



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 octobre 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. JARDIANCE 10 - 25 mg - Réévaluation
2. FORXIGA 10 mg - Réévaluation SMR et ASMR
3. XIGDUO 5 mg/1000 mg - Réévaluation SMR et ASMR
4. INVOKANA 100 mg - Inscription
5. SYNJARDY 5 - 12,5 mg/1000 mg - Inscription -

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je propose d'entamer la session antidiabétique en commençant par une présentation du contexte de la réévaluation et le rappel des données dans la foulée.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- La CT siège sans liens d'intérêt.

**[REDACTED], pour la HAS.**- La Commission réévalue trois gliflozines ou inhibiteurs de SGLT2, la canagliflozine, Invokana avec son dosage de 100 mg en comprimés, la dapagliflozine avec Forxiga 10 mg et l'association fixe Xigduo 5 mg 1000 mg en association avec la metformine, et Jardiance, à base d'empagliflozine au dosage de 10 et 25 mg en comprimés.

La Commission va se prononcer sur l'inscription de Synjardy, l'association fixe empagliflozine et metformine en comprimés avec deux dosages en empagliflozine 5 mg et 12,5 mg.

Le contexte de cette réévaluation, lorsque la Commission avait réévalué Jardiance le 27 février 2019, elle avait attribué un SMR insuffisant à Jardiance, notamment pour des motifs de tolérance, à savoir des signaux d'acétocétose, un signal d'amputation et de gangrène de Fournier. Les effets indésirables n'étaient pas spécifiques à l'empagliflozine, mais concernaient la classe des gliflozines. La Commission avait souhaité réévaluer la canagliflozine et la dapagliflozine, mais elle n'avait pas pu le faire pour des raisons réglementaires, parce que les deux molécules n'étaient pas remboursables.

La dapagliflozine Forxiga et Xigduo sont remboursables depuis le 1<sup>er</sup> avril 2020. La Commission a pu rappeler les spécialités. Pour la canagliflozine et Jardiance, les laboratoires ont déposé une demande de réévaluation. C'est dans ce cadre que vous voyez les dossiers.

J'ai cité les médicaments. Invokana, seul le dosage 100 mg est concerné en lien avec le laboratoire pour la maladie rénale. Il y a d'autres spécialités à base de gliflozine ne sont pas intégrées, Invokana 300 mg et l'association fixe. Forxiga 5 mg, indiqué dans le diabète de type 1 et type II, et qui n'a jamais été évaluée par la Commission.

Il y a un dosage Xigduo à 850 mg de metformine qui n'est pas adapté. La Commission ne l'a jamais évalué.

Il y a des spécialités à base d'ertugliflozine, que la Commission avait évaluées en mars 2019 et qui ont un SMR insuffisant. Le laboratoire n'a pas re-sollicité de réévaluation.

Je rappelle les indications AMM actuelles des produits concernés par la réévaluation et l'inscription pour Synjardy.

Pour les molécules seules, elles sont indiquées dans le traitement des adultes atteints de DT2 non contrôlé, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- En monothérapie quand la metformine est considérée comme étant inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications.
- En complément d'autres médicaments en association.

Les associations fixes sont indiquées dans le diabète de type 2 chez les patients qui ne sont pas contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, en association avec d'autres médicaments et chez les patients déjà traités par les deux molécules séparément. C'est la substitution.

Il y a une demande d'extension d'AMM pour la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque qui est en cours d'évaluation. Les laboratoires avaient demandé des modifications de leur libellé d'AMM quand les études sur des critères cardiovasculaires avaient été publiées, notamment Empa-Reg, Declare et Canvas. Les laboratoires avaient demandé à l'EMA une intégration de l'indication en tant que prévention des événements cardiovasculaires, mais l'EMA n'a pas accordé l'extension d'indication.

La FDA intègre ces indications dans le libellé d'AMM des produits.

Je précise que les médicaments sont tous de prescription restreinte pour la prescription initiale. Le renouvellement n'est pas restreint. La prescription est limitée aux diabétologues, aux médecins internistes, endocrinologues, et pour Invokana, les néphrologues.

Un rappel historique des évaluations, la Commission les a vues toutes les trois pour la première fois en 2014 dès l'obtention de l'AMM et elle a attribué un SMR suffisant et pas d'ASMR. Pour Forxiga et Jardiance, le SMR était modéré en bi et trithérapie. Pour Invokana, le SMR a été estimé modéré en association avec la metformine ou en trithérapie avec metformine et sulfamide, et modéré en trithérapie avec metformine et insuline.

La Commission avait également revu Forxiga en 2015 pour une nouvelle trithérapie, en association avec metformine et sitagliptine. Elle avait octroyé un SMR insuffisant.

Les trois molécules ont un SMR insuffisant en monothérapie et ce SMR insuffisant repose sur des données fournies. Ce n'est pas un SMR insuffisant motivé par l'absence de données.

Pour ces molécules en 2014 et 2015, la Commission avait évalué des études reposant sur la variation de l'HbA1c, un critère biologique intermédiaire. Les niveaux de SMR reflètent le niveau de variation d'HbA1c qu'apportaient les produits. Jardiance a été vu une seconde fois en 2016. La Commission avait évalué l'étude Empa-Reg Outcome et avait relevé le SMR de Jardiance de modéré à important, sans attribué d'ASMR. La Commission estimait que l'étude Empa-Reg rassurait sur le fait que l'empagliflozine n'engendrait pas de sur-risque d'événement cardiovasculaire.

Comme dit en introduction, la Commission a revu Jardiance en février 2019. Le laboratoire avait apporté des données complémentaires de l'étude Empa-Reg, des analyses post hoc de sous-groupe. La Commission, en février 2019, a donné un SMR insuffisant à Jardiance pour des motifs de tolérance essentiellement.

Dans le cadre de l'examen d'aujourd'hui, les revendications des laboratoires sont les suivantes.

Pour Invokana, pour son dosage à 100 mg, le laboratoire sollicite un remboursement dans une sous-population d'AMM, les patients diabétiques de type 2, avec maladie rénale chronique de stade 2 ou 3, et albuminurie, en association au traitement standard. Dans cette sous-population, il revendique un SMR important et pas de prise en charge chez les diabétiques de type 2 qui n'ont pas ces caractéristiques. Il revendique une ASMR IV et un Intérêt de Santé Publique.

Pour Forxiga et Jardiance, les demandes ciblent les bêt trithérapies en association avec sulfamide ou metformine pour Forxiga, seulement avec metformine pour Jardiance et en trithérapie avec metformine plus sulfamide ou insuline. Forxiga revendique un SMR important alors qu'il est modéré, une ASMR IV et un ISP. Pour Jardiance, la revendication est un SMR modéré, une ASMR V et pas d'ISP.

Pour les associations fixes, elles se calquent sur le produit seul. Xigduo revendique un SMR important, une ASMR IV et un ISP. Et Synjardy, un SMR modéré, pas d'ASMR et pas d'ISP.

Je vais vous parler des données fournies par les laboratoires, à l'appui de leur demande. Pour la Dapagliflozine Forxiga, le laboratoire a versé une étude clinique, Déclare-TIMI, publiée en 2019. Elle concerne des patients diabétiques de type 2 avec maladie cardiovasculaire ou avec au moins deux facteurs de risque autres que le diabète de type 2. L'étude compare la dapagliflozine au placebo sur des critères cardiovasculaires. Le critère composite MACE, d'une part, et d'autre part, un autre critère composite, et décès cardiovasculaire ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Pour Invokana, le laboratoire a fourni cinq types de données. L'étude Credence, à l'appui de sa demande d'inscription dans une sous-population de diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique et albuminurie. L'étude a comparé la canagliflozine au placebo en association au traitement standard, le traitement par IEC ou sartan sur un critère de jugement principal composite. Le laboratoire a fourni les résultats du programme d'étude Canvas, qui a été publiée en 2017. Il correspond au regroupement des données de deux études, Canvas, d'une part, et Canvas-R, d'autre part.

L'étude Canvas était prévue pour répondre aux demandes de la FDA et de l'EMA, de démontrer que le médicament n'entraîne pas de sur-risque sur le plan cardiovasculaire. Le laboratoire prévoyait de démontrer une efficacité sur des critères cardiovasculaires.

L'étude Canvas comportait deux parties, une première sur 4 000 patients et une plus large sur 14 000 patients. Elle a été arrêtée suite à la première partie, en raison d'un signal de tolérance, une augmentation de LDL-cholestérol.

Suite à cela, le laboratoire, pour répondre à la demande des autorités sur le sur-risque cardiovasculaire, a pris la décision de rassembler les données de deux études, Canvas, qui avait été stoppée, et Canvas-R qui portait sur l'étude du bénéfice de la canagliflozine sur le rein.

La méthodologie a été adaptée. Cela a donné lieu à l'étude du programme Canvas qui porte chez des diabétiques de type 2 avec maladie cardiovasculaire ou facteur de risque, et comparant la canagliflozine au placebo sur un critère composite, le critère MACE.

Le troisième type de données, c'est une étude supportive de phase 4, qui porte sur la variation de HbA1c, après 26 semaines de traitement, comparant canagliflozine au placebo, chez les patients diabétiques de type 2 non équilibrés sous metformine et gliptine. C'est une étude en trithérapie versus placebo.

Quatrième type de données, des données de tolérance, une méta-analyse des données des études Canvas et Canvas-R et l'étude Credence. Les données ont été fournies suite à un signal d'amputation détecté sous empagliflozine dans le programme Canvas.

Le laboratoire a fourni les données d'une étude de cohorte rétrospective, observationnelle, portant sur l'analyse de données de quatre bases de données américaines, qui avaient pour objectif d'évaluer le risque d'amputation d'un membre inférieur.

Pour Jardiance, empagliflozine, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle étude clinique. Il a fourni les données du suivi de pharmacovigilance de l'empagliflozine. Il a fourni différents types de données ne concernant pas spécifiquement l'empagliflozine. Une étude publiée observe 4D qui portent sur la canagliflozine et le risque d'amputation, et correspondant au cinquième type de données mentionné pour la canagliflozine. Cela ne concerne pas spécifiquement l'empagliflozine.

Il a également fourni trois études observationnelles d'analyse de base de données américaines qui analysent le risque de survenue de gangrène de Fournier avec l'utilisation des inhibiteurs de SGLT2 et une méta-analyse de 2019, sur la survenue des événements indésirables d'intérêt avec ces molécules.

Comme je l'ai déjà précisé, la Commission, en 2016 et 2019, avait analysé l'étude Empa-Reg Outcome qui porte sur des critères cardiovasculaires.

Pour l'inscription de Synjardy, l'association fixe empagliflozine et metformine, de façon classique pour ces associations fixes dans le diabète, il n'y a pas d'étude de phase 3 fournie, notamment

avec l'association fixe. Le laboratoire a fourni une étude de bioéquivalence, ainsi qu'une étude de non-infériorité de la prise unique par jour versus deux prises par jour d'empagliflozine.

Nous avons identifié deux données intéressantes, qui n'ont pas été fournies par les laboratoires. Une étude canadienne, qui porte sur l'analyse de plusieurs bases de données médico-administratives comparant les inhibiteurs de SGLT2 aux inhibiteurs de DPP4 et analogues de GLP-1. Il y a une méta-analyse de Zheng parue dans le Jama en 2019.

Si l'on rentre dans le détail des résultats des nouvelles données fournies, pour Forxiga, dapagliflozine, l'étude Declare-TIMI 58, versus placebo en deux groupes parallèles, ayant pour objectif d'évaluer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur l'amélioration de critère de jugement cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 avec au moins deux facteurs de risque en plus du diabète, en prévention primaire, ou alors une maladie cardiovasculaire. Nous sommes en prévention secondaire.

L'étude comportait deux étapes. La démonstration de la non-infériorité de la dapagliflozine sur le placebo sur un critère de jugement principal composite MACE qui comprend le décès cardiovasculaire, l'infarctus ou l'AVC non fatal, avec une marge de non-infériorité telle que requise par les autorités, à savoir une marge de 1,3.

Si la non-infériorité était démontrée, la démonstration de la supériorité sur deux co-critères de jugement composites, le MACE, et un autre co-critère, décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. L'étude a randomisé plus de 17 000 patients, a montré la non-infériorité et la supériorité sur un des deux co-critères, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès, mais pas de supériorité de la dapagliflozine sur le MACE.

Pour l'Invokana, le laboratoire a fourni l'étude Credence, qui porte sur un critère de jugement principal composite avec différents items sur l'analyse du rein, la réduction du doublement de la créatinine sérique, l'insuffisance rénale chronique terminale, la mortalité rénale, ou la mortalité cardiovasculaire

L'étude a été arrêtée après les résultats d'une analyse intermédiaire prévue au protocole. Elle a randomisé plus de 4 000 patients et le suivi médian est d'un peu plus de 2,5 ans. Il montre la supériorité de la canagliflozine sur le placebo sur le critère composite avec deux items qui ne sortent pas, la mortalité rénale n'était pas calculable et la mortalité cardiovasculaire. Il y avait une série de critères secondaires analysés de façon hiérarchique.

Le programme Canvas canagliflozine a randomisé plus de 10 000 patients. L'étude a montré une non-infériorité de la canagliflozine sur le placebo, sur le critère MACE, et une supériorité. Le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, la mortalité toute cause, n'était pas significative.

Pour Jardiance, je rappelle quelques données de l'étude Empa-Reg. Elle a randomisé plus de 3 000 patients dans trois groupes. La durée de médiane d'exposition était d'un peu plus de 2,5 ans. L'étude a intégré exclusivement des patients avec antécédents de maladie cardiovasculaire. Elle

proposait une analyse de deux critères de façon hiérarchique en quatre étapes. D'une part, le 3P MACE critère principal, et le 4P MACE, un critère de jugement secondaire. L'étude a montré une non-infériorité sur le critère principal, le 3P MACE, puis une non-infériorité sur le ce critère secondaire, puis une supériorité sur le 3P, mais pas sur le 4P.

Voici un tableau de synthèse sur les trois études des événements cardiovasculaires. Il faut retenir de ce tableau que les types de patients inclus varient selon les études, avec des proportions variables de patients en prévention primaire et secondaire, et des analyses différentes selon les études, au niveau des analyses hiérarchisées ou des critères évalués.

L'autre donnée, non déposée par les laboratoires, intéressante est l'étude québécoise qui montre une réduction du risque d'événement cardiovasculaire majeur des inhibiteurs SGLT2 par rapport aux inhibiteurs DPP4. Cette étude n'a pas montré de signal sur les amputations ou les gangrènes de Fournier, mais a montré le risque d'acidose diabétique avec ces molécules.

La méta-analyse de Zheng montre l'intérêt des molécules sur les critères cardiovasculaires et met en évidence le signal d'acidocétose avec ces molécules.

Je précise un point important, des études ont été publiées récemment, qui portent sur l'insuffisance cardiaque ou la maladie rénale, notamment avec la dapagliflozine et l'empagliflozine. Ces études n'intègrent pas exclusivement des patients diabétiques. Elles n'ont pas été fournies par les laboratoires et nous ne les avons pas intégrées dans l'évaluation. Elles ne portent pas sur des patients diabétiques.

Comme je vous l'ai dit, la dapagliflozine a une extension d'AMM en cours dans l'insuffisance cardiaque. Nous devons évaluer ces études.

Un mot sur la tolérance de ces molécules. Le point commun, c'est l'acidose cétose qui apparaît dans Credence, Canvas et Declare. Pour l'empagliflozine, la Commission avait relevé l'étude Ueda, sur registre, suédoise et danoise, qui relevait ce signal non spécifique à l'empagliflozine.

L'autre point commun, ce sont les infections génitales retrouvées dans toutes les études. Elles touchent les hommes ou les femmes, selon les études. Le signal d'amputation qui a été détecté dans l'étude Canvas avec la canagliflozine. Dans Declare, sur plus de 17 000 patients inclus, il n'y avait pas ce signal avec la dapagliflozine. La Commission avait relevé ce signal d'amputation dans l'étude Ueda qui concernait l'empagliflozine et la dapagliflozine. La canagliflozine se distingue par un signal de fracture de Canvas et de photosensibilité.

En focus sur les amputations. Le laboratoire a fourni une méta-analyse de l'étude Canvas et non Canvas. Le signal d'amputation ressort dans l'étude Canvas, mais pas dans les non-Canvas avec des durées plus courtes et des populations de diabétiques différentes. Il n'y a pas de nouveau signal dans les données du suivi de pharmacovigilance fournies par le laboratoire avec l'empagliflozine.

Pour les facteurs de risque d'amputation, différents facteurs de risque ont été mis en évidence, notamment un antécédent d'amputation, une neuropathie existante, une Hb1Ac élevée, un traitement par diurétiques de l'anse, un diabète ancien.

Pour ce dossier, j'ai fait appel à plusieurs experts. Pour Invokana, qui cible la maladie rénale du diabète, j'ai fait appel à deux néphrologues, Jean-Jacques Boffa à Tenon, et Dominique Joly à Necker. Béatrice Duly-Bouhanick, diabétologue à Toulouse, a regardé le dossier. Étienne Laguez, diabétologue à Cochin, a regardé les trois dossiers. Sylvie Chevret a regardé des aspects méthodologiques des études. Deux membres de la CT se sont penchés sur les dossiers François Gueyffier pour les trois molécules et Patrick Niaudet pour Invokana et Credence dans la maladie rénale.

Nous avons reçu la contribution d'une association de patients, Alliance du cœur, pour Jardiance.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Un groupe de la CT a auditionné les sociétés savantes et les associations de patients. M. Gueyffier va en faire une synthèse.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci, [REDACTED]. Nous passons à François.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Il y avait la Société savante de diabétologie, de néphrologie et de cardiologie, le Collège de médecine générale et deux associations de patients.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Pour la sténotypie, je dis qui a été auditionné, la Société française de diabétologie, le Collège de médecine générale, la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation, la Société française de cardiologie, pour les patients, la Fédération française du diabète, et France Assos Santé.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- J'ai fait une synthèse en essayant de ne pas faire trop de redites. La Société française de diabétologie souligne le niveau de preuve un peu particulier de la canagliflozine par rapport aux autres, mais reconnaît l'homogénéité de l'effet des différents médicaments sur le critère MACE. Elle insiste sur le fait que les EI n'ont pas été retrouvés avec les autres essais des autres médicaments de la canagliflozine, comme [REDACTED] l'a souligné.

Sur la première ligne, ils ne sont pas favorables à l'utilisation en première ligne. Ils sont attachés à la metformine en France, mais dès que se pose la question d'une seconde ligne, ils y sont favorables.

Sur le statut de l'hémoglobine glyquée, ils n'ont pas eu de position franche sur la France, mais les recommandations internationales abandonnent cette idée de contrôle glycémique en premier et insistent sur la prévention cardiovasculaire, avec la mise en œuvre de gliflozine.

Il y a eu des questions sur les mécanismes d'action différents entre SGLT2, gliflozine et les GLP-1 A. Les discussions ne sont pas très claires sur les mécanismes impliqués, notamment dans un effet différentiel sur les accidents vasculaires cérébraux. Je ne pense pas que cela vaille le coup d'insister.

La question a été posée sur la réserve de la prescription à un spécialiste. Les endocrinologues étaient favorables à l'élargissement à d'autres spécialités, néphrologie et cardiologie, mais trouvaient raisonnable de conserver cette réserve à un spécialiste et non pas à la médecine générale.

Le Collège de médecine générale a insisté sur l'importance des activités physiques, permettant un contrôle de la glycémie aussi intense que les hypoglycémies en général, et de ne pas recourir régulièrement aux hypoglycémifiants. Sur les difficultés d'observance, notamment quand nous devons empiler les médicaments pour contrôler la glycémie. Sur les limites de l'hémoglobine glyquée, un bon marqueur pronostique, mais qui est un mauvais marqueur prédictif de l'effet des médicaments, en soulignant l'absence de bénéfice chez les patients mal contrôlés qui n'ont pas abouti à valider le renforcement du contrôle sur la cible d'hémoglobine glyquée.

Il y a l'importance, lorsque ces gliflozines seront sur le marché de façon plus large, sur la surveillance des effets indésirables, comme acidocétose. Ils insistent sur l'idée que le contrôle n'est pas évident quand les outils comme les bandelettes urinaires ne sont pas bien remboursés par la Sécurité sociale. Puis la surveillance des effets indésirables comme les amputations notamment, sans trop insister sur les autres fractures et gangrène de Fournier dont le lien est moins clair. Sur les amputations, il est important d'avoir en tête le signal, même si le lien n'est pas clair.

95 % des diabétiques de type 2 sont pris en charge exclusivement par les médecins généralistes. Si c'est réservé à des non-généralistes, il y a une perte de chances pour des patients qui n'ont pas d'accès facile ou rapide aux spécialistes. Ils soulignent que les sulfamides et l'insuline sous complexes à prescrire, mais ils en ont la liberté et l'habitude.

Sur les associations fixes, ils disent que cela peut favoriser l'observance, mais ce n'est pas bien démontré. Cela diminue la souplesse du maniement des dosages avec des adaptations nécessaires. Ils ne sont pas favorables. Ils reconnaissent la nécessité de quantifier la dimension des bénéfices dans les avis de la CT.

Les associations de patients insistent sur l'impact de l'existence d'un diabète dans l'équilibre familial avec le partage des règles hygiéno-diététiques, le dépistage et la gestion des complications, qui faisaient insister sur l'intérêt de médicaments qui ne sont pas responsables d'hypoglycémie. Ils étaient d'accord sur l'importance de l'information complète des patients sur les objectifs véritables du traitement, la prévention micro et macro-vasculaire et sur l'expression des préférences des patients dans le processus de décision.

Sur l'aptitude et la capacité habituelles des patients diabétiques à se surveiller. C'est un outil essentiel pour réduire le risque des complications. Cela a été évoqué plusieurs fois, mais il n'y a pas eu de solution miracle pour arriver à cela. Il y a des contraintes géographiques rendant le souhait compliqué à appliquer partout.

Ils évoquaient l'obligation de la prise d'un avis spécialisé plutôt qu'une restriction de prescription à ces spécialistes. Ils insistent sur le bon maniement des informations vis-à-vis des patients.

Les néphrologues ont expliqué un point important. Le traitement par gliflozine entraîne une baisse du débit de filtration glomérulaire. Initialement, on a l'impression de l'aggravation de la fonction rénale, mais c'est un effet rapidement contrebalancé par la stabilisation et une protection rénale aboutissant à un croisement des courbes de créatinémie ou débit de filtration glomérulaire, et à une réduction de la perte linéaire dans le groupe contrôle. Il ne faut pas trop se fier aux baisses initiales de DFGe et voir un effet néphroprotecteur qui apparaît assez vite même s'il n'est pas immédiat.

En réponse à une question sur l'apport des cohortes observationnelles sur l'impact néphrologique et les insuffisances rénales terminales, ils ont l'air de dire que les effets que les essais cliniques ont illustrés ne sont pas encore repris dans les cohortes observationnelles. Interroger sur le positionnement des médicaments dans la prise en charge des diabétiques, c'est particulier, puisqu'ils les voient en fin de course, au moins sur le plan rénal. Ce sont des médicaments de première ligne quand il y a une problématique rénale mise en jeu.

Enfin, l'interrogation des cardiologues insiste sur l'intérêt dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée. Ils s'attendent qu'ils intègrent la panoplie large des médicaments qui bénéficient d'un haut niveau de preuve sur la situation diagnostic dans cette situation. Ils ont insisté sur la tolérance des non-diabétiques de ces médicaments qui ne provoquent aucune hypoglycémie.

Ils insistent sur l'importance de ne pas réserver la prescription aux endocrinologues, surtout qu'elle leur soit ouverte. Ils hésitent entre le fait que les médicaments soient en première ou en seconde ligne avec metformine.

Voilà les principaux aspects que j'ai pu relever dans les notes transmises ou accessibles sur l'interrogation des parties prenantes.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci, François. Cette réunion du groupe de travail était vraiment intéressante. Le fait d'entendre toutes les sociétés savantes et surtout, l'avis des associations de patients. C'était vraiment très enrichissant et constructif. L'apport de la médecine générale était un bon complément aux expertises de spécialistes.

Parmi ceux qui étaient dans le groupe de travail ou les autres, y a-t-il des points à préciser avant de passer au rapport de François ? Des choses importantes selon certains, non rapportées ?

**M. le Dr KOUZAN.-** J'avais posé la question de savoir quelle était l'influence du contrôle HbA1c sur les risques vasculaires. J'ai cru comprendre de la réponse, je parle sous votre contrôle, que la seule importance qui restait, c'était pour la micro-angiopathie rétinienne. Je ne sais pas si cela reflète ce que vous avez entendu.

**M. LE PRÉSIDENT.-** J'avais retenu cela aussi.

**M. le Dr GUEYFFIER.-** Je suis d'accord, c'est ce qui a été répondu. Mais la réponse vient du fait qu'il n'y a aucune étude sur ce risque-là, sauf des études avec les antihypertenseurs montrant un

gain du contrôle pressionnel sur la micro-angiopathie rétinienne. De façon surprenante, une étude avec un fibraté contre placebo en plus d'une statine, montrant pour l'intensification du contrôle lipidique chez des diabétiques un gain très net sur la rétinopathie.

La réponse est plutôt en négatif. C'est le seul critère jamais exploité dans des études de contrôle glycémique de façon sérieuse.

**M. LE PRÉSIDENT.**- D'accord. Tu peux donner ton rapport, puis Patrick.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- J'ai fait plusieurs rapports. Je vais passer directement au rapport de synthèse, vu le temps dont nous disposons.

Je ne reviens pas en détail sur le contexte historique, mais nous pouvons nous poser la question sur le fait que des médicaments, qui sont censés réduire la glycémie, et même si dans ces études, les investigateurs pouvaient ajouter des prescriptions après trois à six mois, pouvaient ajouter des médicaments de contrôle de la glycémie dans les deux groupes. S'ils l'ont fait plus souvent dans le groupe placebo, les gliflozines ont un impact sur l'hémoglobine glyquée et la glycémie en dehors de ces études. On peut demander si, contre un placebo, il n'est pas légitime d'attendre une diminution du risque cardiovasculaire. Mais les études n'étaient pas faites pour cela, mais pour démontrer la bonne tolérance, puisque certains médicaments, les glitazones, avaient suggéré des risques d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus.

La FDA avait imposé au fabricant de démontrer qu'ils ne démontraient pas la morbidité cardiovasculaire. Il y avait des normes de non-infériorité imposées par la FDA d'au pire 80 % en plus, ce qui est ridicule, donc une borne de non-infériorité de 1,8. Nous finissons par imposer la borne de 1,3 qui a été mise en pratique dans toutes les études. Ce n'est pas une borne indiscutable, mais c'est celle imposée par la FDA.

Les études ont été réalisées pour démontrer en réponse à la FDA et l'EMA que ces médicaments n'augmentaient pas le risque cardiovasculaire, mais il reste logique d'attendre qu'ils le réduisent.

Ensuite, les premières études disponibles étaient avec les inhibiteurs de DPP4, ne montrant aucun gain au-delà de la non-infériorité. Cela n'augmente pas de façon majeure le risque cardiovasculaire, mais il n'y a pas de gain.

Puis, il y a eu Empa-Reg analysé par la Commission de la Transparence en 2016, qui est la première à montrer des gains aussi discutables et ténus soient-ils, mais c'est une des premières études puissantes avec un antidiabétique à montrer un gain en supériorité sur les accidents cardiovasculaires.

Vous avez dans mon rapport deux tableaux. Nous verrons la contribution du professeur Chevret sur l'analyse du niveau de preuve attribuable à l'étude Empa-Reg. Il est discutable, il n'est pas parfait. L'argumentaire de l'hypothèse sous-jacente de supériorité cardiovasculaire n'est pas convaincant, mais existait et il a abouti à une suggestion forte, sinon une démonstration d'une

réduction du MACE avec réduction de 0,86 de hazard ratio, qui intéressait 1,6 % patients par an. Ce sont les données de l'étude.

Historiquement, il y a eu ensuite le programme Canvas en 2017, apportant le même genre de résultats, sur une population un peu différente, avec un même hazard ratio sur le même critère MACE. Nous aboutissons à un bénéfice plus net sur le plan statistique avec les deux études, qui aboutit à une différence de risque par an plus importante de 4,6.

Ensuite, il y a la troisième étude historiquement, dapagliflozine, c'est un peu compliqué car elle a changé de critère de jugement. Est-ce un co-critère ? Ce n'est pas correct d'après le professeur Chevret. Il faut parler de deux critères indépendants, puisque le risque alpha est réparti entre les deux. Les MACE ne sortent pas sur cette étude.

Il y avait un deuxième critère d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaire. Ce critère sort, mais les auteurs reconnaissent très volontiers qu'il sort grâce aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et non pas aux critères cardiovasculaires. Il n'est pas affecté dans cette étude.

La dapagliflozine peut revendiquer une réduction du risque sur le critère hospitalisation et décès cardiovasculaire, mais qui est tiré par l'hospitalisation pour l'insuffisance cardiaque.

Il y a l'étude Credence dont Patrick va nous parler. Elle arrive la plus tard et a bénéficié des enseignements de l'étude Empa-Reg et peut-être des autres. C'est la première à s'adresser à la sous-population des diabétiques avec risque rénal. Elle a une démonstration indiscutable. Dans le domaine, c'est vraiment la première. Elle a une démonstration indiscutable d'un gain sur des critères rénaux durs. Nous pouvons regarder la façon dont les critères ont été agencés. Dans le critère principal, il y a un critère intermédiaire, le doublement de la créatininémie. Si nous regardons la hiérarchie des critères, à un moment, il y a des critères rénaux durs. Dans chacun des critères rénaux durs, qui sont des composites du critère principal, il n'y a pas de discussion possible, il y a un gain sur l'évolution vers l'insuffisance rénale jugée sur des critères durs.

Non seulement il y a un gain sur des critères rénaux durs, mais à l'intérieur de l'étude, un gain sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. C'est tout à fait limite dans les décès cardiovasculaires, critère sur lequel s'arrête la hiérarchie avec un petit p à 0,05.

Canvas enfonce le clou de ce que les autres avaient préparé, en étant focalisée sur une sous-population qui a l'air d'être une des populations les plus intéressantes pour la prévention cardiovasculaire par les gliflozines.

Je vais laisser parler Patrick, si vous êtes d'accord, et je reviendrai sur la synthèse, notamment des discussions SMR et ASMR. Pour faire rapidement, il me semble que cela paraît compliqué...

**M. LE PRÉSIDENT.** - Pas tout de suite, nous allons écouter Patrick. Merci.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Pour replacer le problème de l'incidence rénale et du diabète, pour avoir un ordre d'idée, en 2018, près de 90 000 patients sont en insuffisance rénale terminale et en traitement de suppléance, 55 % en dialyse et 45 % avec un greffon rénal.

L'incidence, chaque année, nous voyons que 5 025 malades, soit 47 % des nouveaux malades en 2018, ont un diabète à l'initiation du traitement de suppléance. C'est pour donner un ordre d'idée sur l'importance du problème. Nous estimons, dans les différents pays développés, que 40 % des patients atteints de diabète développent ou développeront une maladie rénale chronique. Ils ont un risque cardiovasculaire particulièrement élevé.

Si un bon contrôle de la glycémie et de la pression artérielle ralentit l'évolution de la néphropathie, cela ne prévient pas son apparition. Chez ceux qui développent une albuminurie significative, les IEC ou les ARA2 sont utilisés depuis de très nombreuses années pour essayer de stabiliser la fonction rénale. Ces drogues abaissent la pression artérielle, cela diminue l'albuminurie et cela a un effet réno-protecteur, indépendamment de l'effet antihypertenseur.

Ces drogues inhibent l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine, entraînant une vasodilatation de l'artériole efférente, cela réduit la pression intraglomérulaire qui est augmentée dans le diabète.

Quand nous parlons de cotransporteur sodium glucose, c'est dans le tube contourné proximal et il est responsable de presque 90 % de la réabsorption du glucose sanguin qui est filtré. L'expression du gène de ce cotransporteur est augmentée chez les diabétiques, ce qui entraîne une diminution de la glycosurie et augmentation de l'hyperglycémie.

Les inhibiteurs SGLT2 bloquent la réabsorption du glucose, augmentent la glucosurie, d'où une baisse de la glycémie. Dans la mesure où la réabsorption du glucose est couplée à celle du sodium, il y a augmentation de la natriurèse avec une diminution du volume intravasculaire et de la pression artérielle. Cela augmente également le sodium qui est livré au niveau du tube distal, de la macula densa et du fait du feedback, il y aura une vasoconstriction de l'artériole afférente. C'est en addition à l'effet des IEC ou ARA2. La vasoconstriction de l'artériole afférente qui est réversible quand on arrête le traitement explique la baisse initiale du débit de filtration glomérulaire au début du traitement. C'est suivi d'une stabilisation sur le plus long terme.

C'est pour expliquer le mécanisme d'action. Pour l'étude Crédenca, c'est une étude de supériorité de phase 3, multicentrique, en double aveugle, randomisée, chez les patients diabétiques de type 2, avec néphropathie caractérisée par un DFGe entre 30 et 90 ml/mn, et un rapport albuminurie créatininurie supérieur à 300 mg/g. Les patients inclus dans l'essai recevaient un traitement bloquant le système rénine angiotensine, IEC ou ARA2, et un traitement de base du diabète.

4 401 patients ont été inclus âgés d'au moins 30 ans, ayant reçu la canagliflozine 100 mg par jour pour la moitié, ou un placebo. L'âge moyen était de 63 ans, avec 40 % de femmes. Un taux d'HbA1c en moyenne au début de 8,27 plus ou moins 1,3. Ils étaient diabétiques depuis en moyenne 15,8 ans. La moitié avait un antécédent de maladie cardiovasculaire. Le débit de filtration glomérulaire était de 56 ml/mn. 55 % avaient un DFGe entre 30 et 60. 5,3 % avaient un antécédent d'amputation. Les moyennes étaient équivalentes dans les deux groupes.

Comme l'a dit François, le critère de jugement principal était composite, incluant un doublement du taux de créatinine plasmatique, une insuffisance rénale terminale, dialyse, transplantation ou un DFGe inférieur à 15 ml/mn et une mortalité de cause rénale ou vasculaire.

Il y avait des critères de jugement secondaires sur lesquels nous reviendrons ensuite.

L'essai a été interrompu à la suite d'une analyse intermédiaire prévue dans le protocole. Elle montrait que le critère de jugement principal était atteint après une durée moyenne de suivi de 2,5 ans. Le risque relatif d'un événement du critère de jugement principal composite était réduit de façon significative d'environ 30 % dans le groupe canagliflozine par rapport au placebo avec un hazard ratio de 0,70.

La réponse au traitement était comparable pour les différents paramètres du critère de jugement principal, un doublement du taux de créatinine plasmatique observé chez 5,5 % des patients du groupe canagliflozine versus 8,6 du groupe contrôle. Une insuffisance rénale terminale chez 5,3 % des patients du groupe canagliflozine versus 7,5 % du groupe placebo, et un décès de cause rénale chez 0,1 % des patients du groupe canagliflozine versus 0,2 % du groupe placebo.

De façon attendue, il y a une baisse du DFGe plus importante dans le groupe canagliflozine pendant les trois premières semaines du traitement. La pente de déclin du DFGe est plus faible dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo. Au 1,85 ml/mn dans le groupe canagliflozine et moins 4,59 ml/mn, soit une perte annuelle de DFGe de 2,74ml/mn.

C'est intéressant de voir que les résultats sont retrouvés dans une étude post hoc du programme Canvas et dans l'étude Canvas-R. La baisse initiale du DFGe au cours des trois premières semaines du traitement était plus importante chez ceux avec un débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 par rapport à ceux qui avaient un débit de filtration plus faible.

Par la suite, le bénéfice du traitement était du même niveau, quel que soit le niveau initial de DFGe.

Dans mon rapport, j'ai fait des courbes. Si l'effet se poursuit, un diabète de 60 ans, qui débute un traitement par canagliflozine avec un DFGe initial de 40 ml/mn, le stade d'insuffisance rénale terminal sera atteint à 76 ans au lieu de 67 sans traitement. Pour un patient de 40 ans avec un DFGe initial de 70 ml/mn, le stade d'insuffisance rénale terminal serait atteint à 64 ans au lieu de 52 ans.

Nous voyons tout de suite, si cet effet se poursuit, l'intérêt en termes de dépense de santé publique que cela peut représenter, et de diminution du nombre de patients au stade d'insuffisance rénale et nécessitant une transplantation.

Un autre paramètre étudié, c'est le niveau de la protéinurie, estimé par le rapport albuminurie sur créatininurie, qui a été plus bas de 31 % au cours du suivi dans le groupe canagliflozine. Pour les critères de jugement secondaires, le premier était un critère composition de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, avec 179 événements dans le

groupe canagliflozine versus 253 dans le groupe placebo, avec un hazard ratio à 0,69. Le deuxième, un critère composite de mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, une différence significative et un hazard ratio à 0,80.

Le troisième critère d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, un hazard ratio au bénéfice de la canagliflozine de 0,61.

Je vous passe sur les autres. Nous allons parler de tolérance. Les données de l'étude Credence montrent un bon profil de tolérance dans cette population. Le taux d'amputation touchant une partie d'un membre inférieur, principalement les orteils, est comparable dans le groupe canagliflozine et le groupe placebo. 12,34 et 11,19 amputations pour 1 000 patients/année.

Le taux de fracture est similaire dans les deux groupes. Il y a un hazard ratio de 0,98. Un seul cas de gangrène de Fournier dans le groupe canagliflozine. En revanche le taux d'acidocétose diabétique bien que faible est plus élevé dans le groupe canagliflozine 2,2, versus 0,2 pour 1 000 patients/année. Il y a plus d'infections génitales mycosiques dans le groupe canagliflozine. 8,41 versus 0,92 événement pour 1 000 patients/année, soit une différence importante.

Le sur-risque d'amputation observé dans le programme Canvas n'a pas été retrouvé dans l'étude Credence ni dans les études Canvas, non Canvas, de durée plus courte. La proportion de patients présentant une maladie cardiovasculaire et de lésion athéromateuse est plus importante dans l'étude Canvas que dans les autres études, ce qui peut en partie expliquer le sur-risque. Il semble important de recommander l'évitement de prescription de canagliflozine en cas d'antécédent d'amputation ou d'arthrite des membres inférieurs.

Étant donné le risque plus élevé d'acidocétose diabétique chez les patients recevant canagliflozine, il paraît important de contrôler l'acétonémie en cas de nausées, de vomissements ou de malaise et d'interrompre le traitement en cas d'acidose.

En résumé, l'étude Credence montre que la canagliflozine combinée à un IEC ou à ARA2 chez les patients diabétiques avec un débit de filtration glomérulaire entre 30 et 90 ml/mn et une macroalbuminurie réduit le risque d'insuffisance rénale terminale, ralentit la dégradation de la fonction rénale, et diminue l'incidence des événements cardiovasculaires de façon significative.

L'étude montre un profil de tolérance favorable dans cette population de patients diabétiques.

Ce traitement représente un réel progrès dans la prise en charge des patients ayant une néphropathie diabétique.

Nous verrons après ce que je propose pour le SMR et l'ASMR.

Les résultats de l'étude DAPA-CKD sont intéressants et vont dans le même sens pour les patients CKD diabétiques et d'autres insuffisances rénales. Il y a 67 % de patients diabétiques, un arrêt de l'étude au bout de 2,4 ans pour les mêmes raisons. Nous voyons sur les critères à peu près équivalents un même effet bénéfique de la dapagliflozine. Cela va dans le même sens. Cela a été

retrouvé dans des études d'Empa-Reg sur l'effet favorable sur l'évolution de la néphropathie, et cela va dans le sens d'un effet de classe de ces médicaments dans la néphropathie diabétique.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Maintenant, nous écoutons les quatre experts externes que nous faisons entrer.

*(Les experts rejoignent la visioconférence.)*

Bonjour à nos experts extérieurs, M<sup>me</sup> Duly-Bouhanick, M. Bofa, M. Joly et M<sup>me</sup> Chevret. Merci de participer à cette évaluation des antidiabétiques.

Nous avons écouté avant nos experts internes et nos évaluations précédentes. Nous sommes heureux de pouvoir compléter avec vos expertises.

Nous sommes contraints par le temps. Si chacun d'entre vous peut en tenir à 10 minutes maximum, ce serait très bien. Je propose de continuer par M<sup>me</sup> Duly-Bouhanick.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DULY-BOUHANIK.-** Bonjour à tous, merci de votre invitation. Je suis ravie de commencer. Compte tenu de mes conflits d'intérêts, on m'a demandé d'expertiser la canagliflozine. Avez-vous eu mon rapport ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous l'avons eu.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DULY-BOUHANIK.-** Je vais à la conclusion. La canagliflozine, c'est un inhibiteur des SGLT2 comme les autres. Une des différences, c'est dans la tolérance. C'est là où il y a une black box de la FDA, puisqu'il est dit qu'il y avait un problème sur les amputations et les risques de fracture.

Le dossier repose sur le planning de Canvas, une grosse étude cardiovasculaire, que nous avons depuis longtemps, et sur les résultats de Credence qui est spécifiquement dédiée à l'atteinte rénale chez les diabétiques de type 2 macro-albuminurique ou protéinurique. C'est une étude de grosse qualité, prématurément interrompue pour efficacité après deux ans et demi de suivi avec un critère composite de jugement sur des diabétiques de type 2, protéinuriques avec une clairance supérieure à 30 ml/mn. C'était un critère de jugement combiné rénal, soit le doublement de la créatinine, soit le passage en dialyse, soit la mort rénale ou cardiovasculaire. Il n'y avait pas de mortalité totale. Nous pouvons le regretter, mais l'étude a démontré, avec une interruption prématurée, une réduction de 30 % sur le critère principal de jugement.

C'était une analyse hiérarchisée. En descendant, on se rendait compte qu'il y avait un bénéfice sur les événements rénaux pris séparément, pas de bénéfice sur la mort rénale, mais il y avait peu d'éléments pour conclure. Il y avait une baisse de 20 % de la mortalité cardiovasculaire et de l'insuffisance cardiaque. La significativité s'arrêtait. Nous ne pouvions pas conclure sur la mortalité totale. C'était pour l'efficacité, sachant qu'elle est concordante avec les autres données des ISGLT2.

Ce qui est intéressant, c'était de voir la tolérance, même après 2,5 ans de suivi, on ne s'attendait pas à des catastrophes, et en plus, comme il y a eu l'antécédent de Canvas, ils ont inclus des patients avec sur-risque d'amputation, déjà amputés ou avec un pied à risque. Puis, il y a eu un amendement rapide pendant le protocole, où les patients étaient exclus. Finalement, il n'y a pas eu d'excès d'amputation sous canagliflozine versus placebo. Il n'y a pas eu de sur-risque de fracture, qui était le deuxième élément inquiétant, même si je ne suis pas sûre que l'évaluation ait été aussi serrée qu'imaginé.

Enfin, sur l'acidocétose diabétique, elle est e-glycémique la plupart du temps. Dans cette étude, il y a un micro sur-risque, sachant que le nombre d'événements est très faible, et que ce sur-risque augmente avec, comme nous nous y attendions, l'aggravation de la fonction rénale.

En conclusion, cette classe, pour moi, et pour la canagliflozine en particulier, offre un intérêt certain sur le fait de freiner l'évolution de la fonction rénale, qui est véritable enjeu de santé publique. Les néphrologues qui sont là le diront mieux. Cela peuplé les services de dialyse ou de néphrologie. Je vois plein de gens passer en dialyse, hypertendus, diabétiques de type 2. Avec l'étude Credence, il n'y a pas eu de sur-risque d'amputation, mais il faut tenir compte du fait que les gens à risque étaient exclus de l'étude.

Je suis prête à répondre à vos questions. J'ai tenu en 10 minutes.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je propose d'écouter l'ensemble des experts et de discuter ensuite. Je propose de donner la parole à Jean-Jacques Boffa.

**M. le P<sup>r</sup> BOFFA.**- Bonjour et merci pour l'invitation. Je voudrais insister sur la partie néphrologie. Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans le monde. C'est entre 25 et 35 % des patients en insuffisance rénale terminale. 40 % des patients diabétiques développent une néphropathie. C'est important et c'est un problème de santé publique. Aujourd'hui, les traitements de la néphropathie diabétique se limitent au problème du diabète, mais en dépit de contrôle, souvent, la maladie rénale progresse. Le traitement repose sur les bloqueurs du système rénine-angiotensine. Malgré ces traitements, les néphropathies diabétiques avec la polykystose sont les maladies rénales dont l'évolution et le déclin de la fonction rénale au cours du temps sont le plus sévères. Les patients diabétiques perdent 3 à 6 points de DFGe par an.

Pour la canagliflozine, je ne vais pas répéter. Les essais, outre Canvas et Credence. Canvas, c'étaient des patients à risque, mais il n'y avait pas de patients ayant une maladie rénale. Mais dans Credence, nous sommes au stade 2/3. Cet essai de bonne qualité montre le bénéfice de cette gliflozine sur la progression de la maladie rénale, sur le débit de l'albuminurie, « en dépit » d'une diminution de l'effet hypoglycémiant ou du contrôle du diabète B. Plus la maladie rénale avance et plus l'effet du médicament sur le contrôle du diabète diminue. Mais l'effet néphroprotecteur persiste, quelle que soit la gravité de l'insuffisance rénale. Il y a des effets qui s'associent à l'effet hypoglycémiant et sur le déclin de la fonction rénale et sur la diminution du débit de l'albuminurie qui est un facteur pronostique important de toutes les néphropathies, un effet sur la pression artérielle, le poids, sur l'acide urique, et un effet sur la diurèse.

Effectivement, tous ces effets sont bénéfiques chez ces patients. Ils sont hypertendus, en surpoids. Le peu de traitement chez ces patients, notamment l'insuline, fait prendre du poids et nous attendons ces médicaments en France avec impatience.

Je lis ma conclusion : outre ses effets hypoglycémiant, la canagliflozine diminue les effets cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire et ralentit le déclin de ma fonction rénale chez les patients diabétiques de type EMRC 2-3 et albuminuriques. Le bénéfice néphrologique est important, additionnel et synergique au traitement. *(suite de l'intervention inaudible)*.

Le bénéfice n'est pas strictement corrélé à l'effet hypoglycémiant suggérant des mécanismes bénéfiques divers. Sa prescription pourrait s'étendre aux patients MRC non diabétiques. La tolérance globale des médicaments est bonne avec un risque accru d'acidocétose à glycémie peu élevée, trompeuse avec une fréquence qui croît avec la sévérité de la maladie rénale et d'une infection mycosique génitale. La prescription de ce médicament doit être favorisée en France, car le bénéfice est réel pour la population suscitée, notamment néphrologique.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci beaucoup. Nous écoutons un autre néphrologue, Dominique Joly.

**M. le D<sup>r</sup> JOLY.-** L'avantage de parler en dernier, quand nous sommes d'accord avec les experts précédents, c'est d'être encore plus concis. Je suis d'accord avec ce qui a été dit par mes confrères.

J'ai compris que l'on nous demandait d'évaluer la pertinence de l'AMM demandée par le laboratoire. C'était une reconnaissance de l'indication du médicament pour les patients diabétiques de type 2 MRC stade 2/3 avec protéinurie.

J'avais lu préalablement à ce dossier de la HAS, ce qui avait été soumis à l'EMA. J'étais surpris de la timidité de l'EMA dans l'autorisation donnée aux médicaments. Le médicament a un intérêt majeur en néphrologie, d'abord dans la néphropathie diabétique, et même non diabétique. Nous ne savons pas pourquoi le médicament marche bien. C'est peut-être un effet diurétique, un peu sur le métabolisme, peut-être un effet sur le tube proximal, mais 30 % d'efficacité sur le risque de mortalité cardiovasculaire et rénale chez le diabétique de type 2 protéinurique, il y a quelques années qu'un médicament existait, on nous aurait dit que ce n'était pas vrai. Aujourd'hui, il faut le dire.

Il faut être plus restrictif que ce qu'a proposé le laboratoire. Il faut aussi préciser que les patients doivent être traités par des bloqueurs du SRA, comme ils l'étaient dans l'étude proposée. Dans l'étude, 100 % des patients avaient un bloqueur du SRA.

C'est un traitement additif. En plus des médicaments antidiabétiques et des bloqueurs du SRA, il réduit de 30 % supplémentaires les événements évoqués. Nous ne savons pas très bien comment cela fonctionne. Accessoirement, il fait baisser la glycémie. C'est un marqueur intermédiaire. La France doit rejoindre la liste des pays qui utilisent ce médicament comme néphroprotecteur chez le diabétique, bientôt chez des patients avec néphropathie non diabétique.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci. Nous pouvons écouter M<sup>me</sup> Chevret pour les aspects méthodologiques. On aura alors une discussion.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHEVRET.-** La plupart des études utilisent des critères composites, significativement différents entre les groupes. Sur les composantes individuelles, souvent, elles ne le sont pas. J'avais dit qu'il fallait interroger les cliniciens pour savoir si les composants inclus dans ces critères avaient la même pertinence clinique. Je suis surprise de voir que les néphrologues sont contents. Je pensais que le temps de doublement de la créatinine, la mort rénale, ce n'était pas la même chose que la mortalité de cause cardiovasculaire. Je pensais que c'était plus subjectif, ou moins pertinent cliniquement, qu'un événement clinique conduisant à la dialyse. Mais s'ils sont satisfaits, c'est le principal.

Deuxièmement, il y a eu pas mal de changements de critères de jugement. Cela a été médié par le fait qu'ils voulaient augmenter la chance d'avoir un effet positif. Un essai positif est toujours plus attendu qu'un essai négatif en incluant les hospitalisations dans les composantes des critères.

Ce qui me frappe, c'est que beaucoup utilisent une démarche de non-infériorité sur un critère de tolérance sur les risques cardiovasculaires avec des marges de non-infériorité énormes. Un a planifié une non-infériorité avec une augmentation de 80 %. Puis, il modifie en la diminuant à plus de 30 %. Je ne sais pas ce que vous en pensez. C'est beaucoup, cette augmentation. Cela leur a permis facilement de se poser la question de la supériorité.

Enfin, j'ai trouvé que tous ces hazard ratio sur des effectifs aussi grands avaient des intervalles de confiance très larges, pas loin de 1, sur beaucoup de composantes. Je suis surprise que les cliniciens soient si satisfaits. Il y a des effets qui ne semblaient pas si forts. Les intervalles de confiance étaient compatibles avec des effets pratiquement nuls, puisque souvent proches de 1.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci. Nous avons déjà une question de Françoise Degos à Dominique Joly.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Bonjour, Dominique, tu disais dans ton rapport que tu souhaitais que la prescription des gliflozines soit retardée par rapport à celle des médicaments antihypertenseurs, sinon, on conjuguait les deux effets sur la diminution de la filtration glomérulaire. Est-ce que tu maintiens cette préconisation ?

**M. le D<sup>r</sup> JOLY.-** Il faut se placer dans le même contexte que celui utilisé pour l'étude Credence. Les patients randomisés pour avoir cette thérapie additive, avaient un bloqueur du SRA depuis 4 semaines et une protéinurie clinique malgré un contrôle correct de la pression artérielle.

Je ne suis pas certain que l'on puisse cautionner dans la pratique quotidienne la prescription simultanée d'un bloqueur du SRA et de la canagliflozine. Nous aurions intérêt à avoir une approche séquentielle.

**M. le Pr NIAUDET.-** Nous avons de plus un risque de chute brutale du DFGe, cumulé par les IEC et par le traitement par canagliflozine. Il faut le faire progressivement. Je suis d'accord avec Dominique.

**M<sup>me</sup> le Dr CHEVRET.-** Ils utilisent le DFGe à l'inclusion avec trois strates pour randomiser et pourtant, il y a des malades en dehors des strates autorisées. Je ne vois pas comment c'est possible. Je ne vois pas comment ils ont fait. Il n'y avait pas de liste prévue pour ces malades. Ça m'a étonnée. Ils ont dû changer en cours de route. Sinon, ce n'est pas possible.

Il n'y a que 5 % des malades qui sont en dessous de 30 et 5 % au-dessus de 90, mais la définition de leur strate est fautive. Ce n'est pas possible.

**M. le Pr BOFFA.-** Par rapport à ce qu'a dit Dominique. Il ne faut pas donner les deux familles de médicament en même temps, mais il est vraisemblable... (*inaudible*) pour des problèmes de pression artérielle pouvant bénéficier de gliflozine, parce que l'effet est plus faible qu'un bloqueur du système d'angiotensine. Il ne faut pas interdire la prescription de gliflozine à un patient sans bloqueur du système angiotensine.

**M<sup>me</sup> le Pr DULY-BOUHANIK.-** La plupart des types 2 ont déjà un IEC sartan et l'objectif est d'ajouter la gliflozine à un patient qui a ce type de traitement. Je partage, il faudra le faire en surveillant la fonction rénale, en expliquant qu'il y a une altération du DFGe observée, qui est liée à un effet hémodynamique et il faut poursuivre la surveillance sans arrêter le médicament immédiatement en faisant comme pour les diurétiques, en les arrêtant, parce que le DFGe augmente. Il faudra éduquer les gens sur la façon de surveiller ces patients.

**M. le Pr NIAUDET.-** Pensez-vous qu'il faut demander d'être très prudent avec la prescription concomitante de diurétique ?

**M<sup>me</sup> le Pr DULY-BOUHANIK.-** Il y a des alertes chez les patients de plus de 75 ans. Comme c'est un médicament qui baisse la volémie, il faut surveiller la fonction rénale. On ne le fait pas. Il y a des patients diabétiques avec diurétique et IEC qui n'ont aucune surveillance de la fonction rénale. C'est un message à passer, d'être prudent et de surveiller.

**M. le Pr NIAUDET.-** La gliflozine a un effet diurétique en soi. C'est rajouter au risque de déplétion vasculaire. Je ne sais pas s'il est utile de faire cette prescription. En pratique, ce sont des situations.

**M<sup>me</sup> le Pr DULY-BOUHANIK.-** Les insuffisants cardiaques ont besoin de diurétiques. Il n'est pas rare de voir qu'ils aient deux au ou trois diurétiques, un diurétique de l'anse et un anti-aldostérone, par exemple.

Si les gliflozines ont un effet diurétique réel, composé à un diurétique, c'est deux diurétiques. On ne peut pas remplacer l'un par l'autre. Il y aura les deux dans certaines situations.

**M. le D<sup>r</sup> JOLY.**- Dans Credence, 47 % des patients avaient, à l'inclusion, un traitement diurétique qui n'a pas été interrompu. Ils avaient à l'évidence l'équivalent d'une bithérapie diurétique.

**M. LE PRÉSIDENT.**- L'effet des diurétiques à part de l'anse diminue au fur et à mesure que la filtration glomérulaire diminue. Est-ce pertinent dans l'utilisation des gliflozines dans les insuffisances rénales avancées ?

**M. le P<sup>r</sup> BOFFA.**- L'effet néphroprotecteur perdure même si l'effet hypoglycémiant diminue avec la progression de la maladie rénale. Aujourd'hui, les données laissent penser que ces médicaments restent efficaces sur la néphroprotection même à un stade avancé. Jusqu'à 25, cela reste efficace.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DULY-BOUHANIK.**- Dans Credence, les gens qui avaient un DFGe bas avaient un bénéfice supérieur à ceux en stade 2.

Deuxièmement, en France, nous n'avons que la dapagliflozine et on ne peut pas l'introduire avec un DFGe inférieur à 45. C'est dommage quand on voit le bénéfice avec la canagliflozine et des seuils plus bas.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- J'ai un bref commentaire. On vient de parler de néphroprotection dans la néphropathie diabétique. Je voudrais faire un bref commentaire sur l'autre bénéfice, bien démontré des gliflozines en termes de protection cardio néphro-vasculaire. C'est l'effet sur la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. On connaît la très lourde morbi-mortalité de l'insuffisance cardiaque, la première cause d'hospitalisation chez l'adulte en France. Le diabète de type 2 double la prévalence et l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. En termes de protection cardiovasculaire, la prévention ou la réduction des événements d'insuffisance cardiaque est un objectif important chez ces patients diabétiques de type 2.

Dans ce contexte, il est remarquable de noter que les études de sécurité cardiovasculaire avec les gliflozines ont montré de façon inattendue une réduction très importante et homogène avec des hazard ratio compris entre 0,65 et 0,73 du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque qu'il y ait ou non une histoire d'insuffisance cardiaque, que les patients reçoivent déjà ou non un traitement optimisé de l'insuffisance cardiaque.

J'ajoute, mais je ne développe pas, puisqu'une étude fait l'objet d'une demande d'extension d'indication, que les données préliminaires ont servi de rationnel à deux essais cliniques randomisés indépendants confirmant un effet de classe très puissant des gliflozines en add-on du traitement médical optimal sur la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. C'est indépendant du statut diabétique, mais il est retrouvé avec une égale amplitude chez les patients avec diabète de type 2.

Compte tenu de la prévalence de l'incidence élevée de l'incidence cardiaque dans cette population, l'effet sur la morbi-mortalité devrait avoir un impact particulier chez les patients

diabétiques de type 2. Je voulais faire cet ajout pour, à côté de la néphroprotection, montrer l'autre effet très favorable et bien documenté des gliflozines chez le diabétique de type 2.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci. M. Larger vient d'arriver. Nous sommes en discussion avec le premier groupe d'experts. Pour répondre à votre question, je vous donnerai la parole après les questions en suspens actuellement. Merci de nous avoir rejoints.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** M. Daubert a partiellement répondu à ma question. Néanmoins, le problème, ce n'est pas seulement la diminution du risque relatif, mais le bénéfice absolu, notamment au niveau cardiovasculaire. D'après les chiffres que l'on nous a donnés, la diminution du risque absolu d'événement cardiovasculaire, pas de mortalité, est comprise entre 1,5 et 4,5 pour 1 000 personnes par an. J'ai lu dans un rapport que le nombre de sujets à traiter est d'environ 500 pour diminuer un événement.

Comment se positionne la quantité d'effets par rapport aux autres interventions que l'on peut avoir dans le domaine cardiovasculaire ? Est-ce important ou mineur ?

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** François est le mieux placé pour répondre à cette question.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.-** C'est minimaliste, le 1,5 et 4,5. Cela dépend des populations. Les bénéfices sont relativement homogènes. Cela dépend des critères. Cela peut atteindre 30 %, ce qui n'est pas rien sur les critères rénaux et cardiaques. Les différences, cela peut aller jusqu'à 1 % par an et par critère. Il y a un bon indice de bénéfice absolu, c'est la différence en terme d'événements indésirables graves. Dans les essais cliniques, les promoteurs doivent rapporter tous les événements indésirables graves. Quand un traitement prévient un accident sévère, on s'attend à moins d'événements indésirables sévères. Là, c'est moins de 1 % par an dans Canvas. C'est le bénéfice absolu. Il faut y comparer les bénéfices des autres traitements.

2 % par an, ce n'est pas négligeable, même si ce n'est pas énorme. Sur cinq ans, cela fait 10 %. Même si nous ne pouvons pas faire des additions aussi simples. 10 % de bénéficiaires, c'est un patient sur 10 avec un bénéfice en cinq ans. C'est loin d'être négligeable.

**M. le P<sup>r</sup> CLANETS.-** Vous avez fait référence à un effet de classe. M<sup>me</sup> Chevret expliquait qu'elle avait le sentiment qu'en évaluant de façon étroite les essais, les effets étaient modérés.

Même si on ne l'évalue pas aujourd'hui, pourquoi il y a un vilain petit canard, l'ertugliflozine, qui vient d'être publié et présente zéro zéro zéro dans l'ensemble des critères ? Est-ce l'ertugliflozine, la population ? Cela met en doute le problème de l'effet classe.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Qui veut répondre ?

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DULY-BOUHANIK.-** Il faut être franc, nous avons été perturbés par les résultats négatifs de l'ertugliflozine. Il y a plein de pharmacologues brillants qui pourraient nous donner une piste pour expliquer pourquoi, même si on ne peut pas comparer les études. Finalement, un diverge,

et trois au moins convergent sur de grosses études, avec des patients différents, soit vraiment en prévention secondaire, soit en prévention primaire et secondaire. Nous en avons trois versus un.

Étienne Larger est là. Il a peut-être un avis à donner. De la même façon, pourquoi parler des amputations avec la canagliflozine et pas avec les autres ? Pourquoi avons-nous parlé des fractures avec la canagliflozine et pas avec la dapagliflozine ? C'est toujours les difficultés dans une classe. Peut-être que tout le monde n'agit pas de la même façon.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Monsieur Larger, voulez-vous intervenir à chaud ?

**M. le Pr LARGER.-** Je n'ai pas plus de lumière que les autres sur pourquoi celui-ci ne suis pas spécialiste du risque alpha qui dit qu'une fois sur 20, on a un effet par le hasard. Je retrouve trois fois consécutivement et pas la quatrième fois ne me paraît pas sortir des mystères du risque alpha 0,05.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Dominique Joly, tu disais que l'interruption prématurée de l'essai de Credence exposait davantage au fait d'avoir des effets secondaires sous-estimés. C'est un commentaire juste, et peut-être un peu inquiétant. Quelqu'un peut-il commenter ? Avec vous des idées ?

**M. le Dr JOLY.-** Le fait que l'étude soit interrompue précocement, puisqu'ils l'avaient prévu...

**M. LE PRÉSIDENT.-** De faire l'analyse intermédiaire

**M. le Dr JOLY.-** Ils voulaient 20 % de puissants. Ils ont 30 %. Ils arrêtent prématurément. Les intervalles de confiance sont ce qu'ils sont. Il faut en tenir compte. En termes de néphroprotection, nous avons toujours les deux mêmes critères classiques, le doublement de la créatinine, la perte de la moitié de la fonction rénale et la mort rénale, le fait que les courbes s'écartent aussi précocement, dès la 52<sup>e</sup> semaine et continuent de s'écarter par la suite, en termes d'efficacité, c'est un signal est très fort. En revanche, aucune étude de cette nature n'est faite pour évaluer la tolérance d'effets indésirables rares. Là c'est le cas, amputation, acidocétose. C'est incontournable avec l'exposition prolongée des patients au médicament, de faire des études de sécurité au-delà de l'utilisation large qui viendra de ces produits. Nous sommes sur des années, des dizaines d'années d'utilisation chez des patients qui vont devenir athéromateux, vont se dégrader.

Il faut faire le rapport bénéfice/risque. Il n'est pas évident que, cinq ans plus tard, le bénéfice se maintienne. Il faut être ouvert sur ce type d'idée.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Est-ce que nous avons la notion, et [REDACTED] qui a vu la littérature pourra le dire, que la durée d'exposition à ces produits augmente de façon proportionnelle le risque d'amputation ?

[REDACTED], pour la HAS.- J'avais vu que le risque d'amputation apparaissait dès la 26<sup>e</sup> semaine dans Canvas.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Et après, c'est linéaire ?

██████████, pour la HAS.- Je ne sais pas l'évolution après, mais cela reste un risque rare de toute façon.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Ce risque n'est pas retrouvé avec la même dimension dans les autres études, y compris Credence. Il y a le risque dans Canvas non reproduit ailleurs. Il reste un peu mystérieux. Il faut qu'il fasse l'objet d'une alerte, mais il reste à confirmer.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DULY-BOUHANIK.**- Dans Canvas, c'était deux fois plus important. 140 patients avec 221 amputations dans un groupe versus 47 amputations soit 69 amputations dans l'autre groupe. Dans Credence, c'était 87 d'un côté et 96 de l'autre en terme d'amputation, donc un ratio à 1,11. Contrairement à ce que l'on dit, ces amputations sont au début de la mise en place du traitement. Il y a peut-être un effet hypovolémique. Je l'ai vu en départ de traitement. Les patients sont identifiés, à haut risque, âgés, déjà amputés. Nous pouvons les repérer.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est dans l'instauration de l'hypovolémie. Peut-être que M. Larger peut faire son rapport et on poursuit la discussion après.

**M. le P<sup>r</sup> LARGER.**- Je ne suis pas certain d'avoir compris la question qui m'était posée. J'ai reçu des dossiers sur trois gliflozines, toute la littérature accompagnant les dossiers, et un rapport d'expertise qui me posait toute une série de questions. J'ai l'impression que toute la partie néphrologique a déjà été traitée par Béatrice, Dominique et Jean-Jacques. Je ne sais pas ce que vous attendez de moi, aujourd'hui, dans la lecture du rapport, plus long que prévu, parce que je ne savais pas ce que l'on me demandait.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'était l'expertise globale des trois catégories, en sachant que nous avons pas mal développé les aspects néphrologie, avec trois interventions de néphrologues. Vous pouvez développer ce que vous pensez utile de développer, sans reprendre trop la partie néphrologique.

**M. le P<sup>r</sup> LARGER.**- Nous avons entendu aussi l'immense surprise, qui s'est confirmée, sur tout ce qui a suivi sur la réduction du risque d'hospitalisation. Nous pouvons prendre différents critères, mais ceux liés à l'insuffisance cardiaque et la mortalité liée à cette insuffisance cardiaque. C'est un point important.

On l'a déjà évoqué, l'essai DAPA-HF montre que cela existe aussi en dehors du diabète. La population de DAPA-HF était des insuffisants cardiaques n'excluant pas les diabétiques, représentant 40 % de la population, les patients ayant bénéficié du traitement par dapagliflozine sur les critères de réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Je ne suis pas cardiologue, je ne suis pas un grand spécialiste. Il m'était posé d'autres questions. Un diabétologue a-t-il besoin de ces médicaments et pourquoi ? C'est à cela que je peux répondre comme question, si c'est ce que vous voulez entendre de moi.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous voulons l'avis du diabétologue, avec une vision globale.

**M. le Pr LARGER.**- Le diabétologue dit que l'espérance de vie d'un diabétique de type 2 est très longue. On lui a donné des critères pour fixer un objectif d'hémoglobine glyquée, et dans les critères, on a fixé des facteurs permettant de réviser à la hausse de l'HbA1c. On m'a demandé de prendre en compte à suivre un traitement, l'environnement social et familial, et on m'a demandé de prendre en compte les autres complications rénales et ophtalmologiques du patient.

Je regarde les molécules à ma disposition. Si nous parlons d'hypoglycémie, insuline et sulfamides ne sont pas forcément des molécules de premier choix. Si nous parlons de prendre en compte le risque cardiovasculaire global et les antécédents cardiovasculaires du patient, je n'ai pas de molécule, à part les agonistes du GLP-1. Parmi les molécules classiques, je n'ai pas de molécules en dehors des gliflozines qui fassent quoi que ce soit.

Nous pouvons discuter sur les essais de non-infériorité. J'ai entendu dire que la borne de 1,3 qui a été fixée était large. Les industriels ont fait ce que la FDA leur a demandé. C'est lié aux discussions avec la FDA et l'EMA. Le critère d'intervalle de confiance a été fixé par la FDA. Les industriels auraient eu tort de suivre un autre critère, même si on avait voulu autre chose.

Quand je regarde ce que j'ai comme molécule pour soigner le diabète et qui puisse se targuer d'être « safe » pour les patients ayant fait des événements cardiovasculaires, je ne trouve pas la metformine, l'insuline, les sulfamides hypoglycémiantes, les inhibiteurs des alphas glucosidase et je trouve à peine les inhibiteurs de DPP4 qui sont des petits médicaments. Quand je prends comme critère hypoglycémie, j'élimine des médicaments de ma pharmacopée. Sur le risque cardiovasculaire, j'en élimine d'autres qui n'ont rien apporté aux patients diabétiques.

Avant de parler de stratégie, puisque je ne sais pas quelle sera la stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2, la HAS révisé des recommandations anciennes, puisqu'elles sont parues alors que les agonistes des récepteurs du GLP-1 naissaient à peine, que les inhibiteurs de DPP4 également, et ceux du SGLT-2 n'existaient pas. On ne peut pas parler des recommandations de la HAS qui ne connaissent pas trois classes médicamenteuses.

Quand je regarde ce que sont, en tant que diabétologue, les inhibiteurs de SGLT-2, ils font un peu baisser l'hémoglobine glyquée, pas beaucoup. Mais, à chaque fois que nous testons des combinaisons de médicaments, on a des effets additifs. Les inhibiteurs de SGLT-2 n'y échappent pas. Ajouter un inhibiteur de SGLT2, c'est, à tous les coups, bénéfique. C'est souvent moins bien comme molécule, mais c'est toujours quelque chose.

Si je regarde d'autres critères, qui sont une chose que je demande à tous mes patients diabétiques, c'est perdre du poids. Je constate que la metformine ne le fait pas, que les sulfamides font prendre du poids, l'insuline également. Les inhibiteurs de DPP4, non. Les inhibiteurs de alphas glucosidase ne le font pas. Ces inhibiteurs font perdre du poids, non pas par effet diurétique, mais rejeter en urinant 83 grammes de glucose par jour, c'est 320 calories par jour. Ce n'est pas rien. Cela active la production hépatique de glucose, qui est un processus métabolique coûteux en énergie. Cela déclenche des cycles futiles, une dépense énergétique futile. Cela fait perdre du poids.

Je vois que ces médicaments, clairement, s'attaquent à quelque chose qui est au cœur de la physiopathologie de la néphropathie diabétique. Probablement, ceci par un effet direct lié à leur mode d'action et l'inhibition de la réabsorption de sodium en même temps que le glucose dans le tubule contourné proximal, donc c'est fondamental.

Quand je vois les données de diminution de l'insuffisance cardiaque, je me dis que je ne l'avais avec aucun médicament.

Pour le diabétologue que je suis, cela fait perdre du poids, cela fait baisser l'hémoglobine glyquée, cela s'attaque à quelque chose de fondamental sur la néphropathie, cela réduit le risque d'insuffisance cardiaque. Là, nous sommes bien en retard sur des néphrologues, mais probablement, cela va faire quelque chose sur les hépatites métaboliques. Il y a des données qui montrent une réduction hépatique en lipides sous gliflozine.

En tant que diabétologue, pour avoir des médicaments qui ont un bénéfice, ce n'est pas si mal.

La gangrène de Fournier, j'ai donné des analyses de base de données. Personnellement, je ne suis pas très bon en méthodologie, le score de propension, je n'aime pas beaucoup cela. Faire semblant que les patients sont les mêmes, alors qu'ils sont différents je n'aime pas. Les analyses de grandes bases de données américaines sont plutôt rassurantes sur la gangrène de Fournier. J'ai souligné quelque chose de paradoxal. Nous savons d'où elle vient, de ce que l'on urine du sucre et que cela macère avec des candida albicans et tout cela crée des lésions de grattage quand il y a un manque d'hygiène. C'est consubstantiel à la glycosurie et un diabète très déséquilibré fait la même chose.

La gangrène de Fournier n'est pas un problème. Pour les risques d'amputation, toutes les méta-analyses que l'on peut voir sont portées par la seule étude Canvas qui est la seule qui va dans le même sens. Elle influe comme elle peut influencer sur les méta-analyses. Plus nous mettrons d'étude, moins Canvas aura d'importance.

L'effet diurétique est important. C'est étudié de près par le groupe de Ronan Roussel à Bichat notamment. Il est probable que l'effet diurétique a joué dans le risque d'amputation.

Le risque d'acidocétose est indiscutable. Il faut faire attention à la manière d'employer les mots. Quand nous disons acidocétose e-glycémique, il ne faut pas exagérer. La glycémie moyenne des patients en acidocétose sous inhibiteur de SGLT2 est à 2 g ou 2,5 g. Elle est plus basse que dans une acidocétose classique, mais ce n'est pas des acidocétoses normoglycémiques comme nous pouvions le voir.

Il reste à regarder de plus près les notions. Les cétoacidoses étaient survenues quasi exclusivement chez les patients diabétiques traités par insuline par ailleurs. Nous nous demandons toujours, derrière, s'il n'y avait pas quelques petits diabétiques insulino-dépendants ou de type 1 cachés derrière les patients appelés type 2, traités par insuline. Si vous me demandez si j'ai envie de prescrire un inhibiteur de SGLT2 à un diabétique de type 1, la réponse est non, à cause de ce sur-risque de cétoacidose.

Nous avons besoin d'éduquer les patients à ce risque. Il est faible. Il existe chez les patients diabétiques traités par insuline. Nous aurons à faire attention à eux. Pour moi, diabétologue, ce n'est pas un problème de parler de l'acétoacidose à mes patients diabétiques.

Est-ce qu'on a besoin des médicaments ? La réponse est oui. Dans toutes les grandes études de sécurité cardiovasculaire citées, tous les patients reçoivent des bi, des tri et quadrithérapies, et je vous ai demandé de regarder que l'HbA1c est à 8 % au-dessus de l'objectif qui leur est assigné. Si on a des médicaments supplémentaires pour avoir un peu mieux en hémoglobine glyquée chez ces patients, c'est bon à prendre.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Pour faire le lien avec l'acidocétose, c'est une question spécifique, mais la Commission de la Transparence devra se prononcer dans l'entière étendue des AMM. Il y a des bithérapies prévues, avec metformine ou sulfamide. Je voudrais votre avis d'expert sur cette co-association avec les sulfamides, son intérêt au risque d'acidocétose, potentiellement accru. Comment voyez-vous les choses par rapport à l'association metformine et gliflozine ?

**M. le P<sup>r</sup> LARGER.**- Si la question est de savoir s'il y aurait plus d'acidocétoses en associant un sulfamide hypoglycémiant et un inhibiteur de SGLT2, l'un fait monter l'insulinémie et l'autre la fait baisser. Je pense que l'association sulfamide et inhibiteur de SGLT2 réduirait le risque de cétoacidose par rapport à un inhibiteur de SGLT2 tout seul. La metformine, je ne vois pas de raison particulière de penser que cela pourrait modifier le risque de cétoacidose porté par un inhibiteur de SGLT2 lui-même.

Nous ne savons pas d'où vient le risque de cétoacidose. Nous avons parlé d'un rôle direct sur la cellule alpha qui sécrète le glucagon. Il y a un travail formidable montrant qu'il n'y a pas de transporteur SGLT2 sur les cellules alpha des îlots de Langerhans. Le mécanisme d'un effet direct sur la sécrétion de glucagon semble ne pas exister.

C'est consubstantiel. On se demande si cela n'a pas quelque chose à jouer dans l'effet sur la fonction myocardique et la protection contre l'insuffisance cardiaque. Des corps cétoniques circulant, c'est probablement très bon pour un myocarde.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Pour M. LARGER, que reste-t-il de l'HbA1c comme marqueur de substitution et de quoi ?

**M. le P<sup>r</sup> LARGER.**- Je n'ai aucun autre marqueur. J'ai aujourd'hui des objectifs thérapeutiques avant tout basés sur le diabète de type 1, avec une étude, le DCCT, qui suit les patients plus de 30 ans après leur inclusion dans le DCCT. Pour tout ce qui est complication spécifique du diabète, que je me répugne à appeler microvasculaire, on parle cela complication rétinienne, rénale et neurologique périphérique, cela reste un très bon marqueur pour suivre les patients au jour le jour.

Pour ce qui est de marquer le risque cardiovasculaire, le diabète n'est qu'une des composantes du risque vasculaire des patients diabétiques. Le HbA1c n'est pas le marqueur le meilleur pour mesurer le risque cardiovasculaire. Cela reste tout de même un marqueur magnifique pour fixer des objectifs thérapeutiques à un patient. À un moment, il faut le faire pour un patient diabétique.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Je vous ai tous écoutés avec attention. Parmi les experts, une gliflozine particulière émerge-elle par rapport aux autres ? Il faut évaluer le SMR et l'ASMR. Dans ce que vous avez vu, la classe est-elle à prendre dans sa globalité ou une gliflozine particulière, comme la canagliflozine émerge comme étant supérieure aux autres au moins en termes de démonstration ?

**M. le P<sup>r</sup> LARGER.**- Si chacun donne son avis, ma réponse est non.

**M. le P<sup>r</sup> BOFFA.**- Non, sur le plan néphrologique.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DULY-BOUHANIK.**- Non, moi aussi sur le plan néphrologique.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Il n'y a pas eu beaucoup d'études. On peut dire qu'a priori, l'étude DAPA-CKD semble montrer la même chose que la canagliflozine. A priori, c'est difficile de dire que l'une est supérieure à l'autre, parmi celles étudiées de façon plus spécifique.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Et sur le plan cardiovasculaire ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- C'est plus une question de niveau de preuve. Il y a peut-être plus l'ertugliflozine que l'on met de côté, mais on n'a pas à la juger aujourd'hui. C'est facile. Le niveau de preuve cardiovasculaire, ce n'est pas génial en termes d'analyse méthodologique.

La plus satisfaisante, c'est l'étude Credence, aujourd'hui. DAPA-CKD ne fait pas partie du dossier évalué aujourd'hui. Nous savons qu'elle existe. Nous avons vu les résultats. Ils sont rassurants dans un effet classe dans la protection rénale, mais nous n'avons que Credence pour donner des « récompenses ».

**M. le P<sup>r</sup> BOFFA.**- Dans l'étude dapagliflozine, nous avons les mêmes courbes de DFGe qu'avec la canagliflozine de Credence. C'était bien démontré avec l'empagliflozine. Il y a réellement une différence.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Ce n'est pas une démonstration, mais une suggestion et les autres l'ont démontré avec les résultats d'Empa-Reg. Il est venu trop tôt dans la démonstration. S'ils avaient pu choisir a posteriori un critère de jugement, ce ne serait sûrement pas MACE.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Et M<sup>me</sup> Chevret ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CHEVRET.**- Je l'ai déjà dit. Un expert en a parlé. L'effet relatif est plus important que l'effet absolu. À chaque fois, je trouve que les différences sur les critères les plus durs sont très faibles. Que ce soient les décès cardiovasculaires, les IDM non fatales, les AVC non fatals. Cela m'a frappé, la faible différence sur les incidences observées.

**M. le Pr LARGER.-** Les études sont très courtes et le nombre d'événements observé est très court. 3 ans dans la vie d'un diabétique, ce n'est rien. Un type 1 peut espérer vivre 80 ans avec son diabète. Un diabétique de type 2 peut espérer vivre 40 ans. 3 ans, ce n'est rien.

**M<sup>me</sup> le Dr CHEVRET.-** Je ne dis pas le contraire, mais il faut être conscient que les conclusions portent sur des critères intermédiaires et non pas finaux.

**M<sup>me</sup> le Pr DULY-BOUHANIK.-** L'insuffisance cardiaque n'est pas un critère intermédiaire. Le passage en dialyse non plus. Le patient est pluri-pathologique, si vous évitez l'insuffisance cardiaque d'un côté et la dialyse de l'autre, le risque est plus élevé.

**M<sup>me</sup> le Dr CHEVRET.-** La majorité de l'effet vient du doublement de la créatinine.

**M. le Pr NIAUDET.-** Nous avons les mêmes chiffres pour l'insuffisance rénale terminale. Je ne comprends pas la réticence. L'insuffisance rénale terminale, c'est un critère dur. La différence est significative.

**M<sup>me</sup> le Dr CHEVRET.-** Je dis que la différence ne me semblait pas énorme. Mais j'insiste dans mon rapport sur le fait que la décision sur la pertinence clinique des choix vous incombe et ce n'est pas méthodologique.

**M<sup>me</sup> le Pr DULY-BOUHANIK.-** Quand nous voyons les services de dialyse peuplés de diabétiques de type 2 et que nous n'avons pas grand-chose pour éviter qu'ils y arrivent, tout gain est bénéfique.

**M. le Pr GUEYFFIER.-** Pour vous réconcilier, le gain sur le critère principal que les études avaient utilisé au départ, le MACE, est décevant. On évite un accident sur 6 ou 7. Le gain sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dont nous pouvons discuter la pertinence par rapport à un décès, c'est vrai, mais c'est le critère utilisé par toutes les études dans l'insuffisance cardiaque grave, est indubitablement pertinent, même s'il est le fruit d'une décision subjective. Il est l'ordre de 30 %.

J'insiste, c'est la première étude qui montre un tel gain sur un critère aussi dur d'insuffisance rénale en excluant le doublement de la créatinine, sur les critères durs de mise en dialyse de mort rénale, et non pas d'origine rénale, de mort des deux reins, nous avons 30 % de réduction de risque. Ce n'est jamais vu. C'est une première fois, une première démonstration.

Credence est la première étude à avoir ce critère comme critère principal, ils emportent le jackpot et montrent quelque chose de non attendu.

**██████████, pour la HAS.-** J'ai une question sur la place éventuelle de ces molécules dans la stratégie thérapeutique. J'ai compris que vous ne les positionnez pas en première intention. Est-ce que vous vous conformeriez aux recommandations étrangères américaine et européenne, les réserveriez-vous à des patients à risques cardiovasculaires ? Y a-t-il des restrictions à envisager sur le risque d'amputation pour les patients ?

**M. le P<sup>r</sup> LARGER.-** Si je peux répondre, je n'ai pas dit que je les réserverais en première intention aux insuffisants cardiaques. Ce que disent les recommandations de la Société européenne de cardiologie et l'ESD, c'est que chez les patients à haut risque cardiovasculaire et rénal, c'est considéré en première intention. Cela ne veut pas dire que chez les patients qui ont déjà des traitements, il ne faille pas le mettre en deuxième ou troisième intention. C'est dans les recommandations ESC/EASD chez les patients déjà sous metformine.

J'ai un objectif pour un patient donné, je ne l'ai pas atteint avec les médicaments prescrits. J'ajoute une molécule pour améliorer la probabilité d'atteindre l'objectif. En première, deuxième, troisième quatrième ou cinquième intention, je sais que je gagnerai quelque chose.

Sur la grande incertitude, sur l'amputation, cela ne sera pas pour moi un facteur à prendre en considération. Le seul élément de considération, c'est l'association avec l'insuline. Je serai obligé de regarder clairement dans quel contexte l'insuline est mise et si c'est un patient qui est carencé en insuline ou pas.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Monsieur Larger, comment voyez-vous l'essai thérapeutique dans votre pratique ?

**M. le P<sup>r</sup> LARGER.-** La HAS aura à en discuter. Elle réunit les gens qui vont en discuter. Aujourd'hui, je n'ai pas pris en compte un facteur qui doit être pris en considération pour le choix d'un traitement, c'est le coût. Un mois de metformine, c'est 5 dollars. M. Trump a beau dire que l'insuline est moins chère que l'eau grâce à son action, 5 dollars pour la metformine, ce n'est pas grand-chose, c'est un bon médicament avec bon usage.

Il y a des populations spécifiques d'insuffisants cardiaques où nous allons mettre vite un inhibiteur de SGLT2, d'autant que nous n'aurons pas très envie de mettre beaucoup de metformine à ces patients.

Les sulfamides, hypoglycémifiants, ils ont mauvaise presse. Ils sont anciens. Nous les connaissons bien. Ils donnent rarement des hypoglycémies.

Soyons logique, un malade à haut risque cardio-rénal, on lui met vite un inhibiteur de SGLT2. Un malade standard, nous restons avec de la metformine qui ne coûte rien. Finalement, la vraie question, qui n'est pas posée aujourd'hui à cette commission, c'est qu'il y a des médicaments qui sont en train de s'avérer fantastiques dans le traitement du diabète de type 2, ce sont les agonistes du récepteur du SGLT1, et s'ils ne coûtaient pas 100 € par mois, ils seraient prescrits à tous.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Et Madame Duly.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DULY-BOUHANIK.-** Je rejoins ce qui vient d'être dit. La metformine reste en première ligne, même si les recommandations de cardiologie ne l'ont pas placée ainsi. C'est un médicament avec un bon niveau de preuve. Après, je suis partisane d'adopter les recommandations européennes. En cardiologie, nous sommes très alignés sur les recommandations France et

Europe. Elles paraissent raisonnables. Quand il y a un patient insuffisant cardiaque à fraction d'éjection altérée, l'utilisation rapide d'un inhibiteur des SGLT2. Quand il y a un patient protéinurique, la plupart du temps, il a déjà l'IEC, si on a bien travaillé et se pose la question d'utiliser un inhibiteur du SGLT2, qui présente l'avantage d'être par voie orale. Il faudra revoir les contre-indications liées à la prescription. La dapagliflozine en dessous de 45, on ne peut pas l'utiliser.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est 45 dans l'AMM. D'accord.

**M. Le Pr MERCIER.**- Étant pédiatre, voyez-vous une augmentation importante de jeunes adultes ou d'adolescents avec des diabètes de type 2 et néphropathies ? Nous voyons une augmentation considérable de l'obésité chez des enfants ou adolescents qui feront peut-être des obèses adultes de demain ?

**M. le Pr BOFFA.**- En néphrologie, les adolescents diabétiques avec néphropathie, il faut des années de mauvais contrôle du diabète pour qu'ils arrivent là. Non, c'est adulte après un certain nombre d'années.

**M. Le Pr MERCIER.**- D'accord. Merci.

**M. LE PRÉSIDENT.**- D'autres questions ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Pour être bien au clair, certains ont mentionné dans les rapports l'importance de ne pas proposer ces médicaments aux patients avec risque d'amputation, que l'on soit dans le diabète ou dans le diabète avec maladie rénale. Pouvez-vous le préciser ? Et comment les caractériseriez-vous ? Vous mentionnez les risques d'arthrite ou un patient avec un pied sensible.

**M. le Pr LARGER.**- Aujourd'hui, ce que je fais quand il y a un patient avec un pied diabétique dans le service, je réduis au maximum, quand Dominique Joly n'est pas là, les doses de diurétique pour essayer de maintenir une pression de perfusion distale la plus haute possible.

Si nous excluons les patients diabétiques avec artériopathie des membres inférieurs de la prescription, nous excluons à peu près tout le monde. Cela veut dire que tous les patients inclus dans les grands essais dont nous parlons en seraient exclus. Cela n'a pas de sens.

Finalement, vous pouvez faire toutes les méta-analyses actuellement que vous voulez, le seul essai qui montre, d'un côté, une augmentation du risque d'amputation, c'est Canvas. Les autres sont de l'autre côté. Les résultats de la méta-analyse dépendront du nombre d'études. Plus on va ajouter des données dans la méta-analyse, moins Canvas va peser lourd dans la décision thérapeutique.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je ne suis pas sûr que les patients amputés dans Canvas après plusieurs mois auraient des critères de risque particuliers au moment de l'inclusion.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DULY-BOUHANIK.**- Dans les recommandations américaines, Invokana, c'est dans le warning. « Considérer les facteurs chez le patient qui a une histoire prédisposant à l'amputation, et conseiller le patient sur l'importance des soins de prévention et arrêter si les complications surviennent. » C'est dans le RCP américain.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Je me souviens de l'étude de registre suédoise et danoise, une étude de registre, rétrospective, montrant un risque significatif d'amputation doublé par rapport à la population qui ne prenait pas ces médicaments. Le fait que les patients aient une artériopathie n'était pas un facteur de risque d'amputation dans l'étude. À vérifier.

**M. le P<sup>r</sup> BOFFA.**- Par rapport aux limitations en néphrologie, si l'AMM, c'est au-dessus de 45, les résultats des essais laissent penser que l'on aurait envie de les donner au-delà précocement, et au-delà de 45, même si nous sommes d'accord que ce n'est pas l'AMM aujourd'hui.

En néphrologie, nous voulons les utiliser plus que l'AMM. C'est le message.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous avons compris.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Au-delà, c'est en deçà.

**M. le P<sup>r</sup> BOFFA.**- Oui, en dessous. Les quelques études de pharmacocinétique dont on dispose laissent penser qu'il y a peu d'accumulation des molécules avec la progression de la maladie rénale. Ils ont beaucoup un métabolisme hépatique ou autre.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je pense que nous avons eu pas mal d'informations, si nous n'avons pas d'autres questions, il me reste à remercier les experts externes qui ont fait un super travail et ont permis une discussion intéressante. Nous allons nous prononcer sur nos choix.

Merci à vous cinq.

*(Les experts externes quittent la séance.)*

Nous avons avancé sur certains points, mais pas tous. Il faut se prononcer sur SMR, ASMR et sur les recommandations associées. C'est plus compliqué.

Dans les propositions, il y avait l'ISP. Nous pensions proposer un ISP pour tous. Sous réserve de ce qui a été dit en fin de discussion, nous pensions dissocier la canagliflozine du fait de sa validité du bénéfice rénal, des autres. Ensuite, voir les deux situations de bithérapie et de trithérapie. Pour la canagliflozine, nous pensions proposer un SMR important avec une ASMR IV, sous-tendu par une réévaluation à court terme.

Puis, pour les autres, en bithérapie et trithérapie, nous pensions proposer un SMR important et une ASMR IV pour la canagliflozine, un SMR important et un ASMR V pour la dapagliflozine et pour l'empagliflozine, SMR important ou modéré avec une ASMR V.

La première question, c'est de savoir si on les vote tous ensemble ou non. On a posé la question autrement, et tous ont répondu les utiliser sans différence, mais nous n'avons pas d'étude pour valider.

Je pense qu'il faut les voter par catégorie, du fait de l'absence d'étude.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Un point important, les médicaments ont une AMM en monothérapie, en bithérapie et en trithérapie. La monothérapie n'est pas forcément la plus retenue. Les laboratoires ne la demandent pas en prise en charge également. Si vous actez le fait que ce sont bien des médicaments de deuxième intention, de deuxième ligne, après échec des monothérapies par les traitements historiques, vous n'avez pas des données face à ces molécules pour les positionner en lieu et place de ces molécules, en première intention; on pourrait isoler, la bithérapie, la trithérapie et la monothérapie.

**M. LE PRÉSIDENT.**- On isole la monothérapie et on fait la bithérapie et la trithérapie en même temps.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Exactement.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Cela paraît logique. Nous pouvons faire par catégorie et en faisant mono et bithérapie et trithérapie.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Il y a une autre spécificité. Les laboratoires ont des demandes assez atypiques. Invokana ne demande que dans la prise en charge dans le DT2 avec maladie rénale et non pas dans le DT2 classique. Alors que les données Canvas ont été largement discutées. Vous pouvez vous prononcer sur l'entièreté de l'AMM.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Il aura une meilleure ASMR s'il ne s'occupe que du rein.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il n'empêche que nous pouvons le passer deux fois. Dans le rein et les autres indications. C'est vraiment du découpage.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Je suis d'accord.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Ce n'est pas ce que demande le laboratoire.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Il faut faire comme il dit.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Non, vous n'avez pas à faire comme il dit. C'est le nouveau décret. C'est dans l'entièreté de l'AMM. Ce sont des inscriptions. L'Invokana n'est pas disponible sur le marché. C'est une inscription. Idem pour la dapagliflozine. Vous avez à évaluer le médicament dans le DT2, avec, pour Invokana un laboratoire qui présente une étude spécifique dans le DT2 avec maladie rénale, qui est une sous entité clinique du DT2 tout-venant.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Il n'y a pas de données pour le reste.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Si tout le programme Canvas.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Il faut arrêter de dire qu'il n'y a pas de données. Certaines sont discutables sans rien à voir avec le niveau de preuves de Credence. Il y a des données soulignées par l'endocrinologue.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Étienne.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- L'insuline, les sulfamides et la metformine ont un niveau de preuve nul en termes de prévention cardiovasculaire. Par rapport à ces comparateurs, il est recommandé de mettre une ASMR V. Nous sommes dans une situation intenable. Nous mettons V à tout le monde et mieux dans la canagliflozine pour la protection rénale.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- C'est plus simple.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Il y a une autre façon de découper, c'est la prévention primaire et secondaire. C'est le fruit d'une méta-analyse. C'est plus compliqué au niveau de preuve.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous n'avons pas le niveau de réponse.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Ils n'ont pas tous la prévention primaire.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Non, l'empagliflozine ne l'a pas. Canagliflozine et dapagliflozine, d'après Canvas, ont une prévention primaire.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- C'est les deux.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Pas dans les sous-groupes. Dans les résultats, le sous-groupe des préventions primaires, avec un seul des facteurs de risque, le bénéfice est modeste et moins important et avec une précision moindre. C'est une autre solution. On s'écarte de la doctrine. Si on suit la doctrine, il faut mettre une ASMR IV à tout le monde.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Non.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Oui, ils font mieux que les comparateurs.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Oui, c'est sûr. Mais la question est de savoir que mettre comme ASMR dans la canagliflozine dans le rein ? III ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Oui, il faut mettre mieux.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- C'est ma position.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Nous aurons la même situation dans les prochains mois, avec la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique. Il faut une doctrine homogène.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Le recul n'est pas énorme. Les critères durs ne sont pas portés de façon évidente, moins importante, dans les critères composites. Il y aura peut-être un IV et un III, mais je ne suis pas pour foncer dans des ASMR très valorisées.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Tu n'es pas pour un IV ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Pour le rein.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je suis d'accord, mais il faut vite déclasser les autres, aux sens insulines, sulfamides et metformine. Ils ont quoi comme ASMR ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Ils n'en ont pas, c'est trop vieux.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous sommes à l'aise.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Ils sont V. Cela fait mieux, donc c'est IV.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Oui.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Cela fait mieux avec les autres.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Ils n'ont pas de démonstration de bénéfice.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- V, c'est mieux que rien par rapport à la metformine. Et IV, c'est pour la canagliflozine.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Oui, quitte à revoir cela avec le recul de cinq ans, avec la mortalité rénale, puisque nous n'avons pas le cœur. Sylvie Chevet a expliqué par quoi étaient portées les différences statistiquement significatives. Avant de mourir, on est hospitalisé pour insuffisance cardiaque. J'aimerais bien comprendre quelque chose à la mortalité.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Il y a des critères durs. Tu es dure. Il y a une discussion sur insuffisance rénale.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Je ne le mets pas pareil pour l'insuffisance rénale.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Je ne sais pas. Je trouve que par rapport à ce que cela apporte, c'est mieux et cela mérite un IV. Le rein, c'est la première fois qu'il y a une innovation thérapeutique de ce genre chez ces malades.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- J'ai bien entendu.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Ailleurs, nous mettrions un III sur le rein.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Il n'y a pas de différence de survie globale. Un jour, nous mettrons, mais c'est raisonnable d'y aller par petit pas.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Nous ne le mettrons jamais. Nous n'aurons jamais d'étude comme cela.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Ton discours m'étonne. Il a dit que les diabétiques vivaient beaucoup plus longtemps. Il faudra peut-être attendre 40 ans avant d'avoir un problème, une différence significative de mortalité. Ce n'est pas pour autant que l'on va empêcher les patients d'avoir le traitement.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Il n'est pas question de les en empêcher. Avec un SMR important à tout ce monde-là, il n'y a pas de discussion.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Cela fait longtemps qu'ils ont un SMR important.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- Ils avaient une ASMR V et ils n'ont pas demandé la commercialisation. Les patients n'ont pas pu l'avoir.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- La commercialisation, ce n'est pas notre problème.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Maintenant, nous avons des données. Quand nous avons fait cela, nous n'avions pas ce type de données.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- C'était sur le HbA1c.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Les données et les essais s'accumulent. Le seul qui me gêne, c'est l'ertugliflozine. Tout le reste...

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- On ne l'évalue pas.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je suis d'accord. Il ne faut pas tenir compte du dernier. Je présentais cela au début avec un IV. Je suis d'avis et je discuterais le III pour la canagliflozine dans le rein.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Pour répondre à Françoise, sur l'absence de démonstration sur la mortalité, il y en a une qui arrive avec la dapagliflozine dans le rein.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Je suis tout à fait d'accord, nous la prendrons quand elle sera là.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Nous la revaloriserons par rapport aux autres.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Je ne suis pas Madame Soleil.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il faut suspendre les échanges. Il y a des questions. Mathilde veut faire un commentaire.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je vais donner d'autres éléments de contexte dans des évaluations qui ne sont pas les mêmes, mais pour vous les rappeler. Les anticoagulants oraux avaient des démonstrations. Ils étaient en lieu en place des médicaments de référence, les AVK, la warfarine, avec des données sur la mortalité. Vous aviez donné des ASMR de niveau V à Pradaxa et Eliquis considérant les lacunes méthodologiques des études. Eliquis, vous aviez mis une ASMR IV

considérant la robustesse de la démonstration et le gain en mortalité. C'était pour donner la température sur quelque chose de similaire.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- J'ai eu du mal à être convaincu du bénéfice cardiovasculaire en terme absolu, mais maintenant que c'est le cas, cela me paraît contradictoire de mettre une ASMR de niveau V.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Je suis dans la même position. Quand nous regardons la diapositive actuellement en partage, nous avons une non-infériorité démontrée pour les trois molécules. Une supériorité dans beaucoup de critères. Je ne comprends pas comment mettre un V, alors que cela n'apporte rien sur le placebo. Ce n'est pas possible ni cohérent.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- J'enfonce le même clou. Nous sommes devant un changement de paradigme avec la réalisation que tous les traitements traditionnels n'ont aucun effet. On ne peut pas dire ASMR V alors qu'un effet probant est démontré pour quasiment toutes les molécules.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Nous ne pouvons pas dire qu'ils n'ont aucun effet. Nous ne le savons pas. Ils en ont peut-être un, mais ce n'est pas démontré.

**M. le D<sup>r</sup> LACOIN.**- Je suis du même avis sur l'ASMR. Si nous voyons sulfamide et metformine, allons-nous les mettre à V au même niveau que ceux-là ? J'aurais du mal à comprendre.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- La metformine, ce sont des médicaments génériques de génériques. Nous sommes plus sur des réévaluations de l'intérêt d'un maintien au remboursement que sur des évaluations de l'ASMR, qui sont liées au prix.

**M<sup>me</sup> SIMONIN.**- Sur la qualité de vie, quand on voit que cela réduit les risques rénaux pour le diabète de type 2, cela me paraît important. Vivre en dialyse, ce n'est pas ce que l'on attend. Pour l'ASMR, c'est sévère sur les études proposées.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Aymeric suggère des modalités de vote.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- C'était pour simplifier. Nous sommes tous d'accord sur le rein. Nous pouvons voter le rein, qui est une indication, puis nous finirons.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Plutôt la canagliflozine.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- La canagliflozine dans le rein.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Françoise propose de moduler par l'ISP.

Pouvons-nous voter l'ISP pour tous avant de voter le rein ? Êtes-vous d'accord ? Il n'y a pas de grosses différences entre les différentes catégories.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous avons une contribution

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.**- C'est rapide. Elle est succincte.

C'est l'Alliance du cœur, une association agréée de 5 000 adhérents. Ils rappellent le fardeau de la maladie. Ils veulent une augmentation de l'arsenal thérapeutique et pas de perte de chance pour tous les patients. Ils veulent des résultats réguliers. Il faut le maximum de traitements pour éviter un ras-le-bol thérapeutique et l'abandon.

On leur parle de prévention avec une meilleure hygiène de vie, l'alimentation et l'activité de vie, mais c'est difficile quand le diabète est bien installé et relativement important.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci, Jean-Pierre. Nous allons voter l'ISP, si vous êtes d'accord, ISP global pour tous les produits.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous sommes sur un besoin partiellement couvert, avec une prévalence élevée et une gravité importante. Cela a un impact sur la morbi-mortalité et l'absence ou une dégradation du parcours de santé ou parcours de vie qui permettrait de reconnaître un ISP. Vous avez un autre cas, avec une amélioration importante du parcours de santé sans dégradation de la morbi-mortalité. C'est plus évalué si vous êtes dans le cas 1 ou pas.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Ce n'est pas évident, stricto sensu.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous sommes bien dans le cas 1.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Non.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** On parle d'impact sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** L'impact sur la morbi-mortalité est démontré, même s'il est faible.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** Pas sur la mortalité.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** C'est la morbi-mortalité.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Le fait de ne pas être en dialyse, c'est mieux.

**M. le P<sup>r</sup> GUEFFIER.-** C'est la mortalité du rein.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** C'est vrai pour la canagliflozine et pas les autres.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** C'est vrai pour la dapagliflozine.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** Avec 30 % de réduction d'insuffisance cardiaque, c'est significatif.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** La supériorité pour le MACE est démontrée uniquement pour la canagliflozine dans Canvas. Elle est non concluante pour la dapagliflozine, et elle est démontrée pour l'empagliflozine, avec des doutes méthodologiques. Il y a une démonstration pour la

dapagliflozine sur le critère hospitalisation et décès cardiovasculaires, plutôt portée par la réduction des hospitalisations.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous réduisons dans toutes les catégories la morbi-mortalité.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Il faudra l'apprécier.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous y allons.

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

Résultat du vote :

Pour l'ISP : 18 voix

Contre l'ISP : 3 voix

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je propose de passer à la canagliflozine toute seule et de la voter dans l'indication rénale, SMR et ASMR.

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

Résultat du vote :

SMR important : 21 voix

ASMR III : 15 voix

ASMR IV : 6 voix

SMR important et ASMR III dans le rein.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Pour le périmètre de vote, c'est en association aux IEC et sartan. C'est pour être au clair. Nous sommes en add-on.

**M<sup>me</sup> le Dr DEGOS.**- On le ferait en décalé.

**M. le Pr NIAUDET.**- Ce serait les recommandations de faire l'introduction de façon décalée.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il faudrait commencer par IEC sartan et canagliflozine.

**M. le Pr NIAUDET.**- C'est dans les recommandations. Il faudra aussi discuter pour le risque d'amputation, le problème des infections.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il faut faire un suivi. Nous allons demander une étude de suivi.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Il y a deux choses. Nous allons mettre dans la partie stratégie thérapeutique toutes les recommandations pour éviter le risque d'amputation, alerter sur le risque d'acidocétose et demander une étude en vie réelle pour suivre ce qui va se passer.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je propose de voter tous les autres, y compris à nouveau la canagliflozine dans l'indication bithérapie et trithérapie en deuxième intention.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Dans le diabète.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous votons tous les produits en même temps.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- C'est compliqué, car pour la dapagliflozine, dans la bithérapie avec l'insuline, nous avons mis insuffisant, puisqu'il y avait des données insuffisantes. Le laboratoire ne le demande pas. Cela simplifie la vie, mais cela fait beaucoup de cas possibles.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous n'avons pas compris, et peut-être d'autres non plus, mais le vote n'a pas débuté. Votez-vous ceux qui ont des SMR suffisants et donc vous votez les SMR et ASMR dans ces indications ? Ou votez-vous quelle que soit la bithérapie et la trithérapie ?

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- L'expert endocrinologue a dit que la bithérapie avec insuline, ce n'est pas judicieux de le mettre en bithérapie avec l'insuline. Cela limite le souci. Ce n'est que les deux autres bithérapies.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est cela.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- C'est toujours insuffisant dans la bithérapie avec l'insuline.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Nous l'avions mis.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Nous pouvons voter en bloc. Il y a un SMR dans les autres bithérapies.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Cela va mieux en le disant.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.**- Il n'y a que les sulfamides qui agissent sur l'hémoglobine glyquée et pas la metformine.

**M. LE PRÉSIDENT.**- J'ai compris les deux.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Il expliquait que finalement, les sulfamides pouvaient compenser, mais que l'action était la même.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Le metformine ne joue pas, mais l'insuline, oui.

**M. LE PRÉSIDENT.**- L'insuline mise à part, le risque était le même pour metformine et sulfamide.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Il faut garder un insuffisant avec insuline.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Vous pouvez voter bithérapie, metformine et sulfamide, et trithérapie et vous aurez un deuxième vote miroir de la monothérapie et de la bithérapie insuline.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> BRAGUER.-** Il faut retirer la trithérapie avec l'insuline.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous pouvons voter la bithérapie et la trithérapie avec l'insuline.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Nous avons retenu l'insuline.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Autant la trithérapie avec insuline, ce n'est pas la stratégie, mais au stade extrême où c'est compliqué, où c'est l'escalade thérapeutique, je ne sais pas si c'est la même problématique, une trithérapie gliflozine metformine et insuline, par rapport à la bithérapie avec insuline.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** L'intensification bithérapie avec l'insuline ne se justifie pas, mais dans l'intensification des endocrinologues, au stade de la trithérapie, on essaie malgré l'insuline d'avoir un glycémique, on peut prendre un risque supplémentaire en ajoutant une gliflozine.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous votons la bithérapie d'un côté, et la trithérapie de l'autre.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** On vote metformine sulfamide et trithérapie tout. Et on isole la bithérapie avec insuline pour la mettre avec la monothérapie, car vous lui réservez le même sort.

**M. LE PRÉSIDENT.-** On les vote tous en bithérapie, sauf insuline et en trithérapie avec insuline. On vote tout sauf la bithérapie avec insuline. Nous voterons avec la monothérapie. Etes-vous d'accord ?

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** La bithérapie avec sulfamide avec qui nous avons mis insuffisant faute de data avec Jardiance, on la réintègre dans le suffisant.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Oui, parce que votre raisonnement serait que les données initiales sur l'HbA1c sont limitées par rapport à celles que vous avez aujourd'hui sur les données cardiovasculaires.

**M. LE PRÉSIDENT.-** François, es-tu d'accord ?

**M. le P<sup>r</sup> GUYFFIER.-** Oui. J'allais regarder, mais je ne crois pas que nous ayons d'information sur le fait que dans les études de prévention cardiovasculaire, ils n'ont pas exclu les gens sous insuline. Cela se base sur des données très indirectes. Je ne suis pas très à l'aise.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est vrai. Pour la bithérapie, avec les sulfamides, en termes de comparateur, nous sommes mal.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> BRAGUER.-** Il faut du modéré.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Depuis le temps que nous tournons, nous ferions mieux de voter.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je répète, nous votons pour la bithérapie metformine ou sulfamide, mais pas insuline, et toutes les trithérapies, metformine, sulfamide ; metformine insuline ; ou sulfamide insuline.

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

Résultat du vote :

SMR important : 21 voix

ASMR IV : 21 voix

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci. Nous votons monothérapie et bithérapie insuline en même temps.

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

Résultat du vote :

SMR insuffisant : 20 voix

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous devons aussi voter les associations fixes, le Xigduo et Synjardy.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Il y avait la question de la limitation aux spécialistes.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- L'AMM limite aux spécialistes.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- En prime de prescription, les renouvellements d'inscription pouvant avoir lieu les médecins généralistes. Il faudra bien cartographier dans la stratégie thérapeutique tous les risques spécifiques à cette classe. Nous allons le faire. M<sup>me</sup> Karsenty pour la CNAM souhaite intervenir.

**M<sup>me</sup> KARSENTY, pour la CNAM.**- L'AMM met une prescription initiale restreinte. Nous avons constaté depuis le début de commercialisation de Forxiga que l'AMM n'est pas bien connue par les médecins. Il y a des initiations par les généralistes. Nous sommes pour que l'avis de Commission de la Transparence remette et porte la prescription initiale restreinte. C'est intéressant au vu des effets indésirables d'amputation nécessitant de prendre en compte le profil de patient. La prescription initiale est très justifiée pour nous. Nous aimerions que la CT le porte aussi.

**M. Le D<sup>r</sup> LACOIN.**- Je suis d'accord.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous n'avons pas à voter.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est l'AMM, mais à vous de promouvoir. Je crois que les discussions étaient complexes.

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

**M<sup>me</sup> KARSENTY, pour la CNAM.-** Nous sommes sur la campagne d'accompagnement de cette classe thérapeutique arrivée récemment. Nous aurons des messages dessus.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Le renouvellement sera fait par le généraliste.

**M<sup>me</sup> KARSENTY, pour la CNAM.-** Tout à fait.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous le rappellerons en recommandation.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** Sur cette question particulière, je voudrais intervenir. Étant donné le risque cardiovasculaire de ces médicaments, l'effet particulier dans l'insuffisance cardiaque, il est troublant de voir que les cardiologues sont exclus de la primo-prescription. Dans l'AMM, c'est réservé aux endocrinologues et internistes.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** C'est vrai parce que l'AMM est uniquement dans le DT2. Sur l'insuffisance cardiaque, c'est en cours. Dès que les AMM seront retenues dans l'insuffisance cardiaque, l'élargissement aux cardiologues sera porté par l'agence réglementaire.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Même chose pour les néphrologues.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Ils y sont. Dès que l'ANSM donne les cardiologues, nous les mettrons. Sinon, nous respectons l'AMM.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Les néphrologues ont que pour la canagliflozine la seule gliflozine à avoir l'étude Credence par l'EMA.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Ils sont contents comme cela.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Votre recommandation n'est que pour la canagliflozine, cela dit, dans la maladie rénale.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Nous avons les associations fixes.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** En effet. Ce sont Synjardy empagliflozine plus metformine et Xigduo, dapagliflozine plus metformine.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Etes-vous pour l'alignement ?

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** C'est logique.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Nous mettrons un commentaire sur le fait que c'est compliqué à doser sur les associations fixes. Les doses de metformine sont difficiles à moduler.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous pouvons le préciser. C'est peut-être une discussion à avoir. Vous pouvez considérer qu'il faut commencer par l'association libre et quand le patient est stabilisé aller sur l'association fixe.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Les gens ne le font pas.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Synjardy va être content. Ils voulaient un modéré V.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Jardiance aussi. Nous sommes sympas. Nous allons au-delà des demandes.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est une analyse selon la doctrine et non selon une demande.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Sur la stratégie, y a-t-il des choses à voir ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Dans les grandes lignes, et nous ferons relire, les points que j'ai en tête, c'est pas de place en monothérapie, le SMR est insuffisant, une place en deuxième intention avec un warning sur le profil de tolérance particulier de ces médicaments, marqués par un risque d'amputation. Il faut bien suivre le risque d'acidocétose en cas de gêne, de déshydratation, de malaise, les infections génitales sur ce profil de médicament, la bonne information des patients.

Il y aura un point sur la prise en charge des bandelettes cétoniques. Nous en parlerons à l'adoption.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Quelque chose avait été évoqué en groupe de travail, non souligné. Nous avons écouté un exposé très intéressant d'une jeune femme qui était responsable du Health Data Hub. Elle a expliqué que nous pouvions sans trop de difficulté chaîner les données du SNDS et les données éventuelles du PMSI.

Nous pourrions voir cela au moment de l'adoption, mais il serait important d'arriver à prendre l'angle avec eux pour faire un vrai travail de suivi de ces patients à partir du Health Data Hub, du SNDS et du PMSI, chez les patients sous sulfamide et metformine et sous gliflozine avec des modèles différents.

**M. le D<sup>r</sup> CLANET.**- C'est une activité considérée comme une activité de recherche. Est-ce que cela doit être inscrit dans le document ? Nous ne savons pas comment nous allons le mettre sur le plan du contenu. Je suis d'accord avec toi pour travailler et réfléchir, mais faut-il le mettre dans le document ? C'est prématuré.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Si j'entends bien la demande de François, il y a une étude en vie réelle suivant les caractéristiques des patients traités pour s'assurer qu'ils sont bien en deuxième intention et sur le risque d'amputation, d'acidocétose. Ce sera à la charge du laboratoire qui commercialise le médicament en vue d'une réévaluation à trois ou quatre ans. Il y a une deuxième demande plus compliquée en cas de portage, qui est d'obtenir des données de morbi-mortalité pour les cas historiques, metformine et sulfamide, sur la base des données du SNDS. C'est plus sur la partie recherche avec un problème de portage du projet. Ce sont des médicaments très anciens.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- La HAS peut faire une commande, et elle sera accueillie favorablement.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous pouvons marquer dans l'avis l'intérêt à faire ce genre d'étude et nous verrons comment nous en emparer.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Je pense intéressant de le mettre dans le projet.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** OK.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Seriez-vous d'accord pour faire une réévaluation sous 5 ans sur la base d'une étude d'usage de ces molécules et de la surveillance de la problématique de tolérance ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Tout à fait. J'aurais aimé ce délai pour y voir plus clair.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** La canagliflozine, comme elle demandait la prise en charge uniquement chez les patients diabétiques de type 2 et maladies rénales, et que l'étude Credence est faite à 100 mg, elle demande la prise en charge uniquement de ce dosage. Or, vous venez de l'admettre au remboursement sur la base de l'étude cardiovasculaire Canvas où la dose est de 300 mg. Il faut peut-être demander l'inscription de ce conditionnement pour ne pas prendre trois comprimés.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Tout à fait.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Merci pour eux.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous pensons toujours aux patients. Vous pouvez voter les associations fixes. Vous étiez d'accord pour faire un alignement.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Nous y allons, pour l'alignement.

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

Résultat du vote :

Pour l'alignement : 15 voix

Contre l'alignement : 3 voix

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous proposons d'adopter cela la prochaine fois. Nous avons un travail de rédaction important.