



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 novembre 2020

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

**1. TRULICITY 0,75 mg - 1,5 mg - Réévaluation SMR et ASMR****2. TRULICITY 3 - 4,5 mg - Inscription**

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Il n'y a pas de déport.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Sylvie Chevret a envoyé un rapport. Elle n'est pas présente.

██████████, **pour la HAS.**- Nous ne l'avons pas convoquée. Il y a son rapport, mais on a estimé qu'il n'était pas nécessaire qu'elle soit présente.

Trulicity, sous quatre dosages, 0,75, 1,5, 3 mg et 4,5, une solution injectable à base de dulaglutide, un analogue du GLP-1, à action prolongée qui s'administre en une injection hebdomadaire.

Il y a deux demandes pour ce dossier. D'une part, une réévaluation de la SMR à la demande du laboratoire pour les dosages les plus faibles, et l'inscription de complément de gamme pour les dosages de 3 et 4,5 mg.

Pour ces dosages le laboratoire a fait un pré-dépot et recevra la décision de l'EMA qui entérine l'AMM. C'est pourquoi nous avons intégré ces compléments de gamme à la réévaluation de l'ASMR de Trulicity.

Je rappelle l'indication de l'AMM dans le diabète de type 2 de l'adulte. Il est indiqué d'une part en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de metformine. D'autre part, en association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline.

La Commission avait vu Trulicity sous ses dosages les plus faibles le 29 avril 2015, uniquement sur la base d'études ayant étudié la variation de HbA1c. La Commission avait attribué un SMR important en SMR important uniquement en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec metformine et insuline, ou avec metformine et sulfamide, et une ASMR V dans la prise en charge.

Pour la réévaluation de l'ASMR, le laboratoire revendique une ASMR IV par rapport aux autres analogues du GLP-1 dans la prise en charge du diabète chez les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire. Cela repose sur une étude de phase 3, Rewind, publiée en 2019, qui a évalué le dulaglutide sous le dosage de 1,5 mg...

*(Coupure de connexion)*

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous n'entendons plus ██████████.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je reprends en attendant que ██████████ se reconnecte.

Il y a la réévaluation de l'ASMR de cet analogue du GLP-1, le dulaglutide et la mise à disposition de nouveaux dosages qui n'ont pas complètement l'AMM. Ils auront l'AMM quand nous procéderons à l'adoption.

Quand vous avez vu le Trulicity en 2015, vous lui avez mis un SMR important dans les indications classiques, en bithérapie avec metformine et en trithérapie avec insuline et les sulfamides.

L'évaluation était uniquement sur les études qui sont réalisées sur HbA1c. De façon classique, vous aviez estimé que le SMR est insuffisant en monothérapie et en bithérapie avec sulfamide faute de données.

La réévaluation est basée sur une étude de tolérance vasculaire, Rewind, du même type que celles que vous avez l'habitude de voir désormais régulièrement. Le critère de jugement était le 3P-MACE, avec trois composantes, le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal, chez les patients diabétiques de type 2 en prévision primaire ou secondaire.

C'est une étude assez classique, encore que, réalisée sur plusieurs centaines de patients.

██████████, pour la HAS.- Je ne sais pas à quel moment il y a eu une coupure.

M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.- Je disais que Rewind est une étude de tolérance cardiovasculaire comme nous avons l'habitude et qu'il y avait eu une démonstration de la supériorité.

██████████, pour la HAS.- Rewind montre d'emblée une supériorité sur le critère 3P-MACE. Sur le plan de la tolérance, les données étaient classiques pour un analogue du GLP-1, avec des effets indésirables digestifs, pas de signaux particuliers dans cette étude.

Je ne sais pas si vous voulez d'autres informations sur l'étude Rewind.

M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.- Ce qui nous a interrogés, sur le plan de la méthode, c'est que nous avons une étude de supériorité qui prévoyait la non-infériorité si la supériorité ne sortait pas. D'habitude, c'est l'inverse. Nous avons des interrogations méthodologiques, mais la supériorité est clairement démontrée, comme vous avez pu le voir avec la classe récente que vous avez réévaluée.

██████████, pour la HAS.- Sur le plan méthodologique, nous avons demandé l'avis de Sylvie Chevret, qui n'a pas fait de réserve majeure sur la méthodologie. Elle conclut sur le fait que c'est aux cliniciens d'apprécier la pertinence clinique des effets observés dans Rewind. J'ai demandé à François Gueyffier de regarder cette étude. Vous avez reçu son rapport, mais je le laisse détailler les choses.

M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.- C'est une étude particulière dans la définition de l'objectif prioritaire qui est de définir la supériorité avec une hypothèse secondaire de non-infériorité si la supériorité n'était pas observée. C'est inhabituel. Le laboratoire s'en sert comme une vitrine pour dire que c'est la

seule étude dans le lot qui ait adopté cette attitude de supériorité en premier. Pour moi, c'est vraiment cosmétique.

S'ils avaient été dans la situation de ne pas démontrer la supériorité, avec une conclusion de non-infériorité, il aurait été compliqué de défendre quoi que ce soit. Par rapport aux autres qui partent en non-infériorité et quand ils sont démontrés, ils testent la supériorité, ce qui est légitime, même si cela les fait s'inscrire dans le panier des études dites de tolérance. A mon avis, ce serait se laisser influencer sur des bases faibles que de reconnaître une supériorité par rapport aux autres études concurrentes sur ce design.

Dans la publication du Lancet, ils ont un peu jeté le trouble sur la hiérarchie de leurs critères secondaires. Or, dans le plan d'analyse statistique, elle commence avec les composants du critère principal. AVC, infarctus, décès cardiovasculaire. Aucun de ces critères, au seuil alpha ajusté pour la multiplicité des critères à ce niveau, ne sort significatif. La hiérarchie s'interrompt à ce niveau. Il n'y a que le critère combiné qui sort positif.

Ce sont les deux points méthodologiques surprenant de l'étude. Je ne suis pas d'accord avec le laboratoire que cela le positionne de façon différente des autres sur la méthodologie.

Sur le résultat, il y a deux analogues du GLP-1 avec le liraglutide qui montrent une prévention cardiovasculaire de façon démonstrative. Pour le liraglutide, je ne sais pas s'il n'y a pas d'autres critères. La mortalité était mieux influencée qu'ici. J'aurais tendance à l'aligner au mieux sur le liraglutide.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il était à IV. C'est cela.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Non. Il est à V. Je ne sais pas. Je vais dire une bêtise.

██████████, pour la HAS.- Il a deux niveaux d'ASMR, IV et V, selon les associations en question. C'est lié aux études.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous pouvons aligner, si ce sont les mêmes études.

██████████, pour la HAS.- C'est lié aux études de variation de HbA1c, pour le liraglutide, qui étaient différentes, selon les associations. Trulicity avait une ASMR V sur la base des études de HbA1c.

**M. LE PRÉSIDENT GUEYFFIER.**- L'ASMR IV du liraglutide avait été donnée sur l'hémoglobine glyquée.

██████████, pour la HAS.- Oui, c'était antérieur à décembre 2018, quand on a vu l'étude Leader. Nous avons estimé que l'évaluation faite précédemment n'avait pas à être modifiée pour Victoza.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Le niveau de pertinence est supérieur avec dulaglutide.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Il y avait avant des ASMR sur la réduction de HbA1c. Maintenant, vous avez un changement de paradigme avec ces données de mortalité qui n'avaient pas été

valorisées jusqu'à la réévaluation des gliflozine. C'est pourquoi vous voulez revoir les GLP-1 et les gliptines. Là, il y a une réévaluation que l'on ne peut pas bloquer. Mais il faut une cohérence, avec dès des données de bonne démonstration de supériorité sur le 3P MACE, vous êtes sur des ASMR IV pour ces raisons.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je confirme. Nous sommes dans la situation où cela fait mieux que le traitement de base, standard. Pour le liraglutide, il n'y a pas de raison de le classer mieux, mais je n'avais pas la notion que c'était sur l'hémoglobine glyquée, mais l'ASMR IV paraît logique dans l'indication couverte par l'étude Rewind.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GARNIER.**- Je suis allée revoir le liraglutide. Le critère primaire était le même, le délai de premier événement du 3P-MACE et le hazard ratio était équivalent au résultat que l'on trouve là. Y a-t-il une grosse différence et faut-il refaire un distinguo entre les deux ?

**[REDACTED], pour la HAS.**- Le hazard ratio était à 0,89 pour le liraglutide.

**M. LE PRÉSIDENT.**- François, pas de commentaire ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Les effets semblent proches. Il y a des effets significatifs sur les critères de jugement qui sont secondaires, y compris la mortalité, mais je ne sais pas si c'était hiérarchiquement défini.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Si.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Jusqu'où ?

**[REDACTED], pour la HAS.**- Le premier critère était un critère MACE élargi, significatif, et il y avait un effet sur les décès cardiovasculaires. Par contre, les autres critères du MACE n'étaient pas significatifs sur ce premier critère secondaire.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Pour moi, le liraglutide c'est au moins aussi bien. J'avoue que je ne me souviens pas si j'étais là pour la discussion sur l'étude Leader. Nous n'étions pas très clairs et pas tous en phase par rapport à ce que nous devons considérer comme une étude démontrant la supériorité. Le liraglutide doit avoir un ASMR IV. C'est indiscutable.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est pour des raisons différentes, que l'on va lisser avec la réévaluation.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je ne suis pas choqué de mettre Trulicity au même niveau que le liraglutide.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je suis d'accord.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Apparemment le critère principal c'est le délai jusqu'au premier événement du MACE. Les résultats sont exprimés en pourcentage. Je n'ai pas dû comprendre quelque chose.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est un nombre de personnes.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Un délai, c'est un facteur temps et non pas un pourcentage.

**[REDACTED], pour la HAS.**- C'est un taux d'événements dans chaque groupe.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- C'est exprimé comme cela, mais le critère est décrit comme étant un délai jusqu'au premier événement. Cela m'a troublé. Avez-vous des explications ? Ou n'ai-je pas compris quelque chose ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Le résultat du modèle de Cox, c'est un rapport de taux. Quand nous travaillons sur les délais et que nous regardons les écarts de délai de survenue des événements, les résultats, c'est un rapport de taux. Une analyse de survie.

**M. le D<sup>r</sup> LACOIN.**- Si j'ai bien compris, il y a un effet sur le critère composite de MACE, et non pas sur les cofacteurs du MACE. Comment l'expliquer ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- C'est une question de puissance. La combinaison des trois ajoute des effectifs. Chacun séparément, il n'y a plus la même puissance. Pour le niveau de hiérarchie, ils auraient pu prendre 5 % pour chacun en les classant, mais ils ont décidé de répartir le risque alpha de ce niveau sur chacun des trois avec des poids différents. Même si l'AVC sort mieux que les autres, comme le risque alpha est plus exigeant pour l'AVC, il n'est pas significatif.

Par rapport à ce qu'ils avaient imaginé et espéré, leur conclusion de signification statistique s'arrête au premier critère de jugement principal. Mais le fait que les composants ne soient pas significatifs eux-mêmes séparément ne remet pas en question l'effet global.

**M. le D<sup>r</sup> LACOIN.**- Merci.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je propose que là aussi, nous passions au vote.

Pour l'ISP, si vous vous souvenez, nous avons plus ou moins convenu de réévaluer quand nous ferions une réévaluation de classe, ce qui est prévu, et qu'a priori, on ne demandait pas d'ISP. Pour l'instant, nous pouvons laisser tomber cet aspect. Nous le reverrons de façon globale.

Je propose de voter sur le SMR et l'ASMR avec une proposition de SMR important et d'une ASMR IV.

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

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je suis gênée par cela. Comme l'a dit [REDACTED], il y a du V pour liraglutide.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Peux-tu redire les critères du IV et du V ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Si on met IV sans rien, cela fait mieux que liraglutide. Cela ne va pas.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Tu as raison.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous pouvons mettre « comme ». Nous savons qu'il y a une incohérence. Il y a une partie de V. Vous allez le toiletter dans le cadre d'une réévaluation globale.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Pour le retour au laboratoire, c'est important. Il faut s'aligner sur liraglutide.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Dans cette situation très inconfortable, le plus clair par rapport aux échanges, c'est IV comme. Même s'il y a une partie avec V.

**M. LE PRÉSIDENT.**- [REDACTED], peux-tu redire ?

[REDACTED], **pour la HAS.**- Compte tenu des données initiales d'efficacité qui avaient démontré l'intérêt de l'ajout du liraglutide à d'autres médicaments par rapport au placebo ou des comparateurs actifs en termes de réduction du taux d' Hb1c, critère de jugement intermédiaire, des résultats de l'étude de tolérance Leader qui a démontré la non-infériorité et puis la supériorité du liraglutide versus placebo sur un critère de jugement composite chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire, rassurant sur le fait que le liraglutide ne vise pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, du fait que l'étude Leader n'apporte pas la démonstration avec un haut niveau de preuves que la différence observée en faveur du liraglutide sur le taux des événements cardiovasculaires soit uniquement imputable au liraglutide, compte tenu de la méthodologie de l'étude versus placebo dans les conditions qui s'apparentent à une étude pragmatique, du fait que l'étude Leader n'a pas été conçue avec une démarche hypothético-déductible de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec le liraglutide par rapport aux alternatives, la Commission considère que les résultats de l'étude de tolérance Leader ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions, à savoir, Victoza continue à apporter une ASMR IV en association avec la metformine et/ou un sulfamide dans des situations cliniques restreintes, les diabétiques de type 2 non contrôlés sous metformine ou sulfamide, avec un écart à l'objectif supérieur à 1 %, un IMC supérieur ou égal à 30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou hypoglycémie.

Par ailleurs, Victoza n'apporte pas d'ASMR, donc ASMR V, en association avec l'insuline basale et la metformine.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous pouvons proposer un IV comme, si cela vous paraît correct.

**M. le P<sup>r</sup> CLUNET.**- Pensez-vous que la discussion qu'il y a par rapport à liraglutide, notamment le fait qu'il n'y a pas eu de réflexion hypothético-déductive ne mérite pas de mettre celui en IV, en le mettant un peu mieux que liraglutide ? François ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Comme je l'ai dit dans le rapport, c'est vraiment un argument plus marketing. C'est très bizarre, cette formulation de l'hypothèse de supériorité d'abord, et puis on dit que l'on va faire la non-infériorité. Statistiquement, quand tu fais l'inverse, ce que toutes les autres ont fait, cela ne consomme rien en risque alpha. C'est juste une logique. Je ne sais pas pourquoi, sur quels arguments. Ils s'en servent au plan commercial. Je la mets sur le même plan en termes de force de démonstration. Les effets sont superposables. J'ai regardé l'étude Leader. Il n'y avait pas de critère secondaire hiérarchisé. C'était des critères exploratoires.



Les deux études ont fait une démonstration assez propre sur le MACE. C'est tout. C'est vraiment similaire en termes de message, de démonstration.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Mais c'est une population restreinte pour le liraglutide. Il y a des conditions d'IMC notamment.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Il faudra le revoir. L'ASMR IV a été donnée sur une population restreinte et une amélioration de l'hémoglobine glyquée particulière. On n'a pas tenu compte de l'étude Leader.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Le IV comme est moins solide.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Vous pourriez envisager un « IV comme », même si les raisons sont différentes et rappeler dans la partie recommandations que vous souhaitez réévaluer les GLP-1. C'est déjà écrit pour les gliflozines, en conséquence de l'évaluation des gliflozines. Cela annonce le fait que vous allez remettre à plat tout cela dans un délai assez court. Ce sera pour le T1 ou T2 2021, dans quelques mois.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Et en disant cela, nous votons un IV comme. C'est le plus logique, mais pas le plus rationnel.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- L'alternative, c'est de mettre un IV dans la stratégie. Vous envoyez le signal que c'est mieux que les autres, ce que vous ne voulez pas dire. Donc c'est le mieux, mais c'est mon avis.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je m'aperçois avec la discussion que je suis arrivé quand le paysage s'est éclairci et où nous avons pu donner plus de valeur au MACE et moins à l'HbA1c. Partant de cela, avec la vision que j'en ai depuis que je vois les antidiabétiques avec vous, cela apporte une différence au bénéfice du dulaglutide. Est-ce suffisant pour en faire un IV systématique ? C'est à discuter.

C'est un élément. Nous avons beaucoup discuté à propos des gliflozines. J'essaie de donner le même poids dans l'analyse.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est la continuité du GT diabète qui a été fait. Il avait assis que vous voulez valoriser, dès lors que c'est démontré, les données cardiovasculaires. Il y a une continuité de tout cela.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je suis d'accord.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Il me semble que le « IV comme », sachant que nous allons réévaluer prochainement, est celui le plus équilibré.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Oui et non, car les arguments ne sont pas les mêmes.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- L'autre a démontré quelque chose. Je me range à l'avis de François.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous pouvons voter IV ou IV comme, après tout.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Vous pouvez préciser. Est-ce V, IV dans la stratégie ou IV comme ? La demande est de IV. Précisez la note et versus quoi.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** S'il y a un débat, n'est-ce pas plus facile de faire un vote pour « comme » et de grader ? Les expériences avec chacun qui dit ce qu'il a dans la tête, cela fait des votes bizarres à la fin.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Tu as raison. Nous votons IV comme et qui est pour ou contre.

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

**██████████, pour la HAS.-** Les compléments de gamme seront votés à part.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Une fois stabilisé le vote, vous alignerez les compléments de gamme. Nous allons faire cela.

**M. LE PRÉSIDENT.-** IV « comme » ou non.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Et le SMR ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous votons le SMR et oui ou non pour « IV comme ».

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Et l'ISP dans la foulée ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous n'en mettons pas et nous verrons dans la réévaluation globale.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** C'est la consigne de vote, mais il faut le soumettre.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Dans l'ordre, ISP, SMR et « IV comme », pour ou contre.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** Le liraglutide avait un ISP ?

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

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Ils ne le réclament pas.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Oui, pardon. C'est de ma faute. Je croyais que si. Pardon.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Cela fait une colonne de moins !

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

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

Résultat du vote :

SMR important : 18 voix

ASMR « IV comme » : 16 voix

Contre « IV comme » : 2 voix

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est un SMR important et un « IV comme ». Merci, Aymeric, mais on ne peut pas dire que le vote du Président influence l'assemblée.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Quelques membres tout au plus !

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Il faut enchaîner sur les compléments de gamme. On est d'accord d'ajouter que vous souhaitez réévaluer l'entièreté des analogues du GLP-1.

Pour les compléments de gamme, les hauts dosages, en général, vous alignez sur le SMR et vous estimez que c'est une ASMR de niveau V par rapport aux autres spécialités déjà disponibles. Cela n'apporte rien de plus. Ce sont des compléments de gamme vus en PIS normalement. Nous avons groupé, parce qu'il y avait cette réévaluation.

Êtes-vous d'accord pour un SMR important et une ASMR de niveau V pour les compléments de gamme ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GARNIER.**- Par rapport à ce haut dosage évalué que dans une seule étude, je pense qu'avec la metformine, avec un critère qui fait que l'on retourne sur le critère de l'hémoglobine glyquée, étant donné que nous sommes sur un dosage plus important, ou je me trompe, mais je voudrais avoir la confirmation de la sécurisation vis-à-vis des facteurs cardiovasculaires avec ce haut dosage.

**██████████, pour la HAS.**- L'étude Rewind était à 1,5 mg par semaine. Pour les hauts dosages, nous n'avons que l'étude qui compare les dosages plus élevés sur le 1,5 mg, en association avec la metformine. Nous n'avons pas de critère cardiovasculaire dans l'étude Havard 11.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- L'AMM recommande en dose cible 1,5 mg, la posologie sur laquelle vous avez la démonstration cardiovasculaire, mais elle explique que pour renforcer le contrôle glycémique, Hb1c, les doses peuvent être augmentées jusqu'à 4,5 mg une fois par semaine. Pour le confort des patients, ils mettent des dosages qui permettent d'atteindre cette dose maximale si besoin. C'est le contexte.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Je pensais que les compléments de gamme étaient alignés sur l'ASMR des dosages initiaux et non pas systématiquement V.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est pareil. Dire V, cela n'apporte rien de plus que les dosages initiaux, vu que c'est un complément de gamme. C'est des ASMR V par rapport aux médicaments déjà disponibles. C'est la pratique dans toutes les PIS que l'on voit, pour tous les compléments de gamme, on explique que le nouveau dosage, boîtage, a le même niveau d'ASMR et n'apporte rien de plus que les médicaments déjà disponibles. Cela se traduit par un V.

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

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est du conditionnement, le boîtage, je ne connaissais pas le mot. Nous votons SMR important et ASMR V.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** Si j'ai bien compris, conditionné par l'obtention d'une AMM, puisqu'elle n'est pas encore obtenue.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Il n'y a pas besoin de le conditionner. Le projet d'avis sera adopté. La décision de la Commission européenne est attendue, nous n'avons pas le papier montrant que la Commission a signé. Nous l'aurons pour le 2 décembre. Ce n'est que l'examen, donc cela reste dans nos tuyaux. Vous ne l'adopterez que quand nous aurons vu de nos yeux l'AMM signée par la Commission européenne. C'est un document réglementaire. Il n'y a pas besoin de conditionner. Vous n'adoptez pas aujourd'hui. C'est l'examen. C'est administratif.

En revanche, je viens d'avoir une lumière. [REDACTED], j'ai en tête que les SMR importants ne sont qu'en bithérapie et en trithérapie. Il y avait un SMR insuffisant pour la mono et la bithérapie avec les sulfamides. La réévaluation votée ne concernait que la partie avec SMR suffisant, sans souci. Pour les compléments de gamme, vous pouvez mettre au vote le SMR important et l'ASMR V pour la bithérapie et la trithérapie admises au remboursement et le maintien du SMR insuffisant dans les indications qui ont ASMR insuffisant pour les autres usages. C'est pour que ce soit bien clair.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Très bien.

Nous votons là-dessus, au vu du commentaire de Mathilde. Nous maintenons le vote sur l'ASMR V. D'accord ? Nous votons tous les compléments de gamme en même temps.

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

Résultat du vote :

Pour : 18 voix

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

Pour les raisons évoquées, nous proposons de l'adopter le 2 décembre.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** Si nous avons le papier.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Sinon ce sera le 16. Nous ne ferons pas adopter sans avoir les documents réglementaires. Vous pouvez nous faire confiance.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Et nous commencerons à 8 h 10.