pathologie ;
- du profil de tolérance marqué notamment par des événements d'infections génitales, amputation, gangrène de Fournier, rapportés dans l'étude EMPEROR-reduced, chez les patients insuffisants cardiaques, diabétiques de type 2 ;
- de l'absence de données comparatives à la dapagliflozine, étant néanmoins considérée en développement concomitant dans cette indication.

Je cède donc la parole au laboratoire.

**Barbara Kind.**- Merci beaucoup. Je vais présenter mes slides. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs de la commission, au nom du laboratoire BOEHRINGER nous tenions tout d'abord à vous remercier de nous recevoir aujourd'hui dans le cadre de cette audition. Le laboratoire est représenté aujourd'hui par le Docteur Arnaud Bedin, Directeur médical, et par moi-même, Barbara Kind, en tant que Responsable accès au marché. Nous sommes accompagnés de Madame Sylvie Di Nicola, biostatisticienne pour la société Inferential, et du Professeur Damien Logeart, cardiologue à l'hôpital Lariboisière et spécialiste de l'insuffisance cardiaque et des cardiomyopathies.

L'objet de l'audition porte sur le niveau d'ASMR de JARDIANCE dans sa nouvelle indication, le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Nous nous permettons aujourd'hui de solliciter un niveau d'ASMR IV, de même ordre que celui de FORXIGA pour la même indication, puisque sur la base des deux études de phase 3 similaires que sont DAPA-HF pour la dapagliflozine et EMPEROR-reduced pour l'empagliflozine, le critère primaire combiné est atteint de manière semblable, avec un même niveau d'efficacité et selon un profil de tolérance favorable et conforme au profil attendu de ces molécules pour la classe des SGLT2.

Pour autant, après une lecture attentive du projet d'avis de JARDIANCE, nous avons identifié un certain nombre d'interrogations que vous pouviez avoir portant notamment sur l'analyse d'un sous-critère du critère primaire combiné de notre étude EMPEROR-reduced, en termes de réduction de la mortalité cardiovasculaire en comparaison aux résultats de FORXIGA sur ce

même sous-critère dans son étude DAPA-HF. Nous reviendrons donc dans un instant sur ces deux points d'ordres méthodologique et clinique.

Juste avant de céder la parole à Madame Di Nicola, nous voulions revenir sur le caractère concomitant du développement des études cliniques de FORXIGA et de JARDIANCE, puisque comme vous pouvez le voir sur cette diapositive, les premiers patients de ces deux études, DAPA-HF pour FORXIGA et EMPEROR-reduced pour JARDIANCE, ont été randomisés à moins de deux mois d'intervalle. De ce fait, aucune comparaison directe entre les molécules n'était possible.

Je cède la parole à Madame Di Nicola.

**Sylvie Di Nicola.**- Merci. Bonjour à tous. Nous nous permettons de remémorer sur cette diapositive et la suivante les éléments relatifs à l'interprétation des résultats des analyses comparatives des critères des études DAPA-HF et EMPEROR-reduced. Le critère primaire dans chacune des deux études était un critère composite dont la constitution est rappelée dans le tableau à l'écran. Les critères individuels composant le critère primaire de l'étude DAPA-HF étaient les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les passages aux urgences pour insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires. Ces critères individuels composant le critère primaire pour l'étude EMPEROR-reduced étaient les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les décès cardiovasculaires.

Nous rappelons que sur le plan méthodologique, le critère primaire composite dans sa globalité est utilisable pour comparer FORXIGA ou JARDIANCE au placebo, en application de la procédure des tests préspecifiée dans les deux études. Les critères individuels composant les critères primaires, dont les décès cardiovasculaires, ne sont pas utilisables pour ces comparaisons et leurs résultats sont présentés à titre informatif, sans p valeur d'ailleurs dans les publications de ces études, et ne peuvent être considérés que comme exploratoires. Nous ne pouvons donc avoir de conclusion de significativité statistique que sur le critère primaire composite, dont les résultats sont similaires dans les deux études. Les résultats pour les composantes individuelles du critère primaire ne peuvent pas être utilisés pour comparer les deux études.

Je vous remercie et je cède la parole au Professeur Logeart.

**Damien Logeart.**- Bonjour à tous. Avec cette diapositive, je souhaite d'abord rappeler le poids de l'insuffisance cardiaque pour les patients et la société. L'insuffisance cardiaque est en effet responsable d'environ 65 000 décès annuels et de 150 000 hospitalisations annuelles, et la perspective des prochaines années est plutôt une hausse de ces hospitalisations. Je tiens à rappeler que ces hospitalisations sont longues, de 8 à 9 jours en moyenne, avec un taux de décès intrahospitaliers qui reste conséquent.

Également, de façon importante, chaque hospitalisation augmente le risque ultérieur de nouvelles complications, y compris de décès, et ceci est illustré sur la partie basse de la diapositive avec ces deux figures. Par exemple, en bas à droite, ce sont les résultats d'une analyse de cohorte qui montre bien qu'une deuxième hospitalisation est associée à un pronostic plus défavorable qu'après la première, et ainsi de suite pour la troisième et la quatrième. C'est pour cela qu'une hospitalisation pour décompensation de l'insuffisance

cardiaque est toujours considérée comme un événement grave dans l'histoire naturelle d'un patient insuffisant cardiaque.

Le médecin a à sa disposition une panoplie thérapeutique qui s'est progressivement enrichie de nouvelles classes médicamenteuses, et cette diapositive montre les dernières recommandations européennes qui sont les recommandations endossées par la Société française de cardiologie et qui ont été publiées tout à fait récemment, le 1<sup>er</sup> septembre 2021. Ces recommandations proposent, avec le niveau de recommandation le plus élevé, de prescrire en première ligne l'ensemble des classes thérapeutiques qui ont démontré un bénéfice sur la morbidité, à savoir un IEC ou du sacubitril-valsartan, un bêtabloquant, un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, et un inhibiteur du SGLT2, qui peut être de l'empagliflozine ou de la dapagliflozine.

Les deux grandes nouveautés dans ces recommandations 2021, par rapport aux précédentes, étaient bien sûr l'introduction des inhibiteurs de SGLT2, mais également cette première ligne qui est proposée sans hiérarchisation, contrairement aux précédentes recommandations, puisqu'auparavant il était d'abord recommandé de prescrire un IEC à pleine dose, puis un bêtabloquant à pleine dose, puis un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, et éventuellement du sacubitril-valsartan. Dorénavant, il est conseillé de prescrire l'ensemble de ces classes, si possible bien sûr, c'est-à-dire en fonction de la tolérance et dans un délai court, la titration venant un peu secondairement.

Pour revenir sur cette classe des inhibiteurs de SGLT2, cette diapositive rappelle le développement initial qui avait été fait dans le diabète de type 2, puisque cette classe a des propriétés antidiabétiques via l'effet glycosurique. Comme demandé par les autorités internationales pour toutes les classes d'antidiabétiques, les inhibiteurs de SGLT2 devaient d'abord démontrer leur innocuité cardiovasculaire. Cette diapositive montre les grands essais randomisés qui avaient été faits dans ce contexte-là, et on voit que les différentes molécules avaient bien démontré leur innocuité cardiovasculaire, et même montré une supériorité sur le critère composite de morbidité cardiovasculaire, au moins pour ce qui est de l'empagliflozine.

L'autre fait important était que toutes les molécules de la classe étaient associées à une diminution majeure du risque de survenue d'insuffisance cardiaque, mais ce sont des chiffres qui à l'époque étaient inattendus. À partir de ces résultats, cette classe thérapeutique a été testée dans l'insuffisance cardiaque, chez les patients ayant ou non un diabète, et ceci d'abord dans l'insuffisance cardiaque à FE réduite. Les deux grands essais randomisés contre placebo sont PARAGON-HF et EMPEROR-reduced, avec des schémas d'études quand même très proches et des débuts d'inclusion simultanés en 2017, comme cela a été rappelé précédemment.

Une différence entre les deux essais résidait dans les critères d'inclusion, qui étaient plus restrictifs pour l'essai EMPEROR avec l'empagliflozine. Cette diapositive montre en effet que les patients inclus dans l'essai EMPEROR étaient sensiblement plus sévères. Ils avaient par exemple des taux sanguins de NT-proBNP plus élevés. Je vous rappelle que le taux de NT-proBNP est le marqueur de sévérité le plus consensuel dans l'insuffisance cardiaque, et ces patients étaient par ailleurs significativement mieux traités, avec davantage de patients recevant du sacubitril-valsartan, presque le double, et également plus de patients recevant un défibrillateur automatique implantable ou une resynchronisation.

La diapositive suivante montre le résultat sur le critère principal dans les deux essais, DAPA et EMPEROR. Ce critère principal était un composite de la mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, comme cela a été rappelé précédemment. De façon remarquable, le bénéfice de l'inhibiteur de SGLT2 était similaire dans les deux essais, avec une réduction du risque relatif de 26 %, une diminution du risque en valeur absolue de 4,9 % pour la dapagliflozine et de 5,3 % pour l'empagliflozine, et finalement un nombre de patients à traiter pour prévenir un événement de 21 et 19 respectivement. Bien sûr, ces résultats restaient positifs que les patients soient diabétiques ou non.

Par ailleurs, il y avait deux critères secondaires hiérarchisés. Le premier était le nombre total d'hospitalisations, et pas uniquement la première hospitalisation. Cette diapositive en rappelle le résultat, à savoir une réduction importante, de 30 %, des premières hospitalisations et des hospitalisations récurrentes, donc de l'ensemble des hospitalisations.

Le deuxième critère secondaire concernait la néphroprotection, qui était analysée via la pente du déclin de la fonction rénale au cours du suivi. Cette diapositive en montre le résultat. Il y a un bénéfice de l'empagliflozine, avec une pente de dégradation de la fonction rénale qui est amortie au fil du temps par rapport au placebo. En tout cas, en tant que cardiologue, ces résultats me semblent importants à souligner car il est bien connu que l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une dégradation accélérée de la fonction rénale.

On peut rappeler aussi que l'insuffisance rénale, en tant que comorbidité, est présente chez la moitié des insuffisants cardiaques et que cette insuffisance rénale représente l'un des deux ou trois principaux facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque. Enfin, ce qui est également important, c'est que la dégradation de la fonction rénale est responsable d'un défaut de prescription ou d'un abandon de prescription de plusieurs classes médicamenteuses recommandées, comme par exemple le SGLT2 et les anti-aldostérone.

Je finirai par cette diapositive qui rappelle le profil de tolérance de l'empagliflozine, qui est apparu favorable au sein de l'étude EMPEROR comme dans d'autres essais publiés depuis. Je me permets d'insister sur le fait que ce profil de tolérance est vraiment un élément clé dans la bonne prise en charge de l'insuffisance cardiaque, puisqu'en effet on observe, en tout cas dans les cohortes dites de vraie vie, un défaut de prescription des classes médicamenteuses recommandées essentiellement en raison de problèmes de tolérance, que ce soit sur la fonction rénale ou la pression artérielle. Pour exemple, comme je l'ai déjà évoqué précédemment, les anti-aldostérone, les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, ne sont prescrits au mieux que dans un tiers des cas dans ces études, et quand il est demandé pourquoi il s'agit le plus souvent de problèmes liés à la dégradation de la fonction rénale ou à l'augmentation de la kaliémie. On peut aussi signaler comme exemple le taux de prescription du sacubitril-valsartan, qui reste quand même assez modeste quatre ans après son remboursement, en raison notamment de son effet hypotenseur marqué.

Voici les quelques éléments que je voulais souligner. Je repasse la parole à Madame Kind, du laboratoire BOEHRINGER.

**Barbara Kind.**- Merci, Professeur Logeart. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs de la commission, nous espérons vous avoir apporté les informations confirmant une efficacité de JARDIANCE et un profil de tolérance de JARDIANCE comparable à celui de FORXIGA. C'est

à ce titre que nous sollicitons votre réflexion sur notre demande d'ASMR IV au même titre que FORXIGA dans la stratégie thérapeutique.

Enfin, si vous nous le permettez, concernant le texte de l'avis de JARDIANCE, nous aimerions solliciter également une cohérence des évaluations entre l'avis de JARDIANCE et l'avis de FORXIGA, en termes de tolérance, afin notamment que ce nouvel avis de JARDIANCE prenne en considération les conclusions dernièrement rendues par la commission de la transparence dans son rapport d'évaluation des gliflozines en octobre dernier. Merci pour votre attention.

**Pierre Cochat, Président.-** Merci bien. C'est parfait pour le temps. Nous avons déjà un commentaire de Jean-Christophe Lega.

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** Merci beaucoup. J'avais une question pour Madame Sylvie Di Nicola suite à son excellente présentation. J'avais notion que sur un composite, il y avait trois prérequis qui devaient être remplis. Le premier est que les événements constituant le composite aient le même poids clinique. Là, il y a la mortalité et la morbidité. Le deuxième est que leur fréquence, leur risque de base, soit à peu près identique. Le troisième, enfin, est que la réduction de l'effet soit constante, voire significative, pour l'ensemble de ces critères. En tout cas, c'est un élément que l'on regarde a posteriori, puis évidemment si la morbidité est réduite et pas la mortalité, on construit systématiquement un critère de morbimortalité et la mortalité n'est jamais remplie.

Est-ce que cela modifie un peu votre analyse, Madame Di Nicola ? Je ne mets pas en cause le fait que quand on fait un critère de jugement principal, il reste principal. Vous l'avez très bien dit. On ne va pas après subanalyser des données parfaitement exploratoires, mais cela fait partie aussi des bonnes pratiques que de vérifier que ces prérequis sur le composite soient bien remplis.

**Sylvie Di Nicola.-** J'entends tout à fait ce que vous dites et je suis d'accord avec votre réflexion en ce qui concerne le fait de vérifier l'homogénéité des résultats des différents critères individuels composant le critère composite. Néanmoins, ce que je voudrais souligner, c'est que s'agissant d'une conclusion de démonstration d'une efficacité et d'un bénéfice du traitement sur ces critères, si ces critères ne sont pas prévus préalablement dans la procédure de test hiérarchique, il ne peut pas être tiré de conclusion, comme pour n'importe quel autre critère qui ne serait pas constitutif du critère primaire, comme un critère secondaire ou un critère exploratoire.

Si tel était le cas, mon propos est de dire que certainement, le schéma de l'étude aurait peut-être été construit différemment. C'est-à-dire que dans les simulations qui sont conduites préalablement pour déterminer le nombre de patients, le nombre d'événements ou la puissance statistique que l'on recherche, on prend en compte le fait de vouloir trouver un résultat significatif sur des critères individuels composant le critère composite. S'agissant de l'étude EMPEROR-reduced, cela aurait pu conduire, je ne sais pas, puisque tout cela est très exploratoire, à peut-être inclure plus de patients pour avoir un peu plus de puissance statistique, et alors la démonstration aurait pu être faite.

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** Pour aller dans votre idée, mais il est toujours compliqué ou hasardeux de refaire l'histoire a posteriori, n'aurait-on pas pu imaginer que le

design prévoit d'emblée une analyse hiérarchique avec le critère composite, et que si positif on aille à la mortalité, si BOEHRINGER INGELHEIM pensait que la molécule était prometteuse ? Vous voyez ce que je veux dire ? Est-ce qu'on ne peut pas regretter ce point, finalement ?

**Sylvie Di Nicola.-** On peut certainement le regretter. Maintenant, comme vous le dites, on ne peut pas réécrire l'histoire donc on ne peut avancer qu'avec les informations que l'on a. Simplement, dans un souci d'équité, je peux souligner que ce critère individuel des décès cardiovasculaires dans l'étude DAPA-HF n'était pas non plus inclus dans une procédure de test préspecifiée, et que donc un résultat qui apparemment peut paraître significatif ne permet en fait pas de tirer de conclusion de bénéfice du traitement dans cette étude non plus. C'est un résultat susceptible d'être survenu par hasard.

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** Cela s'entend. Je vous remercie de votre commentaire.

**Pierre Cochat, Président.-** Merci. Jean-Claude Daubert ?

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Je voudrais revenir sur ce problème de puissance. Je voudrais faire une réflexion générale et avoir l'avis de Damien Logeart sur l'évolution qui se dessine, étude après étude, dans les grands essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque. Lorsqu'on revient sur les études phares de la dernière décennie, c'est-à-dire PARADIGM avec ENTRESTO, DAPA-HF avec dapagliflozine, EMPEROR avec empagliflozine, et plus récemment VICTORIA avec vericiguat, on est frappé par la réduction continue des effectifs, et surtout des durées de suivi.

Cette diminution de puissance a finalement peu d'impact sur l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, puisque c'est un événement fréquent et précoce. Il n'en va pas de même pour les décès, qui sont heureusement des événements plus rares et plus tardifs et dans les essais positifs sur la mortalité, il est rare que les courbes se séparent avant 12 mois. La question est la suivante. Faut-il encore considérer la mortalité comme un critère de jugement principal essentiel dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ?

**Damien Logeart.-** Bonjour, Monsieur Daubert. C'est une question philosophique, là. Effectivement, on peut se poser la question. PARADIGM, c'était 8 000 patients et 4 ans de suivi, et on voit effectivement la dégringolade, en termes de durée de suivi et du nombre de patients. On voit bien que l'on cherche avant tout à montrer un bénéfice sur les hospitalisations.

J'ai voulu à rappeler dans mon exposé que les hospitalisations sont quand même un peu le marqueur de l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Ce n'est pas forcément une démonstration, bien sûr, mais cela reste un marqueur. Plus on est hospitalisé, moins bien cela va se passer ultérieurement. De là à dire que c'est le seul critère et un critère de substitution à la mortalité, je n'irai quand même pas jusque-là.

Je regrette un peu, effectivement, que l'on n'aille pas beaucoup plus loin dans la recherche d'un effet sur la mortalité, avec des durées de suivi plus longues, surtout, mais bon, c'est comme cela. Actuellement, la priorité est donnée au fait de réduire ce que l'on appelle le

fardeau, ou en tout cas le poids lié aux hospitalisations. Quelque part, les hospitalisations c'est aussi un peu la qualité de vie de ces patients, quand ils passent 10 jours à l'hôpital, etc.

C'est vrai que c'est l'élément central, en tout cas. Par exemple, on a vu les déboires du sacubitril-valsartan dans le post-infarctus, avec l'essai PARADISE au début de l'année, où cela devient compliqué de démontrer un effet sur la mortalité parce qu'on a quand même beaucoup de couches de médicaments. Comme vous venez de le rappeler, la mortalité devient un peu plus rare qu'il y a vingt ou trente ans, donc cela devient plus compliqué à bien démontrer, d'où cette tendance à se concentrer sur les hospitalisations, qui à mon sens restent quand même le critère.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Bonjour, je suis chef de projet au service d'évaluation des médicaments. J'ai une question par rapport à la variation du DFG au cours du temps. Dans le groupe empagliflozine, il y avait une chute initiale du DFG. Je voulais savoir si vous pouviez l'expliquer. Pourriez-vous préciser si cela a été pris en compte dans le calcul de la pente, comparé au placebo ?

**Damien Logeart.-** Oui, on peut l'expliquer. C'est produit par toutes les gliflozines. Toutes provoquent cette diminution minime mais très précoce après l'introduction de la gliflozine. Cela a été reproduit partout. Cela a été expliqué, d'un point de vue mécanistique, par une vasoconstriction de l'artériole afférente. Je ne vais pas entrer trop dans les détails du mécanisme, mais c'est un peu comme pour l'introduction des IEC ou des ARA II, qui provoque également une petite diminution initiale du débit de filtration glomérulaire due à la vasodilatation ou la diminution de la vasoconstriction de l'artériole efférente. Là, c'est l'inverse, c'est sur l'artériole afférente. C'est parfaitement expliqué. Quand on arrête la molécule, le taux du débit de filtration glomérulaire revient à son état initial. Cela a été reproduit dans plusieurs études avec toutes les molécules. Après, est-ce que cela a été pris en compte dans le calcul de la pente ? Je ne sais pas. Je ne saurais pas répondre à cette question.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Merci.

**Pierre Cochat, Président.-** Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori, non. Je vous remercie beaucoup pour toutes ces précisions. Nous allons maintenant rediscuter au sein de la commission. Merci, bon après-midi.

*(Barbara Kind, Arnaud Bedin, Damien Logeart et Sylvie Di Nicola quittent la séance.)*

**Pierre Cochat, Président.-** Il y a une question de Jean-Christophe Mercier.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Je voulais savoir si par hasard leur demande n'était pas liée à notre imprécision entre ASMR V dans la stratégie et ASMR IV « comme », parce que j'ai le sentiment qu'il y a une confusion entre les deux.

**Pierre Cochat, Président.-** Nous nous sommes dit cela aussi.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** C'est peut-être pour cela qu'ils reviennent à la charge.

**Pierre Cochat, Président.-** Vous vous rappelez peut-être que le vote était assez serré. Au niveau du Bureau, nous étions assez favorables à l'ASMR IV « comme ».

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Ce n'est pas choquant.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** La discussion avait été essentiellement de savoir si l'on prenait en compte cet effet relatif sur l'interprétation de la mortalité cardiovasculaire ou pas, avec le problème que pour la dapagliflozine, l'essai thérapeutique comportait pratiquement deux fois plus de patients, avec donc une puissance peut-être plus importante. Finalement, maintenons-nous l'interprétation que nous avons faite? Je pense que cela mériterait également que Sylvie nous donne son avis.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Ce que je pense, c'est qu'il y a la statistique, avec la rigidité de la signification statistique, les petits p, des contrôles du risque alpha, etc., et là de toute façon la statisticienne a raison dans ce qu'elle a dit, c'est un critère de jugement principal qui dicte la décision. Maintenant, si ce n'était que cela, on n'aurait pas besoin de se réunir et on pourrait faire cela par ordinateur sans avoir besoin d'interpréter plus loin les résultats d'un petit p.

Je pense que dans l'évaluation d'un critère de jugement composite, comme l'a dit tout à l'heure Jean-Christophe, il y a la part importante des composantes que l'on a mise dans le critère pour s'assurer de la pertinence de ce critère, d'une certaine façon.

Ce que disent les statisticiens, et j'ai trouvé des références que je vous ai envoyées à la fois dans la littérature statistique et dans la littérature plus réglementaire comme celle de la FDA, c'est que pour bien interpréter l'effet d'un traitement sur un critère composite, il faut s'assurer, comme l'a dit Jean-Christophe, que l'effet du médicament soit homogène sur les diverses composantes.

Cela ne se mesure pas simplement en termes de significativité statistique, comme a cherché à botter un peu en touche la statisticienne. Là, on voit que les effets sur les différentes composantes du critère ne sont pas du même ordre que pour FORXIGA, et je pense que c'est un peu ce qui avait emporté notre discussion la dernière fois. C'est qu'ici, la mortalité comme première occurrence ne concerne que 30 % des malades qui ont un événement, et le HR est de l'ordre de 0,9, et même supérieur à 0,9, alors que dans l'essai FORXIGA il est à 0,8.

Je pense que c'est important, en termes d'interprétation des résultats d'un critère composite, de s'autoriser ces interprétations qui reposent cette fois-ci non pas sur l'intervalle de confiance, qui est significatif dans un cas et pas dans l'autre, mais aussi sur la mesure ponctuelle qui montre un effet bien moindre, il me semble, sur des effectifs qui jouent sur la précision mais pas sur la valeur de l'estimation ponctuelle.

Enfin, j'ai été surprise de voir la confrontation des deux courbes. Dans mon souvenir, dans l'essai sur la dapagliflozine, le suivi m'avait l'air plus long. En fait, les courbes de survie ont l'air d'aller beaucoup moins loin que dans l'essai JARDIANCE, donc c'est d'autant plus surprenant, si le suivi est plus long, de ne pas avoir pu observer d'effet si tant est que c'était la même chose et que l'on était limité dans le temps. S'il y avait eu un suivi inférieur on aurait pu l'expliquer par cela, mais ce n'est pas le cas.

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Le suivi médian, avec 19 mois, était plus long dans DAPA-HF que dans EMPEROR-reduced, où il était de 16 mois.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Oui, mais les courbes de survie vont plus loin.

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Oui, bien sûr. Je parle de suivi médian dans l'étude.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** La dernière chose que je voulais vous dire, et c'est ce qui m'interpelle un peu ici mais c'est autre chose, c'est aussi le fait que dans les critères composites, les composantes, ce sont vraiment les premiers événements qui surviennent qui sont comptabilisés. Si l'hospitalisation est suivie par un décès, par exemple, le décès n'est absolument pas pris en compte. C'est une des limites aussi de ces évaluations, puisque si l'hospitalisation est plus précoce dans un essai que dans l'autre, pour des raisons peut-être liées aux malades mais pas seulement, on diminue les chances de voir un effet sur la mortalité comme composante du critère, mais c'est un peu autre chose.

**Pierre Cochat, Président.-** Jean-Claude, tu voulais rebondir ?

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Non, je pense que l'éventuelle différence entre les deux études s'explique par la puissance. Il y avait 1 000 patients de moins dans EMPEROR que dans DAPA-HF, et comme je le redisais à l'instant, le suivi médian a été de 3 mois de plus dans DAPA-HF que dans EMPEROR. Or, sur des durées globales qui sont quand même assez courtes, à 16 et 19 mois, 3 mois cela compte surtout sur la mortalité donc je pense que l'explication est là. Sinon, les résultats des études sont tout à fait similaires et le message que l'on peut en tirer est tout à fait similaire.

**Pierre Cochat, Président.-** Jean-Christophe Lega ?

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** C'était pour rebondir sur ce qu'a dit Sylvie, et merci encore pour ces analyses. En plus, c'est ce qu'a dit l'expert clinicien sollicité par le laboratoire, il n'y a pas de surrogacy entre l'hospitalisation et la mortalité, ce qui pose aussi problème, dans un composite.

C'est-à-dire que l'on observe deux effets qui sont potentiellement complètement différents par rapport aux propriétés, et on a quasiment une interaction, certes qualitative, avec une réduction de 31 % pour l'événement qui m'intéresse le moins, qui est l'hospitalisation, et 8 % pour la mortalité cardiovasculaire, donc vous voyez que ce n'est pas rien. Si cela existe, ce n'est pas grand-chose sur la mortalité cardiovasculaire et beaucoup sur l'hospitalisation, sans que l'on puisse dire, contrairement à ce que l'on voyait du graphique fait à la main par notre collègue expert du laboratoire, si la prévention de l'hospitalisation réduit vraiment le décès par ailleurs.

On doit aller voir dans le composite, et en tant que clinicien on ne peut pas accepter un composite comme cela. Il faut absolument voir les effets pour chacune des molécules parce que sinon, évidemment, la mortalité noie toujours l'événement non mortel par sa fréquence.

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** C'est une critique générale sur tous les essais pour l'insuffisance cardiaque qui, depuis vingt ans, sont basés sur ce composite d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire. Comme la durée de suivi se limite

de plus en plus et que la mortalité diminue aussi avec des traitements plus efficaces, il devient extrêmement difficile de montrer un effet sur la mortalité.

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** Sous réserve méthodologique de la hiérarchie qui n'était pas présente, il y a une étude qui le montre et l'autre pas, alors qu'elles ont été faites dans une concordance temporelle à peu près absolue.

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Oui, tout à fait. Il y a une étude qui le démontre. Veux-tu faire allusion à l'étude de dapagliflozine, ou aux études antérieures ?

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** Non, à DAPA-HF.

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Oui, dans DAPA-HF il y a une réduction de la mortalité cardiovasculaire avec 1 000 patients en plus et 3 mois de suivi supplémentaires.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Oui, mais en même temps, la puissance joue surtout sur la précision de l'intervalle de confiance, plus que sur un HR. Je ne vois pas pourquoi vous pensez que le fait d'avoir un suivi de 3 mois supplémentaires conduirait à un HR de 0,9 à 0,8. Ces calculs sont faits sous l'hypothèse de risques proportionnels. C'est une moyenne de rapports de risques sur le temps de suivi, mais il n'y a pas de raison de penser que cela va diminuer avec 3 mois de suivi supplémentaires.

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Non, mais c'est la question que j'ai posée à l'expert tout à l'heure, la mortalité est un phénomène retardé dans l'insuffisance cardiaque stabilisée, alors que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont un événement précoce. La mortalité est beaucoup plus tardive.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Là ce sont les premiers événements.

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Quand on regarde les essais positifs sur la mortalité, les courbes ne divergent jamais avant 12 mois et on imagine bien qu'avec des essais relativement brefs comme l'est l'essai EMPEROR avec empagliflozine, avec un suivi moyen de 16 mois, il est très difficile de démontrer un effet sur la mortalité, mais c'est un problème de puissance et il est évident que le laboratoire aurait dû construire son essai différemment s'il voulait démontrer un effet sur la mortalité.

**Pierre Cochat, Président.-** Je trouve que dans la discussion, que je comprends bien, on discute plutôt d'éléments qui appartiennent au SMR plus qu'à l'ASMR.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Je ne suis pas sûr, Pierre. Là, on est en train de comparer de façon indirecte deux médicaments, et la question qui se pose est de savoir si c'est un effet famille ou si c'est un effet produit dans la famille, ou si c'est simplement le fait qu'il y a un essai moins bien fait que l'autre méthodologiquement, et c'est cela que l'on pénalise ou pas. Je ne sais pas répondre à ces questions, très précisément.

**Pierre Cochat, Président.-** D'accord, la puissance est peut-être un peu moins bonne, mais dans l'absolu elle n'est pas mauvaise. Les effectifs ne sont pas non plus ridicules dans l'étude EMPEROR.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** J'insiste là-dessus parce que je pense que ce n'est pas tout à fait clair, mais on parle de l'effet sur les composantes du critère, donc on ne prend pas tous les décès. On ne prend que les décès survenus en premier, donc ce sont les décès précoces, pour répondre à Monsieur Daubert.

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Oui, mais ceci dit, on a quand même la mortalité cardiovasculaire en données exploratoires.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Oui, mais le laboratoire met en avant dans sa diapositive les effets sur les composantes des deux essais en comparaison, en nous disant que l'on ne va pas à comparer les composantes du critère composite. C'est la base de sa réflexion. C'est pour cela que j'insiste là-dessus.

**Jean-Claude Daubert, membre de la CT.-** Tout à fait. Je l'admets.

**Pierre Cochat, Président.-** Je pense qu'il faut peut-être que nous revotons sur le maintien ou non de l'avis. Je vais vous donner ce que nous avons dit au niveau du Bureau. Je ne l'ai pas recherché.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous étions pour l'aligner avec FORXIGA.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Est-ce qu'il ne serait pas plus rapide pour voter sur le niveau d'ASMR ?

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Oui, c'est cela. C'est soit le maintien de l'ASMR V, soit le passage à l'ASMR IV.

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, nous n'allons pas revoter le SMR.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Ce que je voulais dire, c'est de ne pas voter sur le maintien ou non-maintien, parce que si nous ne votons pas le maintien il faut faire un deuxième vote.

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Oui, nous votons sur l'ASMR.

**Pierre Cochat, Président.-** Tu as raison, cela fera gagner du temps. Pour mémoire, c'était une ASMR V et le laboratoire demande une ASMR IV.

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** C'est cela. C'était une ASMR V dans la stratégie, et là le laboratoire demande une ASMR IV au même titre que FORXIGA.

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

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Compte tenu du nombre de présents et de leur statut, Mesdames Aslangul, Eiden, Locher et Barka ne prennent pas part au vote. Concernant le niveau de l'ASMR, nous avons 10 voix pour le maintien de l'ASMR V dans la stratégie et 12 voix pour un passage à une ASMR IV au même titre que FORXIGA.

**Pierre Cochat, Président.-** C'est un vote aussi difficile qu'il l'avait été la dernière fois.

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** C'est cela. C'est exactement le même nombre de votes.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** En sens inverse.

**Albert Trinh-Duc, membre de la CT.-** La moralité, moi qui suis tout nouveau, c'est que cela va encourager les laboratoires à passer une deuxième fois parce que statistiquement, plus on va les démultiplier et plus la barre va passer de l'autre côté.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** C'est d'autant plus vrai quand ce sont des situations où nous étions déjà partagés, donc qu'ils soient revenus ou non, si nous avons voté deux heures après nous aurions peut-être été du bon ou du mauvais côté, et là cela laisse penser que ça, grâce à leur intervention que nous avons pu prendre un jugement éclairé. C'est cela qui me gêne le plus.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Je pense qu'il y a un biais cognitif, Sylvie, parce qu'il n'y a pas de bon et de mauvais côté.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Excuse-moi, j'ai mal choisi mes termes. Je veux dire que l'on passe d'un côté ou de l'autre de la force alors que c'est un peu un classement aléatoire quand on est aussi divisé. Je me demandais s'il n'y avait pas une stratégie à avoir en premier vote quand nous sommes aussi divisés. Sinon, je trouve que cela donne un sentiment désagréable de penser que nous nous sommes trompés et qu'il faut que le laboratoire vienne nous expliquer pourquoi nous nous sommes trompés.

**Albert Trinh-Duc, membre de la CT.-** Cela donne un vrai signal, j'ai l'impression.

**Pierre Cochat, Président.-** Je pense que ce n'est pas un bon signal de penser que l'on ne se trompe jamais, parce que je pense que surtout sur des votes comme celui-là, où nous étions très proches d'une certaine moyenne ou nous nous retrouvons très proches de la même moyenne mais de l'autre côté, c'est beaucoup plus compliqué.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Cela ne veut pas dire qu'il y en a un qui a plus raison que l'autre, Pierre.

**Pierre Cochat, Président.-** Je suis d'accord, mais le fait d'avoir un dialogue avec les parties concernées, d'abord c'est de bon aloi, et nous ne pourrions pas le supprimer. Ce n'est pas possible. Nous ne pouvons pas envisager qu'il n'y ait pas d'échange et d'audition. Il y a des fois où nous n'avons pas été toujours logiques. En l'occurrence, ici, j'avoue que la différence que nous affichions avec notre vote précédent entre les deux molécules, globalement, me gêne un peu parce que je pense que nous sommes tous convaincus que c'est quasiment la même chose, alors qu'une ASMR IV et une ASMR V, ce n'est pas du tout la même chose. Je vois que Jean-Christophe n'est pas d'accord, mais bon.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Il y a 12 personnes qui sont d'accord et 10 qui ne le sont pas. Je pense que nous pouvons revoter une troisième fois pour faire le test.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** En matière de justice, il y a toujours des appels.

**Pierre Cochat, Président.-** C'est cela.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** J'ai un autre commentaire. Il y a toujours une ambiguïté entre l'ASMR IV vis-à-vis des situations préalables et l'ASMR V vis-à-vis de la stratégie incluant un autre nouveau venu. Là, très sincèrement, quand j'ai vu la demande de BOEHRINGER, je me suis dit que cela aurait pu se régler sans audition. Cela veut dire qu'il faut que nous évitions les situations où il y en a certains qui votent une ASMR IV en pensant « ASMR IV versus le placebo » ou je ne sais quoi d'avant, et d'autres qui votent une ASMR V, non pas versus le placebo mais versus l'état modifié par l'autre médicament concomitant.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Sur ce sujet, pourquoi le laboratoire revient ? Il est revenu pour les deux premières diapositives. Le reste, il s'en fichait complètement. C'était pour pouvoir être ASMR IV comme FORXIGA, et alors il faut comprendre pourquoi il y a une différence à l'évidence dans la conséquence qu'il y aura derrière. Pour nous, nous avons l'impression que c'était pareil, mais pour le laboratoire, et tu le sais très bien Serge, cela n'a pas la même signification. C'est une réalité.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Tout à fait. Je suis d'accord. Jean-Christophe demande la parole.

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** Merci beaucoup. Je pense qu'il y a aussi une question purement méthodologique. C'est-à-dire que nous n'avons pas tous la même analyse sur le diagnostic d'un composite. Je ne veux pas faire des réunions, mais si l'on produisait une doctrine par rapport à cela, et la FDA l'a faite, cela levait une bonne partie de l'ambiguïté.

**Pierre Cochat, Président.-** Bon. Ok. Vous ne nous simplifiez pas la tâche.

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