HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 septembre 2023

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Seul l'avis d… …atoire

1. Examen extension d'indication : FORXIGA 10 mg (Insuffisance cardiaque chronique) (FEVG) (CT-20179) ASTRAZENECA

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On passe à FORXIGA. Nous avons deux experts internes, Jean-Claude Daubert et Jean-Christophe Lega.

Une chef de projet pour la HAS.- Vous allez examiner l'extension d'indication de FORXIGA, dapagliflozine, 10 mg en comprimé pelliculé. C'est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2. L'inscription concerne la liste en ville et à l'hôpital. L'indication actuelle est le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique obtenue en mars 2023. Au préalable, l'indication était le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. Dans le cadre de l'examen de ce jour, la CT va se concentrer sur le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique asymptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40 %.

La revendication du laboratoire est un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, au même titre que la spécialité JARDIANCE. Cette spécialité a été vue par la CT en 2021. Le laboratoire revendique un ISP.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé :

- Une étude de phase III de supériorité randomisée en double aveugle comparative, qui s'appelle DELIVER. Les Professeurs Daubert et Lega pourront apporter plus de précisions sur les résultats de cette étude.

- Deux méta-analyses, l'une a rapporté une absence de réduction significative sur les décès cardiovasculaires et l'autre aurait orienté vers une réduction, mais ces analyses restent purement exploratoires. Le Professeur Lega reviendra également sur ces points méthodologiques.

Monsieur Daubert et Monsieur Lega sont experts sur ces dossiers et je laisse la parole au Professeur Daubert.

M. le Pr DAUBERT.- Merci. Nous avons fait le choix avec Jean-Christophe, un rapport commun. Je présenterai le versant clinique et Jean-Christophe, les aspects méthodologiques.

Je voudrais tout d'abord rappeler que jusqu'à un passé récent, deux principales formes d'insuffisance cardiaque chronique étaient distinguées selon le niveau de fraction d'éjection et le mécanisme présumé :

- D'une part, l'insuffisance cardiaque dite systolique ou fraction d'éjection réduite, moins de 40 %, due à une défaillance primaire de la pompe. Elle représente 50 à 60 % des cas. Il s'agit d'une entité assez homogène avec une stratégie de prise en charge clairement définie, fondée sur les preuves solides et les cardiopathies ischémiques en sont la principale cause.

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

- De l'autre côté, l'insuffisance cardiaque que l'on disait diastolique ou à fraction d'éjection préservée, plus de 50 %, due à l'altération primaire du remplissage ventriculaire par un défaut de distensibilité. Il s'agit d'une entité beaucoup plus hétérogène, multifactorielle, dont les modalités de prise en charge n'ont pu être précisées que récemment.

Pour combler la zone grise des fractions d'éjection intermédiaire, 40, 50 %, les recommandations internationales distinguent, depuis 2016, trois formes cliniques d'insuffisance cardiaque :

- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, moins de 40 % ;
- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, plus de 50 % ;
- l'insuffisance cardiaque mid-range à fraction d'éjection intermédiaire entre 40 et 50 %.

Des critères diagnostic ont été redéfinis pour chacune de ces trois catégories qui correspondent à des profils cliniques évolutifs différents.

Pour le dossier que nous voyons aujourd'hui, l'indication concerne les patients avec insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection > 40 %. L'étude regroupe des patients avec fraction d'éjection avec fraction d'éviction intermédiée.

L'étude DELIVER n'est pas la première à avoir regroupé ces deux catégories de patients depuis 20 ans en insuffisance cardiaque symptomatique avec fraction d'éjection > 40 ou 45 %. Elle a fait l'objet de nombreux essais de phase III de supériorité testant les différentes classes de médicaments qui avaient été préalablement validés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite versus placebo. Aucun de ces essais n'a pu démontrer d'efficacité significative sur le critère standard de morbi-mortalité associant, qui est un composite de décès cardiovasculaires et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. C'est le cas en particulier des IEC, des sartans, des bétabloquants, des anti-aldostérones, et plus récemment d'ENTRESTO.

JARDIANCE que nous avons vu l'année dernière, l'empagliflozine, a été le premier médicament à démontrer une efficacité sur le critère composite morbi-mortalité. Il est donc le seul comparateur direct du produit que nous voyons aujourd'hui, de FORXIGA dans cette indication. Je rappelle que la commission avait accordé à JARDIANCE, en mai dernier, un SMR important, une ASMR IV et un ISP. Et comme c'était le premier entrant dans la classe, dans l'indication, un accès précoce post-AMM.

FORXIGA a obtenu en décembre 2022 une AMM centralisée dans l'indication « traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40 % ». L'autorisation repose pour l'essentiel sur les résultats de l'étude DELIVER qui, comme EMPOROR-preserved avec l'empagliflozine, est un essai randomisé de phase III en double aveugle, groupes parallèles comparant le produit actif avec prise orale unique versus placebo. Il existe quelques nuances minimes entre DELIVER et EMPOROR concernant les critères d'inclusion, mais je ne les détaillerai pas. Les principales différences portent sur des

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

critères de jugement.
DELIVER prend en compte, dans le composite primaire, tous les évènements de décompensation cardiaque, y compris les visites aux urgences pour traitement intraveineux, alors qu'EMPOROR ne comptabilisait que les hospitalisations. DELIVER fait de la qualité de vie, avec le score symptomatique KCCQ-TTS un critère secondaire hiérarchisé, alors que ces données n'étaient qu'exploratoires dans EMPOROR. Sinon, il s'agit de deux essais de grande taille, environ 6 000 patients, avec une méthode de suivi qui a été un peu plus longue dans DELIVER, 27 versus 24 mois.

Pour poursuivre la comparaison entre les deux essais, les caractéristiques de base des patients sont très voisines, celles attendues dans une population d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection > 40 % par comparaison avec les mêmes essais qui avaient été faits dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, un âge plus élevé, 72 ans en moyenne, une proportion plus importante de femmes, presque la moitié, et des comorbidités plus nombreuses, en particulier la HTA et la fibrillation atriale. La seule différence notable entre les deux études est représentée par l'histoire d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, plus nombreuse dans DELIVER que dans EMPOROR.

Voici les courbes de Kaplan-Meier pour le critère primaire composite, pour ces deux composants : événements d'insuffisance cardiaque aggravés, décès cardiovasculaire et pour la mortalité toute autre. Je pense que Jean-Christophe commentera ces courbes, ce qui fait que je passe rapidement.

Pour la clarté des choses, j'ai résumé, sur ce tableau, les résultats chiffrés des deux études. Pour le critère primaire composite analysé en premier événement, le bénéfice est de même amplitude, avec une réduction du risque absolu de 3,1 % avec dapagliflozine et 3,3 % avec l'empagliflozine. Le bénéfice est essentiellement porté par les événements de décompensation cardiaque. La réduction de mortalité cardiovasculaire n'atteint pas le seuil de significativité. Pour le premier critère secondaire de nombre cumulé d'événements, le hazard ratio est de 0,77 pour dapagliflozine, mais nous ne disposons pas de cette donnée pour l'empagliflozine. En revanche, on peut comparer le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque sur la durée de l'étude. Le hazard ratio est similaire, 0,72 pour dapagliflozine et 0,73 pour l'empagliflozine.

Ces données peuvent suggérer une pertinence clinique supérieure du critère secondaire prenant en compte tous les évènements sur la durée de l'essai par rapport au critère primaire traditionnels qui, je vous le rappelle, ne prend en compte que le délai de premier événement. Ce critère secondaire a fait l'objet d'une analyse séparée dans DELIVER. Je vous présenterai des données dans un instant. On voit que les courbes sont un peu différentes à ce que l'on voyait pour le critère primaire composite.

DELIVER avait un critère hiérarchisé de score symptomatique, avec un bénéfice statistiquement significatif, bien que quantitativement modeste. Je rappelle que ce critère n'était qu'exploratoire dans l'étude avec l'empagliflozine. Enfin, troisième critère secondaire hiérarchisé, la survie globale n'était pas significativement réduite dans DELIVER, même si la borne supérieure de l'intervalle de confiance est proche de 1.

Je terminerai l'analyse des résultats d'efficacité par des analystes sous-groupes, en particulier

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

la comparaison selon la catégorie de fraction d'éjection en rappelant que les patients étaient stratifiés à l'inclusion en trois catégories : moins de 50, 50 à 59 et plus de 60. La répartition par catégorie était homogène, respectivement 34, 36 et 30 %. L'analyse de sous-groupe a été réalisée comme habituellement sur le critère composite principal, mais aussi, et cela a été spécifié dans le plan d'analyse, sur le principal critère secondaire, le nombre total d'événements survenus au cours des études. Dans les deux situations, l'efficacité clinique apparaît homogène, avec un test d'interaction négatif. L'analyse peut suggérer une efficacité marquée chez les plus de 60 %, ce qui n'était pas le cas dans EMPOROR, mais cela n'a qu'un caractère exploratoire.

Je passerai très rapidement sur la tolérance car elle est tout à fait conforme à celle observée dans les autres essais avec les gliflozines, dans l'insuffisance cardiaque et hors insuffisance cardiaque. On peut la qualifier de bonne.

En conclusion, l'étude DELIVER confirme l'efficacité des gliflozines, ici la cata gliflozine, dans la prévention des événements non létaux de décompensation cardiaque chez les patients avec insuffisance cardiaque chronique et fraction d'éjection > 40 %. À mon avis, ces résultats sont importants à prendre en considération pour une population à haut risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Je rappelle que l'insuffisance cardiaque reste la première cause d'hospitalisation chez l'adulte en France et qu'une récente analyse de la DREES a montré qu'elle est à l'origine de plus de 50 % des hospitalisations évitables chez les patients avec pathologies chroniques.

Les données d'efficacité sont similaires avec dapagliflozine dans DELIVER et non pas dans EMPOROR. Les particularités de DELIVER sont d'avoir démontré un bénéfice en qualité de vie, ce que n'avait pas fait EMPOROR et de suggérer, car c'est exploratoire, un bénéfice chez les plus de 60 %, ce qui n'avait jamais été observé avec d'autres médicaments dans cette forme d'insuffisance cardiaque.

Pour terminer, je voudrais faire part de deux données récentes. D'une part, les méta-analyses qui vont être commentées par Jean-Christophe. Ce qui est particulier, c'est qu'il y a deux analyses poolées des deux mêmes études EMPOROR-preserved et DELIVER qui ont été publiées simultanément en septembre 2022 dans de très grandes revues, l'une dans *The Lancet* et une dans *Nature Medicine.* Elles sont concordantes en ce qui concerne les critères primaires et les hospitalisations, mais divergentes en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire et la mortalité de toutes causes. Dans *The Lancet,* la différence n'est pas significative, même si l'apport supérieur d'un intervalle de confiance est à 1,00 et dans celle de *Nature Medicine,* la différence est significative. Jean-Christophe le commentera.

Deuxième point que je voulais soulever, avant de passer la parole à Jean-Christophe, elles ne datent que de quelques jours, c'est une *focused update,* les recommandations sur l'insuffisance cardiaque de l'ESC ont été publiées au début du mois de septembre. Dans cet *update,* les ESC guidelines indiquent qu'un inhibiteur de SGLT2, dapagliflozine ou empagliflozine, est maintenant recommandé en classe 1 pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire. Le niveau d'évidence est classé A compte tenu des résultats concordants des deux grands essais de phase III.

On verra, après l'intervention de Jean-Christophe et après les discussions, ce que je pense

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

raisonnable en termes d'évaluation.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Jean-Claude. Jean-Christophe.

M. le Pr LEGA.- Merci beaucoup Jean-Claude. Il y avait deux points méthodologiques sur lesquels je voulais orienter votre vigilance. Le premier, c'est la taille d'effets. Vous voyez les courbes de survie représentées là et la partie A qui est le *primary outcom*, qui est un critère composite, la courbe qui est intéressante, c'est la partie basse. Quand on a une ordonnée entre zéro et 100, il faut vraiment tendre les yeux pour voir une différence. Il faut zoomer pour pouvoir voir cette différence. Cela rejoint la limite de la médecine personnalisée, c'est-à-dire qu'on n'arrive pas à identifier les patients à risque de mourir ou d'être hospitalisés pour insuffisance cardiaque et on n'identifie pas non plus les patients qui pourraient le plus bénéficier de cette nouvelle thérapeutique. C'est un premier problème.

Pour les plus vigilants d'entre vous, si vous regardez bien les courbes de survie, elles sont parallèles et elles ne se séparent pas à partir d'un an. La publication du *New England,* même s'il passe très rapidement sur les statistiques produites par l'industriel dans le dossier, ne s'étend pas beaucoup sur le fait que les risques ne sont pas proportionnels. Merci de ces sourires dans l'assistance. Cela a une importance parce que cela veut dire qu'après un an, globalement, vous n'avez plus de bénéfices supplémentaires du médicament, donc on se retrouve exactement dans la situation en oncologie où on sait qu'il y a une différence de risque absolu dans le suivi qui est avéré, mais il n'y a pas d'effet supplémentaire attendu.

À la fois sur notre évaluation, sur la quantité d'effets, j'alerte aussi le CEPS par rapport à ça, cela veut dire qu'après trois ans de suivi, vous avez une différence absolue de 3 %, une différence absolue extrêmement modérée, le nombre de patients à traiter est autour de 30, mais il n'y aura pas de nouveaux patients qui, statistiquement, au niveau populationnel, pourraient bénéficier de la molécule. C'est une situation relativement inhabituelle en cardiovasculaire au sens large. Cela préjuge peut-être de mécanismes dont nos collègues, dans le futur, pourraient trouver l'origine. Est-ce que c'est une tachyphylaxie, c'est-à-dire un épuisement de l'effet ? Est-ce que tous les patients qui devaient en bénéficier vont en bénéficier dans les premières années et après, il n'y a plus de nouveaux patients ? Là, c'est très spéculatoire : est-ce qu'il y a une toxicité compétitive qui pourrait contrebalancer le bénéfice de manière dynamique ? Je n'en sais absolument rien. Je voulais aussi attirer votre attention sur le fait que pour l'empagliflozine, le même phénomène avait été aussi identifié et spécifiquement dans le sens cardiaque du (inaudible son 7, 00'13'26) est maintenant préservée. Je n'ai pas trouvé, dans la publication du *New England,* l'interaction sur le temps pour les insuffisances cardiaques avec fraction d'éjection < 40 %. Est-ce qu'il y a le fameux effet de classe pour cette pathologie ou pas ? Je n'en sais rien. C'est 3 % et 3 % au total. Ce n'est pas 20 % par an cumulatif, c'est 3 % sur toute la durée parce qu'on connaît la durée du suivi de traitement.

Vous m'avez posé la question de savoir comment analyser les méta-analyses. On peut reprendre les analyses en sous-groupe et les *forest plot* présentés par Jean-Claude. Les méta-analyses sont justifiés par le fait qu'il y a une question autour du bénéfice sur le décès cardiovasculaire, parce que la borne supérieure est non conclusive. Ça rejoint la problématique du composite. Initialement, ils ont voulu augmenter la puissance de l'étude, donc diminuer le coût de l'étude, en enrichissant par dégradation et hospitalisation pour

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

insuffisance cardiaque. Cela pose problème dans le composite de manière intrinsèque parce que vous avez deux évènements qui ont deux poids extrêmement différents. Tout le monde peut le comprendre, c'est-à-dire que le décès ne vaut pas une hospitalisation.

Certains pourraient dire oui, mais c'est le même mécanisme causal. Les patients hospitalisés, même si la relation n'est pas absolue, on s'attend, malheureusement, qu'ils décèdent d'origine cardiovasculaire, mais cela n'a jamais été démontré. Il y a des techniques qui le permettent, c'est-à-dire qu'il faut des analyses de cohortes qui montrent, au niveau des patients, que cette association est respectée et que la force prédictive est très forte. Au niveau des études, il aurait fallu faire des analyses de *surrogacy*. J'avais fait quelques échanges épistolaires avec vous sur ce terme qui est extrêmement particulier et montrer effectivement, à l'échelle des études que l'on peut prédire l'effet du traitement sur le critère le moins pertinent, c'est-à-dire l'hospitalisation, et dériver sur le critère le plus pertinent qui est la mortalité. Cela n'a jamais été démontré.

Ils prennent des « artifices », même si ce sont des points intéressants, qui est la méta-analyse. Est-ce qu'on peut voir éventuellement les quelques *forest plot* et/ou analyses en sous-groupes ? Vous les avez vus passer. Les sous-groupes montrent, que ce soit pour les molécules ou la fraction d'éjection, il n'y a pas besoin de faire des tests statistiques pour voir que les estimations ponctuelles sont toutes superposées les unes aux autres et que les intervalles de confiance se recoupent très largement. On a des pairs interactions qui ne sont pas très puissants, qui vont montrer qu'il n'y a pas de différence. À l'inverse, les intervalles de confiance sont tous très proches de zéro. Quand on fait une sommation, quelle qu'elle soit, par méta-analyse sur données résumées ou sur données individuelles, on peut trouver 0,052, 0,49. En tout cas, ce type de résultats est toujours exploratoire, c'est-à-dire que ce n'est pas une expérimentation au sens essai contrôlé et randomisé. Cela suggère de nouvelles données qui peuvent conduire à de nouveaux essais prouvant de manière formelle une réduction sur le décès cardiovasculaire. Cela ne peut jamais remplacer les données qu'on a, qui ne sont absolument pas conclusives par rapport à cela.

Je pense qu'on peut raisonnablement se défausser par la construction intrinsèque du critère composite et les incertitudes générées par les évaluations méta-analytiques sur une réduction sur le critère le plus important qui est le décès cardiovasculaire. Sans vouloir forcément enfoncer la discussion dans notre rapport commun, on proposait, avec Jean-Claude, un alignement sur l'empagliflozine avec un SMR important et une ASMR IV.

La dernière chose dont je voulais discuter avec vous, c'est de se dire : Est-ce qu'il y a une question clinique, pharmacologique sur l'efficacité ? Est-ce qu'il y a une question de toxicité ? Est-ce que le payeur voudra savoir ce qu'il se passe ? Est-ce qu'il y a l'intérêt à demander une étude dite de vie réelle, une étude de cohorte post-AMM pour savoir ce qui se passe chez ces patients après trois ans ? Est-ce que les courbes vont se rapprocher ? Est-ce qu'il y a une toxicité par rapport aux médicaments qu'on ne connaît pas ? Est-ce qu'elles vont rester parallèles ? Auquel cas cela poserait un certain nombre de problèmes dans la prescription. L'effet serait extrêmement marginal à l'échelle individuelle. Je me retourne vers les associations de patients.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Des questions ? Jean-Claude.

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

M. le Pr DAUBERT.- C'est pour revenir sur la proposition finale de Jean-Christophe sur la demande d'une étude de phase III. Intellectuellement, elle est intéressante et méthodologiquement intéressante. Ceci dit, il me semble difficile de la réaliser puisqu'on est exactement dans la même situation qu'on était avec JARDIANCE. Si on réclame ce type d'étude pour FORXIGA, il faudrait aussi, comme ce sont exactement les mêmes problèmes méthodologiques, la reprendre aussi pour JARDIANCE, ce qui me semble assez difficile *a posteriori*.

M. le Pr LEGA.- Je pense qu'il y a une phase trois, si j'ai une incompréhension, demander l'étude sur base de données administrative, puisque nous sommes sur le décès ou les hospitalisations chez les patients exposés à la maison.

M. le Pr DAUBERT.- J'avais mal compris. Ah non, je n'avais pas compris parce que ça me semblait quand même assez difficile. Le fait en commission de demander des études de phase quatre. Mais dans le cas particulier, effectivement, c'est l'observation que tu proposes.

M. le Pr LEGA.- Jean-Claude, tu as dit phase III, si j'ai bien compris.

M. le Pr DAUBERT.- Phase III, oui.

M. le Pr LEGA.- Phase IV, donc.

M. le Pr DAUBERT.- Ah, c'est une phase IV ?

M. le Pr LEGA.- Non, demander une étude sur la base de données administrative puisqu'on est sur le décès et/ou hospitalisation chez le patient exposé à la maison.

M. le Pr DAUBERT.- J'avais mal compris parce que cela me semblait assez difficile. On l'a déjà fait, en commission, demander des études de phase IV et des essais contrôlés et randomisés, mais dans le cas particulier, c'est de l'observation que tu proposes.

M. le Pr LEGA.- On aurait besoin de donner de grandes dimensions parce qu'il va falloir ajuster sur beaucoup de facteurs de confusion.

M. le Pr DAUBERT.- Le deuxième point, nous avons beaucoup parlé d'insuffisances cardiaques ces dernières années, de plusieurs médicaments, essentiellement des gliflozines, mais depuis les états bloquants, l'impact de ces nouveaux médicaments sur la mortalité est faible, modeste. L'impact se fait surtout sur les événements d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de décompensation cardiaque où on a quand même des preuves qui sont relativement solides dans ces, même si on peut en discuter. Quand on regarde l'analyse qui porte sur la totalité des critères secondaires, la totalité des événements dans le temps, il semble y avoir un écartement progressif et prononcé des courbes. Je ne sais pas si tu es d'accord, Jean-Christophe, mais on a quand même des arguments forts pour montrer que dans cette indication, les gliflozines réduisent de façon significative et durable les événements d'insuffisance cardiaque. Bien sûr, on aimerait aussi que ça réduise la mortalité cardiovasculaire, mais je rappelle la tendance générale de tous les essais qui ont été faits ces dernières décennies sur l'insuffisance cardiaque, y compris les essais sur l'insuffisance cardiaque à fraction déjection réduite. Cela me semble important pour la population, compte tenu de ce que représente pour la société la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, de

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

pouvoir démontrer que dans ces populations, on réduit le nombre d'événements d'hospitalisations et de décompensation de l'insuffisance cardiaque.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge.

M. le Dr KOUZAN.- J'avais deux questions sur la proportionnalité ou non des risques. Il y a deux diapositives. Il y en a une où les courbes sont parallèles et il y a celle que vous venez de montrer, où les courbes ne sont pas parallèles et continuent à être divergentes. Je voulais savoir quelles étaient les différences des *end-points* qui étaient considérés sur ces deux courbes. Il y a peut-être une partie des évènements où il y a quand même une proportionnalité des risques. C'est ma première question.

J'ai une sous-question. Si les courbes sont parallèles, est-ce que cela veut dire qu'il y a un petit pourcentage de patients qui grappillent tout le bénéfice ? Je dis n'importe quoi, par exemple, ils n'ont plus du tout d'hospitalisation et le bénéfice est acquis. Ou est-ce que c'est le nombre d'hospitalisations qui, en moyenne, diminue pour un certain nombre de patients ? Je voulais savoir ces deux questions, mais déjà m'expliquer la divergence entre une diapositive où il y a des courbes parallèles et une diapositive où elles ne sont pas parallèles.

M. le Pr LEGA.- La deuxième diapositive, c'est *total event*. Pour la question sur la proportionnelle des risques, dans le *New England*, ils disent « on vous donne la proportionnalité des risques sans donner de résultats ? » industriel évacue complètement la discussion. On a absolument zéro donnée. Je pense qu'on pourrait voir la trajectoire de certains patients, est-ce qu'il y a des multi-recruteurs, mais on n'a pas la data. Ce n'est pas un point scientifique qui a été soulevé jusqu'à présent, y compris dans les publications secondaires.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La proposition, c'est d'aligner, c'est-à-dire un SMR important, un ISP et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique au même titre que JARDIANCE.

La question que tu as soulevée, Jean-Christophe, qui est scientifiquement intéressante, est-ce que l'on peut assortir cela d'une étude derrière, je pense que c'est plus une étude entrante dans un contexte de PHRC ou des choses comme cela qui me paraît pertinente. Je ne vois pas comment nous pouvons le motiver.

M. le Pr LEGA.- Il y aurait un problème de bien-information, mais on peut considérer qu'il sera présent en partie dans les deux groupes. On pourrait imaginer qu'en post-commercialisation en France, on explore ce qui va vraiment se passer dans notre population, à la fois pour nous dans un cadre (inaudible son 7, 00'23'56), mais aussi pour le payeur. Si l'on se rend compte que ce sont effectivement quelques pourcents… Je vous rappelle que c'est 3 % sur le critère composite, donc cela fait 1 patient sur 30, le NMT. Sur le décès, c'est 1 patient sur 200, 0,5 % en absolu. Ce n'est vraiment rien du tout. Je pense que le CVS pourrait demander, au vu des enjeux financiers, on va exposer une population extrêmement large pour un bénéfice absolu extrêmement faible, ce qui va vraiment se passer en vrai.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'entends bien. La question est extrêmement pertinente, mais vu ce que l'on voit dans les études que nous sollicitons, je me demande si nous avons la

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

capacité de générer ce type d'études. C'est ça, le sujet.

M. le Pr LEGA.- Il faut que le design soit adapté à la question scientifique. Effectivement, il faudra un ajustement sur les facteurs de conclusion et les coût-expositions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va voter et on adoptera la prochaine fois. Entre-temps, on aura réfléchi sur la possibilité d'une étude. On reviendra vers toi sur ce sujet justement pour en discuter.

Hugues.

M. le Dr BLONDON.- JARDIANCE avait un ISP, c'était sur quels arguments ?

M. le Pr DAUBERT.- Sur la morbi-mortalité.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous propose de voter ISP, SMR et ASMR dans la stratégie thérapeutique au même titre que JARDIANCE.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO.- Vous étiez 22 votants, 22 votants pour un ISP, 22 votants pour un SMR important, 21 voix pour une ASMR IV et 1 voix pour une ASMR V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est un ISP, un SMR important et une ASMR IV. On l'adoptera prochainement après en avoir discuté.

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