



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 novembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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 et XIGDUO – Réévaluations SMR et ASMR

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est la réévaluation des gliflozines. Il n'y a pas de demande d'audition, mais des observations des laboratoires, notamment sur FORXIGA, avec nécessité de repassage en commission.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister à ce débat.

██████████, pour la HAS.- Bonjour. Les observations du laboratoire portent sur le libellé de l'ASMR sur l'item sur l'étude DECLARE. Je rappelle que l'étude DECLARE, versus placebo, portait sur des critères cardiovasculaires. Elle a démontré une non-infériorité sur le critère composite MACE avec marge de non-infériorité de 1,3. Puis, la hiérarchie des tests prévoyait un test de supériorité sur deux co-critères composites principaux. Il y avait le critère composite MACE et la supériorité n'était pas démontrée sur ce critère. D'autre part, il y avait un critère composite intégrant deux items avec les décès cardiovasculaires et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Sur ce critère composite, il y a eu démonstration d'une supériorité.

Il y a eu des tests sur chacun des deux items composites décès et hospitalisation. Ces tests étaient exploratoires, car non prévus dans la hiérarchie des tests. Ils ont montré une supériorité sur le critère hospitalisation pour insuffisance cardiaque, mais pas sur le critère décès.

Dans le libellé actuel de l'ASMR, il est indiqué la démonstration de la supériorité de la dapagliflozine rapport au placebo sur un critère de jugement cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, chez des patients à risque cardiovasculaire en prévention primaire et en prévention secondaire.

Le laboratoire nous fait une remarque et précise que le critère principal d'efficacité composite, décès et hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ne peut pas être divisé d'un point de vue statistique.

La remarque du laboratoire est pertinente. Nous proposons d'intégrer le fait que la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo est démontrée sur le composite englobant les décès et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de garder la notion de l'efficacité suggérée ou reflétée (c'est à trancher par vous) sur la composante insuffisance cardiaque.

Puis cela, j'avais demandé à François Gueyffier de regarder ce point. Je lui laisse la parole.

M. le P^r GUEYFFIER.- Merci ██████████. Je pense que les choses sont bien dites. Il s'agit de la prise en compte d'un critère combiné, qui est significatif en lui-même. En revanche, les deux composantes n'ont pas du tout le même effet quand on les analyse séparément. Cela ne remet pas en question la signification statistique sur le critère composite, mais cela remet l'interprétation et la façon de communiquer les résultats.

Quand les critères vont dans le même sens, même si chacun n'est pas significatif, il n'y a pas de problème. Mais quand un critère n'affiche aucun effet et l'autre tire le critère combiné, c'est quand même une information importante.

L'idée était de ne pas conclure : même si c'était un critère combiné composé des décès cardiovasculaires, sur les décès cardiovasculaires semble qu'il n'y a aucun effet et il semble qu'il y ait une différence... Si nous la testions, ce qui n'était pas le cas, il semble qu'il y ait des arguments forts pour dire qu'il y a vraiment une différence d'effet entre les deux critères. À ce moment, il n'est pas raisonnable de conclure que le traitement diminue à la fois les décès cardiovasculaires et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

C'est une rare fois où cette nuance a été bien prise en compte dans la conclusion du *New England*, indiquant clairement que le résultat reflète l'effet sur l'insuffisance cardiaque.

Une discussion, c'est : est-ce que l'on dit que « cela reflète » ou que « cela suggère » ? Je suis partagé entre les deux. Le terme « refléter » est assez juste comme interprétation sur la subtilité de la discussion.

M. LE PRÉSIDENT.- OK. Avez-vous des commentaires ?

Je ne sais pas Mathilde ce que nous devons voter là-dessus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez voter la modification de votre libellé d'ASMR. Là, il faut juste stabiliser le mot. Est-ce « refléter » ou « suggérer » ? Je sais que le bureau était plus en faveur de « suggérer ».

M. LE PRÉSIDENT.- Et faire voter ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, mais sur le fait que vous êtes OK de moduler le libellé d'ASMR...

M. LE PRÉSIDENT.- En fonction de ce qui est sur l'écran ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Avec le terme « suggérer ».

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons pour l'acceptation ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 18 voix.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour donner de la visibilité, les avis gliflozines vont être définitifs après avoir été envoyé au laboratoire et mis en ligne dans la foulée. Nous prévoyons d'accompagner d'un communiqué de presse ou de quelque chose, car cela va faire du bruit.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

Vous avez vu, il y a un dernier papier sorti dans le *New England* sur la dapagliflozine. Nous allons peut-être en parler maintenant. C'est sur les effets rénaux de la dapagliflozine.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je ne l'ai pas vu. Je ne sais pas pour Karine. Mais nous avons reçu l'extension d'indication dans l'insuffisance cardiaque, ce qui va plaire à M. Daubert.

M. le P^r DAUBERT.- Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- On passe à la dapagliflozine.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister également.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous venez de voter pour FORXIGA et XIGDUO, donc c'était la dapagliflozine. Nous pouvons passer à PRIMOVIST. Tu confirmes, [REDACTÉ] ?

[REDACTÉ], **pour la HAS.-** Oui, je n'avais rien d'autre à ajouter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons passer au produit de contraste.

M. LE PRÉSIDENT.- On ne dit rien sur XIGDUO.

[REDACTÉ], **pour la HAS.-** Le libellé est commun aux deux avis.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Néanmoins, s'il y a un doute pour quelqu'un, y compris le Président, nous pouvons faire revoter formellement.

M. LE PRÉSIDENT.- Non.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- XIGDUO, c'est l'association fixe metformine et dapagliflozine.