

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 juin 2021

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Seul l'avis

atoire

1. Réévaluation des gliptines et analogues du GLP-1 : JENTADUETO / TRAJENTA / VICTOZA / JANUVIA / JANUMET / BYDUREON / GALVUS-EUCREAS / SULIQUA / OZEMPIC / XULTOPHY / LYXUMIA / TRULICITY / ONGLYZA / KOMBOGLYZE / RYBELSUS / BYETTA / XELEVIA / VIPIDIA-VIPDOMET – Examen – Réévaluation SMR et ASMR

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Concernant nos deux experts, il n'a pas été identifié de lien susceptible de les placer en situation de conflit d'intérêts.

(Etienne Larger rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Monsieur Larger. Nous attendons un autre expert. Désolé pour le retard.

(Jacques Bringer rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Monsieur Bringer. Merci de nous rejoindre ce matin pour une matinée consacrée aux antidiabétiques. Je ne sais pas si on vous a communiqué le timing de la matinée.

Nous allons commencer par la présentation de notre chef de projet sur les gliptines. Ensuite, nous vous entendrons. Je le dis pour les membres de la commission et pour des questions de timing, il n'y aura pas de prise de parole à ce moment-là. Nous passerons directement aux analogues de GLP-1 et nous ferons le même scénario avec ensuite les questions-réponses. Même si vous avez très envie de poser des questions après cette session gliptines, retenez-vous, nous ferons tout après.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il s'agit donc de la réévaluation des incrétines par la commission de la transparence. Je dis un mot sur le contexte de cette réévaluation. En 2013, déjà, la commission avait envisagé de réévaluer ces deux classes suite à des signaux d'atteintes pancréatiques, mais l'EMA avait analysé ces signaux et n'avait pas mis en évidence de lien direct entre ces signaux et les incrétines. De ce fait, la commission avait abandonné l'idée de réévaluer ces deux classes.

Plus récemment, en fin d'année, la commission a réévalué les gliflozines sur la base des données cardiovasculaires et rénales pour la canagliflozine. Elle a souhaité réévaluer les incrétines. Je vous rappelle la valorisation que la commission avait faite des gliflozines. Elle avait attribué un intérêt de santé publique, une ASMR IV aux trois molécules et une ASMR III pour la canagliflozine sur la base de l'étude CREDENCE. Elle avait également demandé une étude de suivi post-inscription pour les gliflozines, notamment sur les aspects de tolérance.

Pour chaque présentation, nous allons vous présenter le périmètre de la réévaluation, le paysage actuel des SMR et ASMR, les revendications des laboratoires, et vous balayer les

données disponibles, donc les données déjà vues par la commission puis les nouvelles données d'efficacité et de tolérance.

Concernant les gliptines, ou inhibiteurs de DPP-4, 5 molécules ont l'AMM en France. Il y en a 2 qui ne sont pas disponibles, l'alogliptine et la linagliptine, malgré un avis favorable de la commission. Les 3 autres molécules sont disponibles et inscrites au répertoire des génériques, mais il n'y a pas de générique commercialisé. Elles existent toutes sous forme de molécule seule ou en association avec de la metformine 1 000 milligrammes, une association fixe.

Concernant l'indication AMM de ces molécules, elles sont indiquées en monothérapie si la metformine ne peut pas être utilisée, sauf l'alogliptine, qui n'a pas cette indication en monothérapie. Elles sont également indiquées en association, donc en bithérapie ou en trithérapie. Les associations fixes se substituent aux 2 molécules séparées, ou remplacent un traitement par metformine qui n'est pas contrôlé, ou sont associées à d'autres molécules, insuline, sulfamides.

Concernant la photographie actuelle des SMR et ASMR de ces molécules, le premier médicament évalué en 2007, JANUVIA/XELEVIA, avait été examiné en bithérapie avec metformine. C'est le seul médicament qui avait eu une ASMR IV à l'époque, en 2007. Il y a un SMR insuffisant en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline. Le SMR est insuffisant en monothérapie, excepté pour la sitagliptine sous ses dosages réservés à l'insuffisant rénal, c'est-à-dire 25 et 50 milligrammes.

En dehors de ces SMR insuffisants, où il n'y a donc pas de place dans la stratégie, il y a une majorité de SMR importants et des modulations du SMR, pour certaines indications, qui reflètent en fait la qualité méthodologique variable des études. Il y a une seule ASMR IV, pour le reste ce sont des ASMR V.

La première molécule a été évaluée en 2007, la plus récente, l'alogliptine, en 2014.

Pour les associations fixes, les SMR et ASMR se calquent sur ceux de la molécule seule. Il n'y a pas de point particulier sur ces associations.

Les revendications des laboratoires pour les spécialités remboursables sont le maintien des conclusions actuelles. Pour les produits qui ne sont pas inscrits, les laboratoires n'ont pas fait de revendication et ont soumis un dossier minimal, essentiellement de pharmacovigilance.

Concernant la place actuelle des gliptines dans la stratégie thérapeutique, en sachant que les recommandations de la HAS sont en cours de mise à jour, elles n'ont pas vraiment de positionnement et sont qualifiées de moyen thérapeutique supplémentaire, en bithérapie ou trithérapie. Comme je vous l'ai dit, il n'y a pas de place en monothérapie, sauf pour la sitagliptine pour l'insuffisant rénal, et pas de place en bithérapie avec l'insuline.

Je fais un rappel de ce que la commission a déjà vu sur ces molécules. Il y a beaucoup d'études versus placebo sur le critère HbA1c, quelques études versus comparatif actif, sulfamides hypoglycémisants ou metformine, mais uniquement des études de non-infériorité. La

Commission de Transparence

Réévaluation des gliptines et analogues du GLP-1 : JENTADUETO /
TRAJENTA / VICTOZA / JANUVIA / JANUMET / BYDUREON / GALVUS-
EUCREAS / SULIQUA / OZEMPIC / XULTOPHY / LYXUMIA / TRULICITY /
ONGLYZA / KOMBOGLYZE / RYBELSUS / BYETTA / XELEVIA / VIPIDIA-
VIPDOMET

commission a déjà examiné 3 études qui portaient sur des critères cardiovasculaires : l'étude EXAMINE en 2014 avec l'alogliptine, l'étude SAVOR TIMI 53 avec la saxagliptine lorsqu'ONGLYZA est venu en réinscription en 2015, et l'étude TECOS en 2019, lorsque la sitagliptine a été réinscrite.

Le point commun de ces 3 études est d'avoir montré uniquement une non-infériorité par rapport au placebo. Il n'y a pas eu de supériorité démontrée. La commission avait pris acte de ces résultats en observant que cela rassurait sur le profil cardiovasculaire de ces molécules mais que cela ne mettait pas en évidence de bénéfice.

S'agissant des caractéristiques de ces molécules, il n'y a pas d'effet pondéral, donc pas d'effet sur le poids. Il n'y a pas de données sur un éventuel effet néphroprotecteur. Il n'y a pas de risque hypoglycémique, sauf si on les associe à des médicaments hypoglycémisants. Il y avait ce signal qui avait été détecté en 2013, qui restait à surveiller et qui est toujours sous surveillance. Dans l'étude SAVOR TIMI 53, il y avait un signal sur un surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine. C'était un critère de jugement secondaire non hiérarchisé de l'étude.

Concernant les nouvelles données, pour la linagliptine, le laboratoire n'a pas fourni les études dans son dossier, mais nous lui avons demandé les publications et les rapports d'étude. Ensuite, les études CARMELINA et CAROLINA sont des études sur le critère 3P-MACE, de non-infériorité puis supériorité. La vildagliptine est la seule molécule qui n'a pas fait l'objet d'étude spécifique sur un critère cardiovasculaire, mais une méta-analyse a été réalisée.

Concernant les résultats des deux études avec la linagliptine, pour CAROLINA, versus le glimépiride, il n'y a pas de différence entre les deux groupes, pas de supériorité démontrée. C'est une étude sur un peu plus de 6 ans. CARMELINA est versus placebo sur un peu plus de 2 ans, et il n'y a pas de supériorité non plus par rapport au placebo, pas de supériorité sur le 3P-MACE et sur un critère rénal.

Concernant la vildagliptine, qui a fait l'objet d'une méta-analyse par rapport à un groupe comparateur qui comportait à la fois un placebo et des molécules actives, sulfamides, metformine ou les thiazolidinediones, il n'y a pas de différence entre la vildagliptine et ce groupe comparateur hétérogène. La durée d'étude est courte, avec 52 semaines. C'est court pour une étude cardiovasculaire, mais il n'y a pas de différence entre les deux groupes.

Les laboratoires ont également fourni une étude potentiellement intéressante sur le HbA1c. C'était avec la sitagliptine. Cette étude a montré la non-infériorité puis la supériorité de la sitagliptine par rapport à la dapagliflozine à 24 semaines chez des patients avec insuffisance rénale légère. Il y a donc une supériorité sur ce critère principal. Par contre, il n'y avait pas d'avantage sur le poids de la sitagliptine par rapport à la dapagliflozine, mais c'était un critère secondaire.

Si nous balayons la tolérance des gliptines, il y a ce signal d'atteinte pancréatique, qui ne montre pas actuellement de signal particulier. C'est quelque chose qui est intégré dans les

RCP, qui nécessite une information des patients et qui est suivi dans les PGR. Pour le cancer du pancréas, c'est pareil. Il n'y a pas de signal particulier identifié, c'est toujours suivi dans les PGR. Concernant le surrisque d'hospitalisation, je pense que les experts vont en parler donc je ne vais pas trop en parler. Je passe sur cela. Je vais laisser les experts en parler.

Il y a un événement rare et grave, la pemphigoïde bulleuse, qui est intégré au RCP également. Il y a des cas de douleurs articulaires, qui sont intégrées dans le RCP, et peut-être un signal de rhabdomyolyse, qui est sous surveillance.

Je laisse la parole aux experts.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Nous allons vous donner la parole dans l'ordre, d'abord à Étienne Larger.

Étienne Larger.- Je voulais faire des commentaires sur deux ou trois points. Nous n'avons quand même pas beaucoup de nouvelles données intéressantes. Je voudrais faire deux ou trois points. Je trouve que quelque part, mettre l'insistance et passer une grande partie du temps à parler de l'évaluation cardiovasculaire, c'est oublier quand même que ce que l'on demande avant tout à un médicament donné à des diabétiques, c'est de baisser le HbA1c, et clairement, aucune de ces molécules n'a fait le travail de montrer une réduction du risque de microangiopathie. Je crois qu'il n'y a aucun doute que les données antérieures, DCCT dans le diabète de type 1, puis UKPDS et éventuellement aussi l'étude ADVANCE, montrent que clairement, baisser la HbA1c réduit le risque de rétinopathie et des complications spécifiques du diabète. Je trouve extrêmement réducteur de réduire ce que l'on demande à un traitement du diabète au cardiovasculaire. On a l'impression que l'on oublie le reste. Certes, les études n'ont pas été faites. C'est le premier point.

Le deuxième point est que quand on analyse en comparaison UKPDS et l'étude ACCORD, quand on essaie d'avoir un objectif glycémique bien plus bas que ce qui était dans UKPDS, comme nous l'avons vu dans l'étude ACCORD, avec les molécules classiques utilisées dans ACCORD on arrive à un niveau probablement un peu inacceptable d'hypoglycémie. C'est un autre point qui est souligné maintenant dans toutes les recommandations sur les choix thérapeutiques dans le diabète de type 2. C'est d'ajuster le traitement sur des objectifs d'hémoglobine glyquée, ces objectifs étant fixés en fonction d'un certain nombre de caractéristiques du patient, et donc un traitement individualisé, et le risque d'hypoglycémie fait partie des critères de choix du traitement.

Le dernier point que je voulais avancer dans ce préliminaire très général, c'est que toutes les études montrent que pour arriver à l'objectif glycémique souhaité, il faut en général, et assez rapidement dans le temps, faire une empilade de médicaments. Je trouve que la comparaison de supériorité est intéressante pour savoir quel est le médicament que l'on met après la metformine ou après deux traitements pour faire des trithérapies, mais elle n'a pas réellement de sens quand on sait qu'un certain nombre de ces molécules vont s'ajouter. La vraie question est de savoir si en mettant la classe B par-dessus la classe A on a bien un effet additif sur le critère HbA1c sans effet additif sur le critère hypoglycémie ou le risque.

Enfin, les études cardiovasculaires avaient été conçues à l'origine par la FDA et l'EMA à la suite d'accidents industriels sur les biagonistes PPAR α/γ plus ou moins les agonistes PPAR γ , dans le sens de montrer qu'il n'y a pas de surrisque cardiovasculaire. On sait bien que ce qui réduit le risque cardiovasculaire chez le diabète, c'est beaucoup le contrôle de facteurs de risque, mais on se rappelle que dans l'étude UKPDS il a fallu 25 ans pour arriver à montrer le bénéfice du bon contrôle sur le risque cardiovasculaire. Je pense que l'on peut dire qu'aucun industriel n'a les moyens d'attendre 25 ans ces études pour valoriser leurs médicaments.

Mon message principal est que se focaliser sur le risque cardiovasculaire, c'est oublier ce qu'est le diabète. Le diabète, c'est avant tout des complications spécifiques, en particulier la rétinopathie. Voilà. Sur les données nouvelles des iDPP-4, il n'y a pas grand-chose à dire. Il n'y a pas grand-chose dans les dossiers qui ont été fournis de nouveau.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Monsieur Bringer ?

Jacques Bringer.- Merci pour la synthèse qui a été faite. Je vais rejoindre Étienne Larger parce que la stratégie thérapeutique du diabète a longtemps été glucodépendante, glucocentrée, et puis voici que depuis quelques années, le sucre n'existe plus du tout et que la focalisation, avec un effet loupe considérable, s'est portée sur le macrovasculaire.

Nous savons à quoi est dû cet effet loupe. Il est dû à la demande des agences de la sécurité cardiovasculaire à la suite d'études qui avaient montré que baisser la glycémie de manière intensive ne suffisait absolument pas pour réduire le risque cardiovasculaire. On le comprend, mais cet effet loupe fait oublier l'essence même du diabète, à savoir les complications microvasculaires et spécifiques.

Ce n'est pas parce qu'on n'en parle plus et qu'elles sont sorties des projecteurs qu'il faut penser qu'elles n'existent plus. D'une part, l'amélioration très importante dans certains pays du traitement du diabète les a mis au second plan, mais si vous prenez les pays émergents, les pays qui n'ont pas notre niveau de soins, les complications microvasculaires sont absolument au même niveau que celui qui était le nôtre il y a 40 ans, c'est-à-dire des aveugles par rétinopathie, des insuffisants rénaux de stade terminal par dialyse, des amputations par neuropathie spécifique du diabète.

Cela m'a absolument fait penser, dans mon expérience, à ce qu'il s'est passé pour la vaccination antipoliomyélique. Lorsqu'en Ukraine on a levé le pied sur la vaccination, on s'est aperçu que la polio existait toujours. Les complications microvasculaires existent moins parce que d'abord, la demande a été sur le macrovasculaire, et donc le focus de tous les laboratoires de toutes les demandes s'est tourné sur le macrovasculaire. C'est ce que l'on appelle un effet vraiment déviant et excessif, parce que je suis convaincu que si nous levons le pied sur la glycémie, nous retrouverions ce que nous avons très bien connu dans nos services il y a 40 et 30 ans, à savoir des services emplies de rétinopathies graves, de neuropathies sévères, d'amputations à tour de bras et bien sûr de dialyses. Je suis vraiment en accord, et j'insiste, avec Étienne Larger. Je crois qu'il ne faut pas suivre uniquement la mode du macrovasculaire, même si c'est fondamental.

Commission de Transparence

Réévaluation des gliptines et analogues du GLP-1 : JENTADUETO /
TRAJENTA / VICTOZA / JANUVIA / JANUMET / BYDUREON / GALVUS-
EUCREAS / SULIQUA / OZEMPIC / XULTOPHY / LYXUMIA / TRULICITY /
ONGLYZA / KOMBOGLYZE / RYBELSUS / BYETTA / XELEVIA / VIPIDIA-
VIPDOMET

Il y a une étude récente, ACCORD, suivie d'abord pendant 4 ans, avec une différence entre le groupe intensif et le groupe moins intensif de 1,2 % d'hémoglobine A1c, et avec 4 ans de différence entre le traitement standard et le traitement intensif. Au bout de 4 ans, on continue à observer, alors qu'il n'y a plus de différence d'hémoglobine A1c entre les deux groupes. Il y a eu uniquement ces 4 années d'intensification. À la huitième année on fait le point, et que voit-on ? Il y a 58 % de plus de rétinopathies dans le groupe qui avait été standard, par rapport au groupe intensif. C'est l'étude ACCORD FOLLOW 1 publiée dans Diabetes Care en 2007. C'est une étude fondamentale, parce que c'est une des rares qui a regardé. Effectivement, je pense que c'est important.

Pour le reste, je crois que tout a été dit. Bien sûr, il y a une innocuité ou une sécurité, mais surtout pas d'effet particulier sur la sécurité cardiovasculaire des gliptines. L'effet glycémique est faible à modéré. Je crois que par comparaison à d'autres produits dont nous allons parler ensuite et dont nous avons parlé, l'effet glycémique, qui dépend toujours du niveau glycémique dans les études, dont vous avez dit qu'il allait de 0,4 à 1 est plutôt selon moi de 0,4 à 0,8. C'est vrai que ce n'est pas très important.

Ce que fait gagner la prescription des gliptines, c'est incontestablement la simplicité de prescription, en particulier en médecine générale, puisqu'il n'y a pas d'appel pour hypoglycémie. Il n'y a pas d'ajustement pour hypoglycémie. Il n'y a pas, en monothérapie et bithérapie, et surtout en bithérapie, d'autocontrôle glycémique à prévoir. L'absence d'autocontrôle glycémique en prescription de bithérapie est un point important. Enfin, la seule supériorité de ces produits est évidemment celle dont nous venons de parler, la prévention des hypoglycémies modérées à sévères, parfaitement indiquée dans CAROLINA.

CAROLINA détruit les gliptines sur une soi-disant sécurité macrovasculaire de plus que les sulfamides, qui n'est pas retrouvée dans la seule étude randomisée entre glimépiride et linagliptine. Par contre, elle retrouve une belle supériorité dans la prévention des hypoglycémies modérées à sévères, 5 à 7 fois moins selon le type d'hypoglycémie avec les gliptines. Par ailleurs, il y a la neutralité pondérale que vous connaissez.

Finalement, je crois que je l'ai indiqué dans mon rapport, les SMR de ces produits, dans l'ensemble, me paraissent modérés et pas importants, sauf la prévention du risque hypoglycémique. C'est incontestablement une sécurité chez le sujet âgé, de même que chez les personnes avec insuffisance rénale, car les études montrent qu'avec des doses adaptées cela répond tout à fait à cette indication, et enfin, chez toute personne qui peut avoir une conséquence de son risque hypoglycémique.

Pour conclure sur les gliptines, c'est vraiment la glycémie de tous les jours, la qualité de vie de tous les jours, l'absence d'appel du médecin pour les problèmes, qui font le succès des inhibiteurs des DPP-4. Ce n'est pas le cardiovasculaire. C'est le quotidien. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup. Comme prévu, nous allons embrayer sur les analogues du GLP-1. Notre chef de projet va nous les présenter.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Je vais présenter la réévaluation des analogues du GLP-1. Je vais vous présenter le périmètre de la réévaluation. Les analogues du GLP-1 représentent 9 spécialités, dont 2 associations fixes.

Leur indication AMM, pour les analogues du GLP-1 seuls, est en monothérapie si la metformine est inappropriée, ou en association à d'autres antidiabétiques, dont l'insuline. Pour les associations fixes, nous voyons que c'est toujours associé à la metformine. Ils peuvent être prescrits en association avec d'autres antidiabétiques.

Je fais un arrêt sur image des SMR et ASMR actuels des analogues du GLP-1. Nous voyons qu'ils ne sont pas indiqués en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline, et qu'il y a une majorité de SMR importants, à part pour le LYXUMIA ou le RYBELSUS. La première molécule qui a été évaluée était le BYETTA, en 2007, et la dernière molécule évaluée a été le RYBELSUS, donc du sémaglutide par voie orale.

Concernant les associations fixes, nous avons le SULIQUA et le XULTOPHY. Le SULIQUA a un SMR insuffisant en association avec la metformine, et le XULTOPHY a un SMR important chez les patients dont le traitement par association libre est optimisé et chez les patients non contrôlés par la metformine et une insuline basale. Enfin son SMR est insuffisant chez les patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé.

Concernant la place actuelle des analogues du GLP-1, selon les recommandations de la HAS de 2013 en cours d'actualisation, les analogues du GLP-1 ont une place restreinte dans la stratégie thérapeutique, uniquement en bithérapie ou trithérapie, et si l'écart à l'objectif de HbA1c est supérieur à 1 % ou s'il y a un HbA1c supérieur à 30 avec une prise de poids sous insuline ou la survenue d'une hypoglycémie préoccupante. Selon l'avis de la HAS en 2020 mentionné dans l'avis de TRULICITY, parmi les analogues du GLP-1, il faudrait privilégier soit le TRULICITY soit le VICTOZA, car ce sont les seules molécules ayant eu des résultats de supériorité sur le critère 3P-MACE.

Les revendications du laboratoire sont un maintien des conclusions pour les analogues du GLP-1 déjà inscrits au remboursement, et une revendication d'un SMR important et d'une ASMR V pour les analogues non inscrits au remboursement, à savoir le SULIQUA, donc l'association de lixisénatine et d'insuline glargine, et le RYBELSUS, donc du sémaglutide par voie orale.

Dans ce tableau, vous avez un récapitulatif des données précédemment évaluées par la commission. Sur la HbA1c, on voit que toutes les molécules ont démontré une supériorité versus placebo et une non-infériorité ou une supériorité versus comparateur actif. Concernant les études cardiovasculaires avec le critère 3P-MACE, deux études ont démontré une supériorité versus placebo, le TRULICITY et le VICTOZA. C'est pour cela que ces molécules ont une ASMR IV. Les autres molécules ont démontré seulement une infériorité.

Nous voyons donc que toutes les molécules ont eu des études cardiovasculaires et des études de HbA1c.

Pour la HbA1c, on voit que les variations du taux sont souvent supérieures à 1 % dans des études qui ont duré de 24 à 56 semaines. Comme je vous l'ai dit, seuls le VICTOZA et le TRULICITY ont démontré une supériorité versus placebo sur les critères cardiovasculaires. Les autres molécules ont seulement démontré une non-infériorité. Il faut préciser cependant qu'ŌZEMPIC et RYBELSUS, donc les deux spécialités de sémaglutide, ont démontré une non-infériorité avec une marge de 1,8.

Les analogues du GLP-1 ont également un effet favorable sur la perte pondérale, et nous avons peu de données sur un éventuel effet néphroprotecteur.

Les laboratoires ont fourni les nouvelles données cardiovasculaires sous forme de méta-analyses. Ce sont des méta-analyses de comparaison indirecte, essentiellement sur des critères cardiovasculaires. Toutes ces méta-analyses analysaient des données d'essais cliniques randomisés.

Les résultats de ces méta-analyses suggéraient que versus gliflozines, gliptines, antidiabétiques oraux, insuline ou placebo, les analogues du GLP-1 réduiraient la mortalité toute cause, essentiellement le sémaglutide oral et l'exénatide LP, donc le BYDUREON, ainsi que la mortalité pour cause cardiovasculaire, avec également une réduction des critères 3P-MACE, notamment sur les AVC non fatals. Cependant ces données sont à interpréter avec précaution en raison de limites méthodologiques.

Concernant les nouvelles données sur le HbA1c, les laboratoires ont fourni de nouvelles données pour le TRULICITY, pour le XULTOPHY, le SULIQUA et l'ŌZEMPIC. Vous avez dans ce tableau un résumé des données. Nous voyons que toutes ces études ont démontré une non-infériorité versus comparateur actif dans des études essentiellement en ouvert, sauf pour SUSTAIN-8, donc le sémaglutide injectable.

Je fais un point sur la tolérance des analogues du GLP-1. Cette réévaluation a confirmé le profil de tolérance de cette classe, qui est caractérisé par des effets indésirables digestifs, comme des nausées ou des vomissements, des lithiases biliaires, des maux de tête et des douleurs au point d'injection. Les signaux de pancréatite déjà évoqués n'ont pas été confirmés par les études, mais sont cependant mentionnés dans les RCP de toutes ces molécules.

Je laisse la parole aux experts.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Nous allons changer l'ordre, avec Jacques Bringer en premier.

Jacques Bringer.- Merci encore pour ces éléments. Dans les études, nous avons beaucoup de confirmations, quelques éléments précisés ou amplifiés, avec toujours ces très grandes méta-analyses publiées dans de bons journaux, sans que pour ma part je puisse entrer dans la boîte noire de sélection des données, de statistiques et des algorithmes des méta-analyses.

Deux grandes méta-analyses notamment, dont la dernière publiée dans la BMG cette année, et une en 2020, ont confirmé le bénéfice global sur les critères cardiovasculaires, avec les trois événements majeurs que vous connaissez et qui sont repris dans toutes les études.

Le cumul confirme un effet classe. Bien sûr, on peut entrer dans le détail des produits. Ils ne sont certainement pas tous les mêmes, mais globalement il y a quand même une grande homogénéité des résultats d'études de phase 3 contrôlées, randomisées, versus placebo, en double aveugle et de non-infériorité, sauf une qui est de supériorité dans le protocole de départ, pour le dulaglutide. Ensuite, vous l'avez dit, VICTOZA a montré une supériorité alors que c'était une étude de non-infériorité.

Nous retrouvons quand même des différences qui peuvent notamment tenir à la nature du produit. C'est le cas de l'exénatide, qui n'a jamais apporté une sécurité sur la maladie rénale, puisqu'il y a une réserve de prescription qui souligne cela, avec une contre-indication ou une réserve en dessous de 60 de débit de filtration.

Pour ce type de produit, si je puis dire, la concurrence vient en deuxième voire troisième ligne des inhibiteurs des cotransporteurs du sodium-glucose, et on retient des particularités des GLP-1. Une qui n'est pas anodine est l'efficacité préventive avérée, dans toutes les études, sur les AVC. En effet, que ce soit les études dont on a parlé ou les méta-analyses, elles montrent une nette différence avec les inhibiteurs, les gliflozines. Par exemple, dans la dernière méta-analyse, sur les AVC nous avons une différence. Il y a un nombre attendu, sur les calculs de projection de ces méta-analyses, de 27 AVC non fatals de plus pour 1 000 patients traités, alors qu'il y a une baisse constante avec les agonistes du GLP-1. C'est un point important.

À l'inverse, il y a une très grande efficacité au niveau de l'insuffisance cardiaque, quel qu'en soit le niveau, pour les gliflozines, et une moindre efficacité pour les agonistes du récepteur du GLP-1. Par exemple, il y a une réserve sur l'utilisation de certains de ces agonistes lorsque la fraction d'éjection du ventricule gauche est inférieure à 40, ce qui n'est pas du tout le cas pour les gliflozines.

Enfin, sur le rein, il y a la démonstration d'un rôle bénéfique sur la néphropathie protéinurique, et une absence de démonstration de prévention sur l'insuffisance rénale avérée, notamment inférieure à 45 de débit de filtration. Voilà les différences, parce qu'aujourd'hui nous sommes bien amenés à regarder ces deux produits. Il est d'ailleurs très difficile, dans l'indication même de l'un ou l'autre, de déterminer qui est à risque d'AVC, à moins d'en avoir fait un, et qui ne l'est pas, par rapport aux autres morbidités cardiovasculaires.

Je ne vais pas reprendre l'ensemble. Ce qui a été peut-être un peu plus souligné ou amplifié par l'apport des nouvelles études, c'est l'intérêt d'une indication des agonistes du GLP-1 face à l'insuline, comme alternative à l'insuline, à la condition que l'indication soit bien pesée, et d'autre part en association à l'insuline. Nous avons des gains sur le poids, sur l'hémoglobine A1c, et bien sûr sur la sécurité, en termes d'événements cardiovasculaires et

de mortalité cardiovasculaire, que nous n'avons pas avec l'insuline. Je crois que c'est un point assez fort qu'il faut souligner.

Pour terminer, je voudrais rappeler que la prescription d'un produit antidiabétique est un exercice de médecine qui mériterait peut-être de mettre à disposition des médecins des algorithmes facilitant leurs décisions, tant nous voyons que les recommandations de la Société francophone du diabète deviennent complexes. Si nous prenons toutes les pages, tous les tableaux, il est extrêmement difficile de retenir de telles recommandations dans le détail. Même si elles sont bien argumentées en pratique médicale de premier recours, c'est compliqué.

On est obligé de tenir compte de l'évidence sur la morbidité cardiovasculaire et rénale. GLP-1 est d'une grande sécurité, y compris sur les AVC et y compris sur le moindre risque d'acidocétose. Il a une réserve très forte chez le sujet âgé, car nous n'avons pas de données, ce n'est pas logique, notamment au niveau du poids et des effets secondaires potentiels chez le sujet âgé. Il y a une bonne efficacité sur l'hémoglobine A1c, plus puissante que les produits dont nous avons parlé antérieurement, mais comme cela est précisé dans les recommandations des sociétés savantes, il faut très vite, à 3 mois, à 6 mois, vu le prix de ces produits, être capable de distinguer les bons des mauvais répondeurs. C'est un point essentiel. Sinon, on accumule des produits qui s'empilent, avec des effets que l'on ne maîtrisera pas toujours.

Cette distinction, qui a été définie par les sociétés savantes, d'une bonne réponse sur l'hémoglobine A1c, est certes un critère intermédiaire, mais important pour que les caisses d'Assurance maladie paient un bénéfice glycémique.

Sur le risque hypoglycémique, il est très modéré, sauf quand il est associé aux sulfamides et à l'insuline. L'effet pondéral est intéressant et limité, avec de bons répondeurs, parfois très bons répondeurs, et des non-répondeurs.

En fait, ce sont des produits de plus en plus simples d'utilisation avec la forme injectable retard ou la forme orale qui arrive à disposition, et qui est donc intéressante. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Monsieur Larger ?

Étienne Larger.- Nous pouvons reprendre la thématique de la discussion de tout à l'heure. Nous n'avons pas d'essai montrant un bénéfice sur les complications spécifiques du diabète, en particulier la rétine. On admet que tout ce qui fait baisser la HbA1c, par quelque moyen que ce soit, amène un bénéfice sur les complications spécifiques du diabète. Là, nous avons clairement des médicaments qui sont parfois puissants. Jacques Bringer soulignait tout à l'heure que cet effet n'était pas très puissant quand on s'intéresse aux inhibiteurs des DPP-4. Avec les agonistes du GLP-1, on a un effet plus puissant, et si l'on exprime cela en termes de probabilité d'atteindre la HbA1c cible ou une HbA1c inférieure à 7 %, les agonistes du GLP-1 sont assez régulièrement de bons médicaments sur ce critère.

Deuxièmement, tout à l'heure, Jacques soulignait que les inhibiteurs de DPP-4 étaient populaires parce qu'on n'appelle pas le médecin pour les effets indésirables. Je dirais que les

agonistes du GLP-1 sont populaires auprès des patients parce que cela fait 40 ans que l'on demande aux patients de perdre du poids. On avait réussi à leur en faire prendre avec les thiazolidinediones, le docteur était content, le patient un peu moins d'avoir pris 10 kilogrammes. Ici, nous avons des médicaments qui apportent quelque chose en termes de perte pondérale. Clairement, un patient qui perd du poids est un patient qui est satisfait de son traitement. Je suis parfaitement dans la même ligne que Jacques pour dire que ce n'est pas le critère principal et que cela mérite d'être réévalué après quelques mois de prescription. Est-ce que le patient a non seulement perdu du poids mais aussi amélioré son HbA1c ? Il y a parfois des petites discordances qui devraient amener à se poser des questions.

Dans mon rapport, j'ai rappelé que l'on ne sait pas très bien pour qui est indiquée la chirurgie bariatrique, mais nous arrivons clairement dans une ère où la chirurgie bariatrique va être en compétition avec les agonistes du GLP-1. Il va y avoir des analyses médicoéconomiques à faire. Ce qui n'a pas été complètement fait et souligné, et j'ai cité un certain nombre de travaux qui montrent que ce n'est pas un bénéfice direct des médicaments agonistes du GLP-1 mais un bénéfice indirect via la perte de poids, c'est un effet clair sur les évolutions des hépatopathies métaboliques. C'est un effet qui est partagé avec les inhibiteurs de SGLT2, mais nous avons un travail assez puissant paru dans le New England sur le semaglutide, avec des biopsies avant/après, et ce il y a quelques semaines, qui confirme le reste. On va dans le même sens que ce que l'on obtient par la perte de poids avec la chirurgie bariatrique. Je crois que c'est important. Tout à l'heure, j'ai souligné le fait que l'on avait mis un focus sur le cardiovasculaire avec les médicaments du diabète. Là, on n'a pas mis assez de focus sur le fait que perdre du poids, par quelque moyen que ce soit, a des bénéfices qui vont largement au-delà.

Aujourd'hui, personne ne s'est risqué à mesurer la réduction du risque de cancer du sein chez la femme associée à la perte de poids. On a de petites données dans le contexte de la chirurgie bariatrique, mais il faut aussi des études très longues. Je rappelle que la SOS Study est à bien plus de 20 ans de surveillance des patients. Je crois qu'il faut tenir compte de ce que l'on va gagner sur le long terme avec la perte de poids. Sinon, je n'ai pas grand-chose, je crois que Jacques Bringer a dit beaucoup de choses sur les agonistes du GLP-1.

Pierre Cochat, le Président.- Parfait, merci beaucoup. Nous nous proposons ensuite de donner la parole à nos méthodologistes, Sylvie Chevret et François Gueyffier.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne vais pas dire grand-chose. Je voulais juste souligner en préambule le fait que ce qui me surprend toujours, ce sont ces méta-analyses sur des effectifs énormes, puisqu'il y a de 9 000 à plus de 400 000 sujets analysés. Certes, cela permet des analyses par molécule, mais je me suis demandé si le fait de mettre en avant une puissance importante ne sous-entendait pas aussi que l'effet étudié était faible ou que l'événement étudié était assez rare, pour avoir besoin de tels effectifs pour parfois d'ailleurs ne pas trouver de différence.

Ce que je voulais souligner surtout, c'était la grande hétérogénéité de ces études, puisqu'elles mélangent des malades de risque cardiovasculaire très différent, parfois non décrit, des anciennetés de diabète très importantes et avec des répercussions sur les distributions d'âge.

Il y a également le fait que l'intervention soit donnée en monothérapie ou non et que les comparateurs soient rarement un placebo. Les comparateurs changent, donc je trouve étonnant de mesurer un effet contre un médicament de référence qui varie. Enfin, le suivi de mesure de ces critères cardiovasculaires est aussi hétérogène entre études, alors que leur analyse ignore le suivi puisque c'est basé sur des odd ratios ou des risques relatifs.

Là encore, j'ai trouvé qu'ils tiraient peu parti de la structure de leurs données. Vous aurez compris que je ne suis pas un enthousiaste des méta-analyses, mais je vais laisser la parole à François, qui va sûrement contrebalancer mon opinion.

François Gueyffier, membre de la CT.- Merci, Sylvie. Loin de là. Certes, je suis pratiquant de la méta-analyse depuis longtemps, mais c'est notamment la participation à la CT qui m'a appris à relativiser ce qu'elles peuvent dire, par rapport à ce que l'on trouve notamment dans les dossiers bien faits de médicaments qui veulent être sur le marché en montrant des bénéfices cliniques de façon démonstrative à travers des approches méthodologiques, sur lesquelles se fonde la doctrine de la commission de la transparence.

Là, nous sommes dans une situation un peu compliquée dans la mesure où nous sommes en train de vivre la fin d'un vieux modèle, voire l'émergence d'un nouveau modèle pour la prise en charge du diabète, avec des points de vue et des regards qui changent énormément et de façon assez rapide, même si parfois on aimerait bien que les « preuves » soient mises en pratique un peu plus rapidement pour le bénéfice des patients. Ensuite, il y a énormément d'éléments d'interprétation. Je voulais revenir sur un élément d'interprétation sur lequel je ne suis pas vraiment d'accord, à savoir ces notions de bénéfice démontré du contrôle glycémique sur des critères comme le microvasculaire.

Cela ne fait pas précisément partie du dossier, mais il y a un argument indirect que Messieurs Bringer et Larger ont mis en avant, sur le fait qu'il y aurait une démonstration indiscutable et partagée par tous que le contrôle de l'hémoglobine glyquée ou de la glycémie, plus ou moins intensif et plus ou moins précis, apporte une suppression ou une réduction forte des complications microvasculaires. On adorait avoir ce type de démonstration.

On l'a assez bien vu dans le diabète de type 1, en sachant que dans le diabète de type 1, DCCT est surtout une précision du contrôle dans une pathologie très particulière qui est insulino-dépendante, où les patients meurent si on ne leur donne pas de l'insuline. On a montré que si on leur donne la bonne dose d'insuline pour permettre le contrôle idéal, en tout cas pas proche de l'idéal, puisqu'à l'époque ce n'était pas encore des choses extraordinaires par rapport à ce que l'on arrive à faire aujourd'hui, on gagne assez vite sur des complications microvasculaires, c'est vrai, et à moyen et long terme sur des complications macrovasculaires.

Par contre, les démonstrations dans le diabète de type 2 sont quasiment absentes, parce que cela n'a jamais été des objectifs principaux. Concernant l'allusion à l'étude UKPDS, c'est une étude qui était à l'époque très importante et très attendue, mais c'est malheureusement une étude dont on ne peut rien tirer même si je sais que c'est là-dessus que l'on se fonde pour dire que la metformine est logiquement le traitement de première ligne. L'étude UKPDS a permis

de montrer un bénéfice, mais je pense que c'est une affirmation extrêmement discutable aussi.

Bref, pour le moment nous sommes vraiment dans la purée de pois par rapport à l'intérêt, même sur des complications microvasculaires ou macrovasculaires avec les hypoglycémiantes et le contrôle glycémique. Je sais que c'est très compliqué, pour quelqu'un qui a passé sa vie à appliquer ce modèle, de le remettre en question. Je ne dis pas que le modèle est faux. Je dis que nous ne savons pas s'il est bon. Nous savons ce à quoi il conduit. Nous savons qu'il conduit à prescrire pas mal de médicaments, quelques fois jusqu'à 5 médicaments antidiabétiques hypoglycémiantes sur une même ordonnance, avec des complications que l'on imagine, et notamment hypoglycémiques.

Nous avons vu une étude d'intensification interrompue pour surmortalité peut-être liée aux hypoglycémies, même si ce n'est pas prouvé. Cela a été le point de départ aussi, avec l'affaire des glitazones, sur des études de non-infériorité cardiovasculaires un peu surprenantes. Ces études de non-infériorité cardiovasculaires ont apporté un éclairage très particulier sur 3 classes :

- les gliflozines, sur lesquelles nous n'allons pas revenir aujourd'hui puisque nous les avons vues, même si nous reverrons sûrement des dossiers en cardiologie avec l'insuffisance cardiaque, et en néphrologie de façon spécifique ;
- deux autres classes de molécules, qui font l'objet de la séance d'aujourd'hui.

Ce qui est intéressant, c'est le contraste entre ces trois classes, qui obéissaient à des injonctions des agences pour démontrer qu'elles n'étaient pas toxiques sur le plan cardiovasculaire, ce qui est un peu paradoxal, puisqu'a priori, chez les diabétiques on aimerait quand même une réduction des complications, les complications macrovasculaires étant quand même de loin les sources de mortalité les plus fréquentes chez ces patients.

Nous avons eu une démonstration assez impressionnante de l'absence d'impact. C'est assez intéressant. On n'y aurait pas cru s'il n'y avait pas eu, dans un temps relativement bref, des démonstrations un peu contradictoires avec les gliflozines et avec les analogues du GLP-1. C'est vrai qu'aujourd'hui, nous avons quasiment une preuve que les gliptines, ou les inhibiteurs de DPP-4, n'impactent pas le risque cardiovasculaire contre placebo. C'est vrai que sous placebo il y a eu un peu plus d'autres hypoglycémiantes, que c'est un facteur de confusion et que le niveau de preuve n'est pas extraordinaire, mais nous avons quand même une reproductibilité intraclasse avec 3 grosses études et 3 molécules différentes pour les gliptines, une reproductibilité intraclasse pour les gliflozines. Nous avons également une reproductibilité intraclasse pour les analogues du GLP-1, un peu moins, mais quand même. Ces reproductibilités permettent d'avoir une vision assez claire et contrastée entre les classes, et une quasi-démonstration qu'il n'y a pas d'impact cardiovasculaire, ni positif ni négatif, de médicaments qui pourtant contrôlent l'hémoglobine glyquée.

Un autre élément intéressant est le fait que nous voyons que lors d'une comparaison directe sur le critère hémoglobine glyquée, les gliptines font mieux que les gliflozines, ce qui a priori ne se traduit pas par un impact supplémentaire cardiovasculaire, au contraire.

Nous sommes donc dans une situation un peu compliquée où les gliptines sont énormément prescrites aujourd'hui et contribuent à un bon équilibre de la glycémie chez beaucoup de patients, mais se retrouvent en concurrence avec 2 autres classes, dont l'une que nous devons voir aujourd'hui, les analogues du GLP-1, qui n'apportent pas les mêmes facilités de maniement, avec des effets indésirables. Heureusement il y a la perte de poids qui satisfait certains patients, mais il y a aussi les intolérances digestives pour les analogues du GLP-1.

Nous avons des décisions en face de nous qui sont assez complexes, et nous sommes à un moment assez révolutionnaire. Personnellement, si l'on s'en tient à la doctrine, c'est très clair, les gliptines n'ont pas de SMR. Cela représenterait une telle révolution que je suppose que nos experts ici, qui représentent probablement bien la vision de la communauté de spécialistes du diabète, trouveraient cela très compliqué à gérer. Encore une fois, si nous nous en tenons à la doctrine, il ne devrait pas y avoir de discussion. En même temps, nous sommes capables de prendre un peu de recul.

Il y a sûrement d'autres points sur lesquels nous pourrions discuter, mais très clairement, il paraîtrait assez logique d'aligner les analogues du GLP-1, et notamment dulaglutide et liraglutide, comme les gliflozines que nous avons vues en fin d'année 2020. La grosse question que nous avons devant nous est celle de savoir que faire des gliptines, et c'est une question qui est compliquée.

Par contre, je sais que les experts auront envie de réagir à mes propos, mais je voudrais quand même poser une question. Pourquoi sommes-nous dans une telle situation aujourd'hui ? Pourquoi la communauté d'endocrinologues, de spécialités du diabète, ne demande-t-elle pas des études sur des critères aussi importants que les complications microvasculaires ? Pourquoi se contente-t-elle de niveaux de démonstration indigents ? Pourquoi n'exige-t-elle pas, de la part des industriels, de démontrer des choses qui lui paraissent très naturelles mais qui en fait ne le sont pas tant que cela ?

Vous avez souligné un suivi, qui a priori n'était pas fait pour cela, sur l'intensification du contrôle et l'impact sur la rétinopathie diabétique. On peut souligner aussi des trucs un peu surprenants. Il y a le contrôle de la pression artérielle, dans un des bras de l'étude UKPDS, qui a montré un impact très fort sur la rétinopathie, et de façon encore plus surprenante, l'utilisation de fibrates, chez des diabétiques, qui montrait un impact sur la rétinopathie aussi, beaucoup plus que le contrôle glycémique. Pourquoi sommes-nous dans une situation comme celle-ci ? Pourquoi n'êtes-vous pas aussi exigeants que d'autres pourraient l'être ?

Étienne Larger.- Puis-je prendre la parole pour répondre ?

Pierre Cochat, le Président.- Bien sûr.

Étienne Larger.- Je ne suis pas du tout d'accord avec votre analyse à charge de l'UKPDS. Vous avez commis le même travers que tout le monde. Vous êtes parti sur le microangiopathique et vous avez dit « la metformine », mais non, la metformine ne fait pas mieux. Le seul résultat de l'UKPDS, sur la metformine, c'est peut-être un soupçon mieux sur le macrovasculaire. Vous êtes donc passé du micro au macro, l'un dans l'autre, sans transition, et on retombe donc dans la confusion entre ce qu'est le micro et ce qu'est le macro. C'est le premier point.

Le deuxième point est l'hypertension artérielle que vous venez de souligner. C'est évident mais regardez, dans UKPDS, le pourcentage de patients recevant un traitement pour l'hypertension artérielle à l'entrée dans l'étude. C'est moins de 10 %. Aujourd'hui, regardez le pourcentage de patients recevant un traitement pour l'hypertension artérielle dans les études. C'est plus de 80 %. Il est très clair que nous avons changé nos pratiques à la suite de l'UKPDS, mais cela ne suffit pas. Dans le diabète de type 1, la rétinopathie apparaît bien avant l'élévation de la pression artérielle. D'ailleurs, je l'ai remis, vous avez dit que le cardiovasculaire est ce qu'il y a de plus fréquent dans le diabète mais la réponse est non. C'est la rétinopathie qui définit le diabète, et toutes les études épidémiologiques indiquent que c'est 100 % à 30 ans.

François Gueyffier, membre de la CT.- J'ai parlé de mortalité.

Étienne Larger.- Ne confondons pas le microvasculaire et le macrovasculaire. Concernant le fibraté, il n'y a pas d'étude spécifique sur le fibraté. Vous parlez du fibraté dans l'étude ACCORD. Le fibraté était sur un point macrovasculaire, et c'est un critère de jugement secondaire qui n'est pas le critère de jugement principal sur la rétinopathie. Il ne m'appartient pas à moi de faire les essais sur le fibraté et la rétinopathie. La question du fibraté, dans ACCORD, était sur le macrovasculaire et la question était la suivante. Chez un ensemble de patients, tous traités par statines, le fibraté apporte-t-il quelque chose de supplémentaire sur la rétinopathie ?

Quant au lien entre l'hyperglycémie et le risque de rétinopathie, il n'est pas établi. Effectivement, il faut du temps pour le montrer. Je vous rappelle tout de même qu'à l'entrée dans UKPDS, il y a déjà 30 % de patients qui sont en rétinopathie, donc cela fait déjà un certain nombre de patients pour lesquels la prévention primaire est un peu ratée. On pourrait discuter de la raison à cela. Néanmoins, l'analyse dite épidémiologique de l'UKPDS montre bien qu'il y a une association claire avec le risque à long terme de rétinopathie et de la HbA1c. La relation existe. On ne peut pas la nier.

Pourquoi est-elle démontrée ? Le DCCT coupe, et vous avez beau dire, il y a une significativité acquise, à la fin de l'étude UKPDS, et non pas dans le suivi 10 ans après, où vous avez là aussi confondu puisque le macrovasculaire est 10 ans après la fin de l'UKPDS, tandis que le microvasculaire est à la fin de l'UKPDS. Nous avons quelque chose de significatif sur le critère de jugement microvasculaire.

Avons-nous besoin de demander des études de prévention de rétinopathie avec les gliptines ? Non. Je ne suis pas d'accord avec votre analyse à charge.

François Gueyffier, membre de la CT.- J'ai bien compris. J'affirme qu'UKPDS est une étude qui ne passerait pas la barre, au vu de la doctrine de la CT aujourd'hui, pour des tas de raisons. C'est une étude très mal faite, qui a duré longtemps, qui a changé 20 fois de protocole, qui avait une multitude de critères de jugement, et qui aujourd'hui ne donnerait aucun résultat significatif.

Étienne Larger.- Je suis d'accord avec ceci. N'oubliez tout de même pas que dans ADVANCE nous avons un critère de jugement sur l'évolution de la microalbuminurie à la macroalbuminurie qui est tout à fait significatif, donc on ne perd pas sur tous les plans sur cette étude ACCORD que vous avez décriée, sur le risque de surmortalité. On n'a aucune preuve directe, dans cette étude, que la surmortalité est liée à l'hypoglycémie. Lorsqu'on analyse en comparant les patients et en ajustant sur un certain nombre de facteurs de risque, on n'est pas si certain que cela qu'ils soient morts d'hypoglycémie.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Monsieur Bringer ?

Jacques Bringer.- Je dis un mot pour répondre. Je vous rassure, les diabétologues ne sont pas accrochés à la glycémie et à l'hémoglobine A1c pour défendre leur spécialité. Il a fallu 30 ans pour démontrer, malgré des négations, des remises en question très fréquentes et parfois délétères, l'efficacité de la baisse de la glycémie dans la prévention des complications très sévères, microvasculaires, du diabète. Ce combat, à mon âge, à l'aube de ma carrière, j'y ai participé avec des remises en question fréquentes. Aujourd'hui, la réponse est éclatante. Elle n'est pas seulement éclatante par des études qui ont leurs limites dites « evidence based ». Elle est éclatante au quotidien dans nos services. Pas une équipe qui a traversé cette vie des diabétiques ne le remettrait en question.

Ce que vous soulignez est vrai. Dans le type 2, il y a moins de preuves, pour les raisons que j'ai expliquées, agences contre spécialistes. Les spécialistes ont toujours réclamé des études sur l'aspect microvasculaire, en cohérence avec ce que je viens de vous dire. Les agences ont focalisé sur le risque macrovasculaire, ce qui était évidemment une perche tendue à tous les laboratoires d'une force bien supérieure à l'opinion des diabétologues du monde entier.

Ce que je voudrais enfin souligner, c'est que si les laboratoires n'y ont pas été, c'est qu'il n'y avait pas grand-chose à gagner. C'est-à-dire qu'il faut de très longues études, très sophistiquées. Étudier une neuropathie, ce n'est pas regarder une mortalité. C'est autre chose. Étudier une rétinopathie, ce n'est pas regarder les infarctus avec les hospitalisations. C'est beaucoup plus fin. Cela demande une homogénéité des protocoles, mais surtout une grande longueur. Les laboratoires arrivent à dégager sur le cardiovasculaire parce qu'ils prennent des sujets à très haut risque, nous le voyons bien. Pour le microvasculaire, c'est beaucoup plus compliqué.

Cependant, le fond de ma position n'est pas celui-là. Au regard de la concordance des études, qui existent quand même et qui vont dans le même sens, sur le microvasculaire dans le diabète de type 2 et même si elles sont très insuffisantes, et surtout de l'observation de l'expérience d'une vie, même si on peut se tromper, quand tout concorde dans tous les services, avec tous

les diabétologues de tous les services du monde, il faut se dire que si l'on abandonnait le principe de précaution de contrôler l'hémoglobine A1c, et si l'on affaiblissait ce message, on prendrait une responsabilité qui à mon avis serait très importante. L'hémoglobine A1c reste donc un élément de la stratégie incontournable, et l'affaiblir ne va pas vers la santé des diabétiques. Je ne vois pas ce qu'il y a à gagner dans ce débat.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Nous avons prévu un temps d'échange avec la CT, et Monsieur Larger doit partir à 11 heures donc nous allons essayer de faire intervenir tous ceux qui ont souhaité poser une question. Nous commençons par François Lacoïn.

François Lacoïn, membre de la CT.- Bonjour. Merci pour vos exposés. Je reviendrai sur un problème de stratégie dans la prise en charge des patients diabétiques et de la place des gliptines dans cette stratégie, que j'ai un peu de mal à comprendre à la lumière de ce que vous avez exposé.

Si j'ai bien compris, les gliptines n'ont pas d'action sur le poids, elles baissent de façon modérée la glycémie, et vous nous avez dit que leur intérêt principal était d'éviter les hypoglycémies et d'éviter les tracas au médecin généraliste que je suis avec les hypoglycémies. Les hypoglycémies, chez les patients diabétiques de type 2, sont quand même essentiellement liées, d'une part à la prescription des sulfamides et d'autre part à la prescription de l'insuline.

Or, je me pose quand même la question. À l'heure actuelle, il y a encore beaucoup de prescriptions de sulfamides, mais à mon avis beaucoup trop et on peut se poser des questions sur leurs indications. J'ai bien entendu aussi que vous disiez que finalement, les GLP-1 peuvent être une bonne alternative à l'insuline en bithérapie. Si l'on appliquait cela, normalement le risque hypoglycémique deviendrait mineur, donc s'agissant de l'indication des gliptines, je ne vois plus beaucoup leur place, si ce n'est une place extrêmement limitée.

Pierre Cochat, le Président.- Que celui qui veut commenter commente.

Étienne Larger.- Il y a deux points. Il faut maintenant aussi reprendre la discussion sur la puissance comparée des médicaments. Clairement, si l'on reste sur le critère HbA1c, il y a des médicaments qui donnent plus de chances de les atteindre que d'autres. Les gliptines ne sont pas les plus puissants des médicaments. Sur le critère HbA1c, ils font peut-être quand même mieux que les inhibiteurs de SGLT2. Je ne crois pas qu'il faille jeter les sulfamides hypoglycémisants à la poubelle. Ce sont des médicaments puissants sur le critère HbA1c.

Dans l'UKPDS, où la thérapeutique était quand même beaucoup basée sur les sulfamides hypoglycémisants, puisqu'il s'agissait de les comparer entre eux sur une question de risque cardiovasculaire, il y avait assez peu d'hypoglycémies. Se focaliser et dire qu'il faut abandonner les sulfamides hypoglycémisants est peut-être aller un peu vite en besogne.

L'autre point de la discussion a été souligné par Jacques tout à l'heure. Si l'on a un objectif thérapeutique qui est la HbA1c, on gagne des petits points à bon compte avec les gliptines, sans effet indésirable et sans bénéfice propre, mais on gagne des points assez facilement avec

les gliptines. Je crois aussi qu'il ne faut pas les jeter avec l'eau du bain. À un moment, si l'on a un objectif de HbA1c à moins de 7 % chez la plupart des patients, il faut savoir avec quelle combinaison on va y arriver, mais ce n'est assez souvent pas avec un seul médicament que l'on va y arriver.

Il y a un dernier point avec lequel je demande que l'on soit très attentif. Concernant une alternative à l'insuline, oui et non. Quand il y a une carence en insuline, dont le critère principal est l'élévation de la glycémie avec la baisse de poids, aucun de ces médicaments ne peut remplacer l'insuline. C'est une alternative à l'insuline en l'absence de carence en insuline. Quand il y a une carence en insuline, et si elle n'est pas simplement fonctionnelle parce que l'on appelle la glucotoxicité, il n'y a pas de doute, à un moment c'est l'insuline. Chez le diabétique de type 1, vous pouvez faire ce que vous voulez, à un moment il faut de l'insuline.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Claude Daubert ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je voulais revenir sur l'effet classe. Quand on parle d'effet classe, on fait allusion à une homogénéité du bénéfice clinique des médicaments d'une même classe, tant dans la nature de ses effets que dans l'amplitude de ses effets. Nous n'avons eu aucune difficulté à reconnaître l'effet classe des gliflozines, parce que les données étaient très homogènes sur les événements athérotrombotiques, puis secondairement sur la néphroprotection, puis encore après sur l'insuffisance cardiaque, ce qui fait que nous avons réalisé une évaluation globale de cette classe avec des SMR et des ASMR qui étaient tout à fait homogènes.

Est-ce que pour vous, la même homogénéité existe à l'intérieur des classes dont nous parlons aujourd'hui, c'est-à-dire les gliptines et les agonistes du GLP-1 ? En clair, pensez-vous que nous puissions faire une évaluation globale, si l'homogénéité est suffisante, ou pensez-vous qu'il faille faire une évaluation différenciée en fonction des molécules ?

Jacques Bringer.- Je crois qu'il y a des différences, notamment sur un produit qui est très différent des autres, à savoir l'exénatide, de par sa production. Il a d'ailleurs apporté des résultats sensiblement différents, y compris dans les réserves sur l'insuffisance rénale par rapport aux autres. Pour les autres produits, si nous prenons les événements ischémiques majeurs ou cardiovasculaires majeurs, nous voyons sur les 6 études qui ont été publiées, randomisées, dont l'une en prévention plutôt primaire, c'est-à-dire chez les patients sans haut risque cardiovasculaire, que nous avons quand même une relative homogénéité de la baisse globale du risque cardiovasculaire, entre 0,73 pour SUSTAIN-6 avec le sémaglutide et 0,88 pour le dulaglutide, en prévention primaire, donc beaucoup plus difficile. Globalement, nous sommes toujours à 0,74, 0,79, 0,83, 0,88. Je crois que si nous regardons la glycémie, nous avons une assez bonne homogénéité des réponses. Ce sont des médicaments puissants sur l'hémoglobine A1c, et par rapport à notre crédo, évidemment, nous pensons que c'est un point supplémentaire important.

Les gliflozines, si je voulais caricaturer, ne sont pas des médicaments du diabète. On pensait que c'était des médicaments du diabète. Ce sont des médicaments du cœur et du rein. Ce

n'est déjà pas mal, comme double cible, et cela baisse un peu l'hémoglobine A1c, mais peu, puisque c'est encore plus faible que les gliptines, si je puis dire. Ce sont donc les derniers des antidiabétiques, en efficacité, sur l'hémoglobine 1 Ac. Ce sont de loin les plus faibles, quoique nous pouvons individuellement discuter cela, puisque l'on peut avoir de très bons résultats dépendants probablement du diabète lui-même chez certains diabétiques.

Je crois donc que globalement, ils sont assez homogènes.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais les gliflozines ont quand même les meilleurs résultats sur les critères de mortalité cardiovasculaire.

Jacques Bringer.- Ils ont de meilleurs résultats, sauf sur l'AVC. L'AVC est un point très important. C'est un point très important chez les diabétiques à partir de 60 ou 70 ans. Ils n'emportent donc pas tout. Il y a la personnalisation de la prescription qui compte beaucoup.

Étienne Larger.- Si je peux compléter le commentaire de Jacques, je pense que pour les gliptines, les choses ne sont pas pareilles que pour les agonistes du GLP-1. Il y a clairement un doute sur saxagliptine. Ces médicaments ne sont pas équivalents sur deux points, et en particulier sur la spécificité sur la DPP-4 de l'inhibition, et la saxagliptine est moins spécifique. C'est-à-dire qu'elle a plus d'effet inhibiteur d'autres DPP, en particulier la DPP-9. Si je suis d'accord sur l'analyse que fait Jacques sur l'homogénéité des agonistes du GLP-1, à dosage égal il faudrait rediscuter. Vous savez que le dulaglutide est en train de demander une AMM aux dosages de 3 et 4,5 milligrammes, mais pour ce qui est des inhibiteurs de DPP-4, clairement ce n'est pas la même chose et cela a des bases pharmacologiques sur la sélectivité et la puissance de l'inhibition de la DPP-4, avec des conséquences, je pense.

Pierre Cochat, le Président.- Merci Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Jacques Bringer a fait référence aux complications neurologiques. Je voudrais y revenir en deux questions. Ma première question concerne les neuropathies diabétiques, qui sont quand même une complication fréquente du diabète, et pour lesquelles j'ai toujours eu le sentiment d'une relation directe avec le taux de glycémie, dans un premier temps, et la relation avec la microangiopathie pourrait expliquer le pied diabétique. Ce n'est pas seulement mon sentiment, puisque mes lectures également font une relation.

Ma première question sera la suivante. Avons-nous des données nouvelles concernant les neuropathies diabétiques et la cible glycémique probablement utile dans ce contexte ? Deuxièmement, je suis un peu surpris, au niveau de la prévention des accidents vasculaires, de voir qu'avec les agonistes de GLP-1, on a une dissociation entre les complications cardiaques et les complications de type accident vasculaire cérébral, qui en général sont liées sur le plan épidémiologique. Avons-nous éventuellement une explication physiopathologique sur ce point ?

Jacques Bringer.- Merci de ces questions. Pour la première partie, sur la neuropathie, dans notre pays la neuropathie faisait des dégâts considérables. Si l'on va aujourd'hui au Maghreb, on voit que la neuropathie est un fléau, dans le diabète.

Le niveau de contrôle de l'hémoglobine A1c détermine vraiment le risque de neuropathie. Il est vrai que les seuils ne sont pas totalement affirmés. Personne ne dit que le seuil de neuropathie est à 7 %, 8 % ou 9 %. Ce que l'on sait, c'est que les personnes très déséquilibrées avec des hémoglobines 1 Ac qui sont fréquemment à 8,5 %, 9 %, 10 %, ont des neuropathies invalidantes majeures, avec des cofacteurs et aussi bien sûr des lésions du pied associées à ces neuropathies. Le seuil est donc incertain, mais l'effet clinique de corrélation entre la neuropathie et la glycémie est quelque chose d'important ce qui, je le répète, n'empêche pas d'autres cofacteurs d'intervenir. On peut en citer certains, y compris d'ailleurs des facteurs de prédisposition génétique ou ethnique.

Le point difficile, pour conclure sur la neuropathie, est qu'améliorer l'équilibre glycémique réduit l'incidence des neuropathies et la sévérité des neuropathies, mais si la neuropathie survient de manière sévère, le traitement du diabète est moins efficace, ou peu efficace, sur les lésions créées et la symptomatologie invalidante qui est apparue, d'où l'importance de la prévention.

Le deuxième point concerne l'AVC et l'aspect cardiovasculaire. Bien sûr, c'est une question qui demande d'être certainement travaillée et desombree pour expliquer le « pourquoi ». Je ne sais pas si Étienne Larger a des éléments de publication récents là-dessus. Personnellement, je n'en ai pas.

Étienne Larger.- Non, je n'ai rien à dire de plus.

Pierre Cochat, le Président.- Étienne Larger avait mis un commentaire dans le tchat sur la rétinopathie. Je ne sais pas si vous vouliez revenir dessus.

Étienne Larger.- Non je l'ai dit oralement.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Ensuite, c'est Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je ne suis pas diabétologue. Je suis extrêmement perplexe entre les différentes opinions et j'essaie de faire la part des choses. Comme nous sommes dans un genre de fluctuation de paradigmes majeurs, le risque que nous aurions serait de jeter le bébé avec l'eau du bain.

Hormis le fait de dire que cela fait 30 ou 40 ans qu'on le fait et donc que c'est bien parce qu'on le fait, quels sont les arguments clés et indiscutables qui lient le contrôle de la HbA1c avec les microangiopathies ? J'ai entendu Monsieur Bringer parler d'épidémiologie, tout à l'heure, en parlant du Maghreb.

Jacques Bringer.- Je crois que nous n'allons pas revenir sur le diabète de type 1, parce que cela nous amènerait à remettre en question des études fondamentales, parfaitement

publiées. Je ne vais pas revenir sur tout ce qui a été dit là-dessus. Par contre, dans le diabète de type 2, c'est vrai qu'il n'a pas été regardé, dans l'immense majorité des études randomisées et contrôlées, l'effet sur les complications spécifiques du diabète. Je tiens à le répéter, les complications spécifiques du diabète, ce n'est pas que la microangiopathie. C'est la microangiopathie partout, y compris l'œil, où elle est très visible. C'est le rein, avec cette glomérulopathie très particulière, très spécifique du diabète, à savoir une glomérulopathie protéinurique dont la physiopathologie est parfaitement connue et très dépendante du glucose. C'est la neuropathie dont on vient de parler, d'études extrêmement délicates, et l'analyse qui peut être faite à long terme. Ce sont donc tous ces éléments.

Le point qui ressort est que dans le diabète de type 2, quand on l'a regardé, on a vu un effet sur la progression de la rétinopathie. Je vous rappelle que dans l'étude ACCORD, on a dû arrêter l'étude parce qu'il y avait plus de morts dans le groupe intensif, 6,5 % d'hémoglobine A1c contre 7,7 % dans le groupe standard. C'était une intensification avec différents antidiabétiques oraux. Cependant, quand on a regardé le TUVI, on a parfaitement vu qu'il y avait 58 % de rétinopathies de moins dans le groupe intensif, ou 58 % de plus dans le groupe standard après 8 ans de suivi de ces patients. Cela peut être une preuve insuffisante, mais c'est une étude qui existe.

Les études n'ont pas regardé, mais on oublie par exemple que dans les études telles que LEADER, avec le VICTOZA, à l'arrivée il y a moins de protéinuries, qui est le témoin de la glomérulopathie protéinurique. Maintenant, on dit « maladie rénale », comme si c'était indépendant de la glycémie, que c'était une maladie rénale comme avec les lipides, comme avec l'hypertension. Bien sûr, ces cofacteurs existent, mais il y a un signe de l'atteinte glycémique du glomérule, qui est la protéine. Cette protéine, vous le savez, est un élément qui n'existe pas que dans le diabète. Il y a d'autres atteintes glomérulaires, mais dans le diabète, c'est un élément fondamental spécifique que l'atteinte du glomérule.

Par conséquent, la protéinurie est améliorée par les produits dont on dit qu'ils réduisent le risque cardiovasculaire et rénal, mais on fait un raccourci. On ne peut pas éliminer le fait que ce soit l'effet très important sur la glycémie des GLP-1 qui réduise la protéinurie. On ne peut pas l'éliminer. Avec le bénéfice sur la glomérulopathie protéinurique des agonistes du GLP-1, dans le fond, on a sous les yeux une amélioration de ce que l'on appelle la microangiopathie, injustement appelée d'ailleurs, puisque c'est une complication spécifique rénale glomérulopathie du diabète.

Je le répète, ce qui est vrai, c'est que les études ont privilégié le macrovasculaire depuis des méthodologies fortes.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si je comprends bien, je caricature, mais le prix à payer pour avoir un meilleur contrôle rétinopatique par microangiopathie, c'est une létalité augmentée, puisque vous parlez de l'étude ACCORD.

Jacques Bringer.- Non, pas du tout.

Étienne Larger.- Si je peux intervenir, il y a un point qu'il faut souligner. Dans les études de sécurité cardiovasculaire, où il s'agissait de montrer que ces produits n'étaient pas délétères, la différence de glycémie dans les bras était nulle ou très faible, ne permettant pas une analyse spécifique sur la rétinopathie, puisque si l'on part du principe que ce qui détermine la rétinopathie est la HbA1c, ces analyses de sécurité cardiovasculaire ne peuvent pas donner d'informations sur la rétinopathie.

Revenons sur ACCORD. D'une part, c'est sans GLP-1. Si vous regardez, il y a une toute petite fraction de patients, vers la fin, qui sont sous exénatide. C'est sans gliptines et c'est essentiellement basé sur une utilisation massive de l'insuline. En fin d'étude, on a plus de 70 % de patients qui sont traités par l'insuline, donc non, je ne suis pas d'accord avec cette analyse. ACCORD est une étude qui est faite sans inhibiteur de SGLT2, sans agonistes du GLP-1 et sans gliptines, et avec une utilisation massive de la rosiglitazone, avec 90 % de patients sous rosiglitazone, dont on a suivi les tribulations après. Je ne suis donc pas d'accord avec cette affirmation.

Serge Kouzan, membre de la CT.- D'accord. J'ai une dernière question. Pourrait-on imaginer que ces différentes classes pharmacologiques, qui ont donc des effets sur le rein, sur l'AVC, aient une action pharmacologique propre, du fait de leur molécule, différente de l'action sur la glycémie ?

Étienne Larger.- La réponse est oui pour les gliptines. Là aussi, il ne faut pas oublier que le GLP-1 n'est pas la seule molécule qui est inactivée par la DPP-4. Il y a toute une série de peptides circulants, entre autres des peptides à action cardiovasculaire, pour lesquels les études n'ont pas été faites, souvent par manque de dosage et encore plus souvent par paresse. Dans les natriurétiques, certains voient leur cinétique modifiée par les inhibiteurs de DPP-4. On peut donc imaginer qu'il se passe autre chose.

Par ailleurs, il y a une maladie osmérienne de l'obésité, la hyalinose segmentaire et focale, et si l'on reprend l'effet pondéral des agonistes du GLP-1, on a clairement la possibilité d'une action sur l'évolution de cette hyalinose segmentaire et focale dont on sait, par les données de chirurgie bariatrique, qu'elle est réduite par la perte pondérale. Je pense donc que l'on peut répondre à votre question sur les deux classes médicamenteuses qui sont étudiées aujourd'hui. Oui, il y a la possibilité qu'il y ait d'autres effets que ceux passant par la glycémie pour ces deux classes médicamenteuses.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Notre chef de projet avait une question.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'avais une question pour Monsieur Larger. Vous n'êtes pas en faveur de l'association fixe insuline-analogue du GLP-1, si j'ai bien compris. J'ai l'impression qu'il faut ajouter de l'insuline pour équilibrer le diabète. Y a-t-il quand même un intérêt de cette association fixe pour certains patients, ou pas du tout ?

Étienne Larger.- On rappelle que la posologie conseillée de liraglutide est de 1,2 milligramme par jour. Dans l'association fixe, cette posologie de 1,2 milligramme n'est obtenue qu'avec 36 unités d'insuline, donc l'association fixe est intéressante pour les patients qui ont exactement besoin de 36 unités d'insuline, mais un patient qui aurait besoin de 50 unités d'insuline recevrait une posologie excessive de liraglutide, et un patient qui aurait besoin de moins de 36 unités d'insuline recevrait une posologie insuffisante. Si aujourd'hui on met un impact majeur des agonistes du GLP-1 sur un certain nombre de points, on voit que l'on est rarement à la bonne dose avec l'association fixe, donc je suis effectivement modérément satisfait pour cette association fixe.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Est-ce la même chose pour SULIQUA ?

Étienne Larger.- Évidemment, oui. Nous n'allons pas revenir sur le lixisénatide. Le lixisénatide, c'est de l'exénatide, cela ne marche qu'en prescription à deux fois par jour, et dans le SULIQUA, de toute façon, la pharmacocinétique n'est pas favorable pour la partie lixisénatide de l'association, puisque c'est une seule fois par jour. Là, on combine un deuxième inconvénient, qui est de ne donner le lixisénatide qu'une fois par jour là où il en faudrait deux. L'exénatide et le lixisénatide, c'est la même molécule.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. François a un commentaire ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Non, c'était juste une précision par rapport au niveau de preuve sur le bénéfice des AVC. Il est fortement suggéré en méta-analyse avec une homogénéité pour les analogues du GLP-1 mais il n'y a pas de démonstration au sens hypothéticodéductif, au sens de la doctrine de la CT. C'est-à-dire que cela n'a jamais été un critère de jugement principal. C'était au sein des 3P-MACE. C'était une précision.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Claude, tu avais une question ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, j'avais une autre question sur les analogues de GLP-1 oraux. Quand on entend les différentes parties, le besoin de ce médicament est très diversement apprécié. Pour les patients, si on écoute leurs associations ou leurs fédérations, ils nous disent que ce besoin est immense et qu'ils ne comprennent absolument pas la position de la commission de la transparence qui, en décembre dernier, a attribué un SMR insuffisant à RYBELSUS. Quand on entend les docteurs, les diabétologues, c'est beaucoup plus nuancé. On nous dit que les contraintes d'une prise orale décalée sont finalement plus importantes qu'une injection sous-cutanée hebdomadaire, et qu'en termes d'amélioration du confort de vie, ce n'est pas extraordinaire. Je voulais avoir le point de vue de nos deux experts sur ces médicaments. Pensez-vous aussi que le niveau de preuve scientifique que nous avons avec le sémaglutide oral est suffisant aujourd'hui pour poser un jugement différent de celui que nous avons rendu initialement ?

Étienne Larger.- Je fais juste un tout petit commentaire, ensuite je laisse la parole à Jacques. J'ai déjà donné mon avis, puisque j'étais l'un des experts pour le sémaglutide oral. Au-delà de ce que vous avez pu dire, il y a un point que le pharmacologue pourrait critiquer, à savoir une

variabilité absolument majeure, interindividuelle et intraindividuelle, de l'absorption. Cette absorption est de moins de 1 % et un produit dont moins de 1 % est absorbé, avec un coefficient de variabilité majeur d'un jour à l'autre, si l'on veut de l'homogénéité thérapeutique, est clairement un vrai problème. Je crois qu'il faut mettre cela en avant.

Jacques Bringer.- Oui, le problème du sémaglutide oral est la variabilité interindividuelle. C'est vrai pour tous les produits. Je vous disais tout à l'heure qu'il fallait être capable d'analyser les répondeurs et les non-répondeurs dans un délai de 3 à 6 mois. C'est vrai pour toutes les médications, d'ailleurs, y compris certaines parfaitement ancrées depuis longtemps dans la thérapeutique antidiabétique. Là, c'est encore plus vrai. Cette variabilité pose un problème.

Par contre, des données complémentaires ont été fournies, toujours à travers une méta-analyse qui montrait la réduction de la mortalité toutes causes et de la mortalité cardiovasculaire par rapport au groupe contrôle, avec 0,85 point et 0,88 point selon les groupes contrôle. Voilà. Je n'ai rien de plus à ajouter en dehors de cela.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Je réponds à Jean-Christophe, avec malgré tout des incertitudes. Les recommandations sont en cours. En principe elles devraient être publiées dans l'année, mais je ne peux pas t'en dire plus, à moins que quelqu'un en sache plus du côté du SEM.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Ce sera en fin d'année voire peut-être même en début d'année prochaine.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ils débudent.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Ils débudent, oui.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pour le pédiatre que je suis, et qui ne suis pas de diabètes de type 2, encore que certains adolescents ont des diabètes de type 2, le paysage thérapeutique me paraît suffisamment complexe pour que des spécialistes tels que Jacques Bringer ou Étienne Langer participent à des recommandations claires qui permettent de guider la majorité des médecins généralistes, voire des pédiatres non spécialistes du diabète de type 2, de façon à ce que l'on trouve la voie du milieu et la voie de la vérité.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais je te rassure, dans la méthodologie des recommandations, il y a tout un tas d'experts. Je ne les connais pas, et c'est vrai que nous n'interagissons pas à ce stade, nous interagissons peut-être après mais pas à ce stade, mais je tiens à te rassurer sur le choix des experts. Je leur fais confiance.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tu as raison, Pierre. Néanmoins, lorsque l'on suit attentivement les éléments de la discussion actuelle, on s'aperçoit qu'il y a énormément d'éléments qui participent à cette discussion, et que quelque part la voie du milieu n'est pas facile à déterminer pour quelqu'un qui n'est pas complètement impliqué dans le sujet.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai. Je partage, puisque je suis pédiatre comme toi, mais ce sont aussi un peu les retours que nous avons eus de la SFD. Je trouve qu'Étienne Larger et Jacques Bringer sont quand même parfaitement dans l'axe, pour beaucoup des points abordés, avec ce que nous dit la SFD.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ils nous guident remarquablement. Bravo. Merci encore.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons une dernière question de Mathilde. Ensuite, nous passerons à la synthèse.

Mathilde Grande, pour la HAS.- J'ai une question pour nos experts, pour revenir sur le cas précis de la saxagliptine, puisque nous avons compris que les gliptines formaient un cas général avec un intérêt qui a été discuté. L'étude SAVOR TIMI a montré une majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ce signal n'a pas été identifié dans les autres études cliniques, comme TECOS pour la sitagliptine, ou CARMELINA pour la linagliptine. Du coup, quelle est votre attitude d'expert lorsque vous avez à prescrire une gliptine ? Allez-vous prescrire la saxagliptine, au regard de ce risque, vu que les autres ne l'ont pas retrouvé dans les études ?

Étienne Larger.- Je vais être brutal, la réponse est non. Je ne prescris pas la saxagliptine, et pour les raisons que j'ai soulignées tout à l'heure. Il y a une base pharmacologique sur la spécificité. Est-ce que je prescris de la saxagliptine ? La réponse est non.

Jacques Bringer.- L'étude SAVOR TIMI que vous avez citée montre un surrisque de la saxagliptine pour les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque. Je crois que le HR est à 1,26 ou 1,27. C'est la seule étude. Elle est importante. Elle n'est pas retrouvée dans la méta-analyse avec la saxagliptine, mais vous avez dit tout ce qu'il fallait sur le risque de noyer dans une méta-analyse quelque chose qui était ressorti sur 16 000 patients, quand même, dans une étude randomisée, SAVOR TIMI, ce sont 16 000 patients. Je crois qu'il faut s'en tenir là. Pour le moment, la saxagliptine doit être considérée comme particulière malgré la méta-analyse.

Pierre Cochat, le Président.- C'est aussi notre sentiment, clairement. Merci beaucoup, messieurs. Nous allons passer à la restitution des différentes parties prenantes que nous avons eues avec François. Bien évidemment vous pouvez rester, mais je crois que Monsieur Larger doit partir. C'est comme vous voulez.

Étienne Larger.- Merci pour votre invitation. Il faut que j'y aille. Je signale juste que si la Haute autorité de santé a besoin de notre expertise pour la révision des recommandations, je suis prêt à la donner et à y participer.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons leur dire, il n'y a pas de problème, mais cela n'aura pas forcément des répercussions.

(Etienne Larger et Jacques Bringer quittent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- François, nous te remercions d'avoir fait cette synthèse globale. Nous te donnons la parole.

François Gueyffier, membre de la CT.- Merci de me donner la parole. C'est un exercice difficile. Nous avons écouté les différentes parties prenantes pendant toute une matinée. Il y a d'autres personnes, autour des micros, qui pourront compléter s'ils ont perçu des traits saillants et des choses différentes de ce que je vais vous rapporter.

Nous avons entendu 5 parties prenantes : la Société française de diabétologie et d'endocrinologie, les néphrologues, les cardiologues, les associations de patients et les médecins généralistes.

J'ai retenu surtout que les endocrinologues, comme vous l'avez perçu à travers l'intervention des experts endocrinologues ce matin, avaient une position quand même en évolution entre la position uniquement glucocentrée, vers une position plus large cardio-rénale, mais en insistant énormément, et notamment assez logiquement pour des patients à faible risque cardiovasculaire, sur l'importance de conserver une place importante au contrôle de la glycémie pour les raisons largement débattues de nous avec les complications macrovasculaires.

Ce qui était un peu compliqué, c'était de préciser les raisons pour lesquelles les gliptines ou les analogues du GLP-1 pouvaient être repositionnés. Globalement, l'importance des prescriptions des gliptines pour les endocrinologues, est liée au fait que ce sont des médicaments bien tolérés et qui font le job en termes de contrôle de l'hémoglobine glyquée, qui ne posent donc pas vraiment de problèmes, même s'il y a des petits doutes pour l'une d'entre elles sur l'insuffisance cardiaque et le risque pancréatique, qui là aussi est un effet indésirable potentiel avec un signal qui n'est pas énorme, en termes de niveau de risque et en termes de niveau de preuve.

Pour ce qui est de l'intervention de la médecine générale, j'étais un peu déstabilisé. La communication n'était pas parfaite et la préparation par l'intervenant n'était pas forcément aussi aiguë que ce que nous aurions pu aimer. Globalement, nous avons l'impression qu'il était quand même très en lien avec les avis de la commission de la transparence et assez en attente, par contre, d'une certaine autonomie pour la prescription des nouvelles classes, en particulier les gliflozines. C'est donc, de façon extrêmement résumée, ce que j'ai perçu de la médecine générale qui regrettait vraiment que les gliflozines ne puissent pas être prescrites. Simplement globalement, les avis précédents de la commission de transparence étaient intégrés dans leur façon de fonctionner par rapport aux deux classes que nous devons voir aujourd'hui.

Pour les néphrologues, j'étais un peu surpris parce que la présentation qui en a été faite pour les classes actuelles ne tenait pas du tout compte des avancées avec les gliflozines, ou très peu, et notamment par rapport aux contre-indications dans l'insuffisance rénale. Du coup, il a mis en avant l'intérêt des gliptines dans la fonction rénale, essentiellement grâce ou à cause de leur tolérance. Effectivement, il y avait plus une insistance sur la tolérance et ce qui était

permis par les AMM jusqu'à présent, dans les indications reconnues, que sur les bénéfices associés à la prévention de la dégradation de la fonction rénale.

Ce n'est pas dans le bon ordre, mais il y a eu également la Société française de cardiologie, pour laquelle assez logiquement il y a deux classes qui sortent. Il y a les gliflozines, dont nous ne parlerons pas aujourd'hui, et les analogues du GLP-1. Il y a évidemment un intérêt fort et plus marqué pour les gliflozines pour le gain sur l'insuffisance cardiaque, et donc une insistance pour dire qu'il y a deux catégories de patients, en ce qui concerne les cardiologues. Il y a les patients à risque ou présentant une insuffisance cardiaque, pour lesquels les gliflozines sont vraiment prioritaires, et, sur des arguments un peu indirects, une indication plus logique chez les coronariens pour les analogues du GLP-1.

La dernière intervention, qui à mon avis était la mieux préparée et la plus forte, en termes de message, est celle des associations de patients. C'est vrai qu'elle mélange à point de vue d'un patient et le point de vue d'un médecin, puisqu'elle était faite par la Docteur Thébaud, qui est lui-même diabétique et médecin cardiologue, même s'il est à la retraite. Il a insisté sur certains messages d'attentes de la part d'associations, en particulier en insistant pour dire « attention, le diabète est quand même une maladie qui altère considérablement la qualité de vie », avec une mise en avant des attentes des patients.

S'agissant de la guérison, ils ont bien conscience que c'est une maladie chronique et que la guérison n'est pas forcément au rendez-vous pour beaucoup d'entre eux, mais c'est vrai que l'on peut toujours évoquer les diabètes récents une fois que les patients ont amélioré leur hygiène de vie. Bref, la guérison n'est pas forcément un espoir, mais c'est très lié aux règles d'hygiène de vie et le message était clair que les patients diabétiques sont très vite conscientisés et ont très vite, dans leurs priorités, cette problématique de l'hygiène de vie. Il y a aussi la prise de poids.

Ils ont aussi une assez forte préoccupation vis-à-vis du passage à des médicaments injectables, et notamment l'insuline; même si les analogues du GLP-1, qui ne sont disponibles qu'en forme injectable, représentent un frein. En même temps, c'est vrai que pour certains d'entre eux ils sont donnés de façon beaucoup moins fréquente que l'insuline, et psychologiquement ce n'est pas la même chose. L'attente de formes non injectables des analogues du GLP-1 est quelque chose de fort. C'était un des messages, avec un certain dépit par rapport aux positions de la CT, mais qui a été argumenté par le Professeur Larger également.

Il y a le respect du projet de vie, la tolérance et l'acceptabilité, ce qui explique probablement la facilité avec laquelle sont prescrits des médicaments comme les gliptines. Par ailleurs, la prévention des événements graves directement liés à la maladie ou au traitement, et la prévention des complications et des comorbidités, font partie des priorités majeures pour les patients diabétiques.

Ce qui apparaissait assez clairement, du côté des échanges avec ce représentant des associations de patients diabétiques, c'était le fait qu'il donnait l'impression que les associations de patients étaient assez conscientes du fait qu'il y avait une modification du

paradigme des prescriptions d'antidiabétiques, qui pouvait éventuellement aller vers un ménage au sein des ordonnances, à la fois dans la réduction du nombre, mais peut-être aussi dans la modification des priorités, allant même jusqu'à une remise en question de la metformine, ce qui est vraiment révolutionnaire par rapport à la position des diabétologues, notamment.

Une phrase que je mettrais un peu en exergue, mais c'est peut-être un peu mon interprétation, est le fait que la disponibilité des gliflozines et des analogues du GLP-1, si elle n'était pas large, pourrait être véritablement, en fonction de la démonstration du bénéfice cardiovasculaire, une véritable perte de chance pour les patients diabétiques.

Voilà, de façon très résumée, les messages principaux des heures de discussion et de rencontre. J'ai été aidé par l'enregistrement et la retranscription, en sachant que pour l'association de patients, je ne sais pas pourquoi, l'enregistrement est quasiment ininterprétable. Je ne sais pas si les personnes présentes veulent préciser des choses, notamment François ou Serge.

Pierre Cochat, le Président.- Tu as un commentaire de François, mais tu as bien parlé des généralistes.

François Gueyffier, membre de la CT.- « N'oublie pas les généralistes ». Oui, je crois. Nous avons l'impression que c'était un peu compliqué et laborieux pour lui, mais que globalement il était assez satisfait des avis de la commission de la transparence et qu'il avait quand même une demande, qui était l'élargissement de la prescription des gliflozines à la médecine générale.

Pierre Cochat, le Président.- Ok, merci beaucoup. Monsieur Bringer, nous allons vous demander de vous déconnecter parce que nous allons maintenant avoir une discussion entre nous, sauf si vous avez des commentaires à faire en retour à ce que vient de dire François Gueyffier. Sinon, nous allons vous demander de vous déconnecter.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Avant que Monsieur Bringer ne se déconnecte, j'ai une question. J'avais assisté à la réunion avec le représentant des patients, qui disait que pour lui, les gliptines n'étaient pas le meilleur choix. Monsieur Bringer pourrait-il commenter cet aspect des choses ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai l'impression que Monsieur Bringer n'est plus là.

Pierre Cochat, le Président.- Ah, d'accord, il est parti avec Monsieur Larger.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui Je l'ai cherché sur la liste, je ne l'ai pas trouvé.

Pierre Cochat, le Président.- Désolé, Serge. Nous pouvons continuer les échanges. Je ne sais pas si quelqu'un veut commenter ce que Serge vient de dire, mais je suis d'accord avec toi, c'est ce qu'avait dit l'association de patients. Tout à fait. C'était un peu différent des propos de la SFD.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous avons un peu eu l'impression qu'il n'y avait guère que les diabétologues qui étaient extrêmement favorables aux gliptines. Les spécialistes, associations de patients ou généralistes allaient plus vers les autres molécules, mais c'est quand même assez étonnant.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord avec toi. C'est ce que j'ai perçu aussi.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Pour répondre à Serge, Monsieur Bringer nous a quand même dit en conclusion qu'il estimait que le service médical rendu par les gliptines n'était pas important.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est vrai.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je pense qu'il parlait de l'ASMR plus que du SMR.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Non, il parlait de SMR modéré.

François Gueyffier, membre de la CT.- À mon avis, il a confondu.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je ne suis pas sûr.

François Gueyffier, membre de la CT.- Alors tant mieux.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je suis d'accord avec François. Je pense qu'il a peut-être confondu un peu le SMR et l'ASMR.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je serais surpris qu'un endocrinologue, aujourd'hui, demande ne serait-ce qu'un remboursement partiel des gliptines. Ce n'est vraiment pas dans leur pensée. Ce serait vraiment bien, mais je n'y crois pas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, je reste partagé. Nous ne sommes pas sur le fil du rasoir, mais nous voyons bien que nous sommes entre deux mondes. Je reste partagé sur le débat de l'évidence versus les convictions des spécialistes concernant le lien entre sucre et microangiopathie. Peut-être que finalement les gliptines font un peu baisser le sucre, et j'ai surtout l'impression qu'elles sont beaucoup mieux tolérées que les deux autres classes, sauf les gliflozines qui sont bien tolérées, en tout cas par rapport aux analogues de GLP-1. Néanmoins, je ne suis pas sûr que nous puissions avoir la robustesse de l'evidence based medicine pour jeter aussi les gliptines au panier, actuellement, même si c'est vrai qu'il y a beaucoup d'interrogations.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce qu'a mis en avant la SFD, clairement, en parlant de la facilité d'emploi, de l'efficacité sur HbA1c et du peu d'effets secondaires. En fait, ils ne demandaient pas autre chose. J'ai retenu cet aspect pragmatique de la présentation de la SFD. C'est vrai que malgré tout, il n'y a pas un niveau de démonstration phénoménal, mais nous ne pouvons pas nier ses facilités d'utilisation, qui sont quand même dans l'intérêt du patient, a priori.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Le problème de l'insuffisance cardiaque, que nous avons évoqué à plusieurs reprises. On n'a parlé que de l'étude SAVOR, avec la saxagliptine, avec un hazard ratio à 1,27 chez les patients sans insuffisance cardiaque à l'admission. Monsieur Bringer s'est un peu trompé parce qu'il parlait de patients en insuffisance cardiaque à l'admission. En fait, c'était 1,27 chez les patients sans insuffisance cardiaque.

Par ailleurs, il y a une autre étude, EXAMINE, avec l'alogliptine, qui a montré un signal assez fort quand même puisque le hazard ratio était à 1,19. Ce n'était pas significatif, puisqu'on avait des limites de 0,90 à 1,58, mais il y avait quand même un hazard ratio à 1,19. Il y a quand même un signal qui n'est pas favorable aux gliptines sur cet indice particulier.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- À ces 2 gliptines, pas aux autres.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui.

François Gueyffier, membre de la CT.- Il y en a une troisième qui a effectivement un résultat complètement neutre sur ce critère. Il n'y a pas d'hétérogénéité très franche entre les trois études.

Je voulais revenir sur la problématique. Il y a d'autres commentaires, donc je vais être bref, mais je crois que la grosse question que nous avons devant nous est le choix de dérembourser ou pas les gliptines. C'est un choix lourd. En même temps, elles occupent aujourd'hui la place de façon vraiment prépondérante, avec la problématique des sulfamides, mais je pense que de moins en moins de gens proposent des sulfamides en deuxième intention et de plus en plus des gliptines, et aujourd'hui les gliptines occupent vraiment bien le terrain. Or, occuper le terrain, c'est aussi empêcher les autres, et notamment les analogues du GLP-1.

Les GLP-1 sont moins faciles à prescrire parce qu'injectables et parce que donnant assez fréquemment des troubles digestifs, ce qui explique peut-être la perte de poids, et avec les gliflozines il y a cette espèce de crainte avec des complications, les amputations et l'acidocétose, donc il y a un défaut d'expérience de la part des prescripteurs. Du coup, il y a un défaut de confiance dans ce médicament.

De la part de la communauté des endocrinologues, je pense qu'il y a vraiment une angoisse, et nous l'avons entendue. Bringer est extrêmement angoissé de voir revenir les amputations, les rétinopathies aveugles dans les services. Je pense que c'est quand même une angoisse un peu exagérée. Avant qu'on laisse des gens systématiquement dans la nature avec des hémoglobines à 9 % ou 10 %, c'est un scénario qui me paraît extrêmement peu plausible. Je ne serais pas aussi alarmiste sur les conséquences, même d'un déremboursement partiel, voire total, des gliptines. Ensuite, c'est de la foi.

Pierre Cochat, le Président.- Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- J'entends bien ce que tu dis, François. Entre ce que tu dis et ce que disent les diabétologues, nous avons entendu un débat qui est fondamental sur la

stratégie du diabète à l'heure actuelle, et donc les recommandations qu'il y a à faire sur la prise en charge du diabète.

Je crois que nous ne sommes pas là pour faire les recommandations, parce que nous n'avons pas tous les éléments pour pouvoir les faire. Tu as à l'évidence des arguments pour rapporter un certain nombre de points. Les autres aussi ont des arguments, qui sont des arguments que personnellement j'entends bien, même s'ils reposent probablement sur des données scientifiques que je ne sais pas interpréter et que nous n'avons pas entre les mains pour les interpréter.

Ce que nous avons à faire aujourd'hui, c'est refaire notre travail, c'est-à-dire d'identifier, en fonction de nos données et du critère que nous avons, les agonistes du GLP-1. Les gliptines, en considérant à l'évidence que les gliptines apportent un bénéfice réel sur la HbA1c, mais avec clairement une situation de deuxième niveau par rapport aux autres. J'entends bien ce que tu disais tout à l'heure. À un moment, j'ai entendu que Bringer considérait que le SMR était modéré pour ces médicaments. Cela ne me gênerait pas de les mettre à ce niveau, mais de là à dire que nous allons changer complètement la stratégie thérapeutique du diabète, cela me paraît compliqué.

Pierre Cochat, le Président.- Je crois que notre chef de projet a travaillé sur les consommations. Pourrais-tu nous en reparler en intermède ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, dans les rapports il y a des données sur les prescriptions. Concernant les données de remboursement en France, en 2019, 1 430 794 patients sont traités par une gliptine. La gliptine la plus prescrite est la sitagliptine, avec un peu plus de 1,1 million de patients. C'est l'association fixe JANUMET qui est la plus prescrite, avec 417 000 patients. Après, il y a la sitagliptine seule, et il y a son comarketing, VELMETIA-XELEVIA suit après. Ensuite, nous avons EUCREAS, GALVUS, donc vildagliptine, mais ce sont moins de patients. Le gros du marché, c'est la sitagliptine.

Pour les analogues, ce ne sont pas les mêmes ordres de grandeur.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a 430 000 patients, dont c'est quand même beaucoup moins que les gliptines.

Pierre Cochat, le Président.- Avons-nous une idée sur la metformine, pour faire un dénominateur ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, c'est vrai que nous n'avons pas recherché les données pour tout, en sachant que la metformine est souvent associée à une gliptine. Énormément de patients ont de la metformine, je pense.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà. On peut se dire qu'ils ont presque tous de la metformine. Cela aurait fait un dénominateur par rapport à l'utilisation des deux autres. Notre chef de projet avait un autre commentaire.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'était par rapport à Monsieur Bringer. Il parlait d'un SMR pas important aux gliptines, en précisant « sauf pour certains patients très âgés ou insuffisants rénaux ». Il a quand même modulé le SMR.

Pierre Cochat, le Président.- Valérie ?

Valérie Garnier, membre de la CT.- Dans mon analyse, telle que je l'ai perçue des auditions que nous avons pu entendre, je n'ai pas vraiment ressenti de contradictions entre les différents intervenants. Peu ou prou, c'était le même discours. En fait, tout dépendait de où l'on se plaçait, puisque forcément, les cardiologues ou les néphrologues s'adressent déjà à des patients qui ont une comorbidité, et la SFD avait plutôt une vision transversale et n'a pas nié l'idée, en cas de comorbidité, et selon l'aspect de la comorbidité, cardiovasculaire ou rénale, de basculer vers les gliflozines et/ou vers les GLP-1, mais de maintenir quand même en première ligne, chez le patient sans comorbidité, la metformine plus ou moins une gliptine, justement par la facilité d'utilisation.

Je reviens un peu à la question que j'avais posée à un moment donné sur l'adhésion du patient au traitement. Il me semble qu'effectivement, un patient qui serait au stade metformine plus gliptine, avec des effets secondaires modérés, aurait une adhésion plus importante qu'un patient que l'on voudrait faire passer tout de suite aux analogues de GLP-1, avec les effets secondaires et les conséquences sur une mauvaise adhésion. Il y a également le cas du patient âgé, qui est un peu à part, mais je n'ai pas ressenti de différence.

Pour compléter encore, ils étaient tous d'accord pour dire qu'au niveau des gliptines, il y en a plutôt un qui ressortait en moins, à savoir saxagliptine, avec le warning sur l'insuffisance cardiaque. S'agissant des analogues du GLP-1, j'ai ressenti qu'il y en avait plutôt un qui ressortait en moins, à savoir l'exénatide pour le problème sur le warning rénal, et deux qui sortaient plutôt en plus, à savoir le liraglutide et le dulaglutide. C'était pour les positionner chacun à l'intérieur de leur classe, mais je pense que chacun a sa place actuellement. Je serais choquée que l'on puisse dérembourser les gliptines, vu le nombre de prescriptions actuelles de ces médicaments que l'on peut noter.

La SFD a également parlé des sulfamides. Je ne sais plus si c'est le Professeur Bringer ou Larger qui a dit que les sulfamides avaient encore une place. Il est vrai qu'ils mettaient plutôt les sulfamides en niche, mais ce n'est pas le sujet aujourd'hui.

Voilà mon sentiment sur ce que nous avons entendu ce jour-là.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est un excellent commentaire, Valérie.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai noté que l'un des experts, concernant les gliptines, avait introduit la notion de répondeur. Je voulais savoir si nous avons des critères précis de réponse, s'il y avait des recommandations pour un arrêt des traitements en cas de non-réponse, et si tel était le cas, après quel délai.

Commission de Transparence

Réévaluation des gliptines et analogues du GLP-1 : JENTADUETO /
TRAJENTA / VICTOZA / JANUVIA / JANUMET / BYDUREON / GALVUS-
EUCREAS / SULIQUA / OZEMPIC / XULTOPHY / LYXUMIA / TRULICITY /
ONGLYZA / KOMBOGLYZE / RYBELSUS / BYETTA / XELEVIA / VIPIDIA-
VIPDOMET

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas répondre. Peut-être que notre chef de projet le sait.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Souvent, dans les études il y a le critère du taux de répondeurs, et c'est en fonction du taux de HbA1c inférieur à 7 %. Dans les études, le répondeur est défini ainsi. Après, dans la vraie vie, je ne sais pas.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ma question portait plutôt sur le fait de savoir si une telle recommandation d'arrêter un traitement qui ne marche pas ou qui n'atteint pas ses objectifs existait, ou s'il y avait finalement un risque d'empilement des antidiabétiques sans arrêt d'un antidiabétique qui n'a pas fait la preuve de son intérêt chez un patient donné.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je pense qu'en bithérapie, on peut changer le traitement associé et voir si cela marche pour éviter de passer à la trithérapie trop vite.

Pierre Cochat, le Président.- Avons-nous une idée des patients sous bithérapie, trithérapie ou monothérapie ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je n'ai pas les données sur cela, non.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Il y avait une intervention de Jean-Pierre.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Personnellement, j'ai un peu de mal à ne pas faire le lien avec la place respective des différents médicaments dans la stratégie, donc pour moi cela a obligatoirement un lien avec les recommandations. Je m'explique. J'ai retenu la phrase « faire baisser la HbA1c par tous les moyens », donc une partie de la prescription va se retrouver une prévention primaire, avec des médicaments considérés comme faciles d'emploi et qui vont éventuellement atteindre leur efficacité dans la baisse de l'hémoglobine glyquée. Cela peut être les gliptines, puis la metformine, ou le couplage des deux.

Cela me pose un problème. Je voulais rappeler ici que la gestion du diabète de type 2 est un désastre de santé publique au niveau international, aujourd'hui. En réalité, on parle d'escalade thérapeutique médicamenteuse d'emblée. Je rebondis sur ce qu'a dit Jean-François Thébaud sur les comportements des patients. Ce qui prend de plus en plus de place en prévention primaire, ce sont les habitudes hygiéno-diététiques. Je préfère parler de changements de comportements alimentaires.

Or, ça a le début d'une littérature internationale et opérationnelle, assez observationnelle, qui montre que l'on aurait intérêt à ne pas passer trop vite sur les changements de comportements alimentaires, pour avoir un meilleur effet y compris sur la baisse de l'hémoglobine glyquée, avec des effets positifs plus importants encore sur le poids, sur le mauvais cholestérol et sur l'hypertension.

Autrement dit, je pense que l'on ne peut pas dissocier les recommandations et le message que la Haute autorité de santé va envoyer, dans la mesure où une partie de ces prescriptions

seront faites en prévention primaire au motif que l'on resterait sur la démonstration des effets microvasculaires, avec le débat que nous avons eu.

Je pense donc qu'il faut quand même revenir à un peu de courage sur le changement paradigmatique, et donc revoir dans la stratégie la place des différentes molécules, ce qui fait obligatoire un lien avec les recommandations.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûr. Malheureusement, ce lien que nous espérons tous, j'espère qu'il y sera structurellement, mais actuellement il n'y est pas.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- J'ai oublié de dire que resituer le lien des gliptines et des autres antidiabétiques en prévention primaire aura un impact sur la population cible des bons antidiabétiques qui ont un effet macro démontré.

Pierre Cochat, le Président.- Ok.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Tu as raison.

Pierre Cochat, le Président.- Justement, c'est à toi, Françoise.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je pense que Valérie a fait une très bonne synthèse de ce qu'ont dit les associations de patients et les parties prenantes qui ont été vues. Finalement, quand on vous écoute, il y a deux sortes de malades. Il y a la prévention primaire pour les diabétiques lambda, et il y a des diabétiques plus compliqués, qui sont pris en charge par les cardiologues, par les néphrologues, etc., et pour lesquels les traitements ne sont plus les mêmes. Nous ne pouvons pas faire nos recommandations à leur place. Je ne suis pas diabétologue, mais cela paraît à peu près se dessiner comme cela.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Que penses-tu de ce que vient de dire Françoise à l'instant, François ?

François Gueyffier, membre de la CT.- François Lacoïn ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Non, François Gueyffier.

François Lacoïn, membre de la CT.- Je veux bien dire un mot là-dessus, éventuellement.

Pierre Cochat, le Président.- Allez-y tous les deux.

François Gueyffier, membre de la CT.- Vas-y, François.

François Lacoïn, membre de la CT.- Je ne suis pas franchement d'accord avec ces deux catégories de patients. Je ne sais pas où l'on met la barre. Nous avons évoqué l'autre fois dans la réunion avec les parties prenantes la prévention cardiovasculaire. À partir de quand peut-on dire qu'un patient diabétique est à risque cardiovasculaire modéré, élevé, très important ? Pour l'instant, on a tendance à dire que ce sont les pathologies cardiovasculaires avérées. Personnellement, je ne suis pas sûr que ce soit suffisant et je serais plus orienté sur la

prévention cardiovasculaire. À partir du moment où l'on est diabétique, très rapidement on est à risque cardiovasculaire et donc les molécules qui ont fait leurs preuves sur ces risques paraissent légitimes. Je ne suis pas sûr qu'il y ait deux catégories de patients.

Il y a juste une chose, parce que nous en avons parlé plusieurs fois, sur les GLP-1. Je reste toujours dubitatif sur le problème de l'injectable. Certes, c'est un peu plus compliqué, mais l'expérience que j'en ai sur le terrain avec les patients et avec l'insuline, c'est que quand on discute un peu avec les patients, on s'aperçoit assez rapidement que les formes injectables sont bien acceptées. La forme injectable n'est pas vraiment une barrière.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. François Gueyffier ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Pour l'opposition entre prévention primaire et prévention secondaire, nous avons quand même des arguments pour penser que les nouvelles classes efficaces, les GLP-1 et surtout les gliflozines, ont une efficacité en prévention primaire, c'est-à-dire chez des gens qui n'ont pas d'atteinte cardiovasculaire avérée, même si ce ne sont pas des points de focalisation sur des études extrêmement fortes. Ce sont plus des analyses en sous-groupe, mais il y en a une, je ne sais plus laquelle, sur des gliflozines, qui avait recruté une majorité de patients en prévention primaire. L'analyse comparée entre prévention primaire et prévention secondaire ne montrait pas de modification des rapports de taux.

Il y a 1,4 million de patients sous gliptines. C'est quand même énorme. C'est une petite moitié des diabétiques, puisqu'il y aurait plus de 3 millions de patients diabétiques, avec un niveau de bénéfice préventif dont on sait aujourd'hui qu'il est neutre, donc nul. Une des grosses questions est de savoir s'il faut accompagner la révolution qui est en marche, et qui à mon avis va arriver un jour. Je ne sais pas ce qu'il se passe ailleurs, où l'on a autorisé les gliflozines il y a longtemps. Est-ce que cela finit par prendre le marché ? En tout cas, en vie réelle, les gliflozines, sur des informations à niveau de preuve faible, semblent être associées au même bénéfice que dans les essais cliniques.

Aujourd'hui, nous avons une classe de médicaments dont nous savons qu'elle ne réduit pas le risque cardiovasculaire par rapport à un placebo en plus des autres, en plus des vieux, alors qu'il y a d'autres autres classes pour lesquelles on sait que l'on réduit le risque d'accident cardiovasculaire.

Je voulais juste insister sur un tout petit détail. Il a insisté sur la prévention de l'AVC, ce qui était une bonne surprise, que l'on n'explique pas avec les analogues du GLP-1, mais la prévention de l'insuffisance cardiaque, surtout avec les gliflozines, est un élément majeur. C'est la première fois que l'on a un antidiabétique qui montre une prévention de l'insuffisance cardiaque. C'est quand même fort. On s'attendait à la réduction du risque d'infarctus, et le diabète fait partie des facteurs de risque d'infarctus, mais l'insuffisance cardiaque était une très grosse surprise. Du coup, si on ne met pas de gliflozines à des gens pour leur mettre une gliptine parce que c'est plus facile à prescrire, cela veut dire qu'on leur refuse le bénéfice préventif de l'insuffisance cardiaque, qui est quand même démontré. Il n'y a pas que le traitement de l'insuffisance cardiaque qui intéresse les cardiologues. Il y a la prévention de

l'insuffisance cardiaque, qui intéresse les généralistes, les diabétologues, et qui nous intéresse tous si nous devenons diabétiques. Ce n'est pas une maladie drôle.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous ne parlons pas des gliflozines, là.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, mais les GLP-1 n'ont pas de démonstration de réduction du risque d'insuffisance cardiaque.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Les recommandations, ce n'est pas notre sujet.

François Gueyffier, membre de la CT.- Non, mais c'est indirect. Si tu mets un SMR important aux gliptines, c'est un signal fort. C'est sûr que nous allons les distinguer avec un SMR. Je ne vois pas comment nous pourrions faire autrement, mais la grosse question que nous avons à résoudre est de savoir si nous mettons un SMR suffisant, et important. Je trouve que c'est vraiment une décision lourde, comme tout le monde l'a dit.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Mettre un SMR insuffisant à un traitement qui est donné à 900 000 personnes, je trouve cela dangereux.

François Gueyffier, membre de la CT.- Ce sont 1,4 million de personnes.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je trouve cela dangereux.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce n'est pas tout ou rien. Cela peut être modéré.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je suis d'accord, mais il ne faut pas le jeter.

Pierre Cochat, le Président.- C'est clair. Je pense qu'il ne faut en jeter aucun. Je vous donne mon avis. Je trouve que les cibles sont quand même extrêmement différentes et que les moyens d'y accéder le sont aussi. François pose quand même la bonne question. Nous avons d'un côté un risque cardiovasculaire, dont on a pu faire la preuve d'un bénéfice avec les gliflozines, et nous n'avons pas cet équivalent avec les autres, y compris en termes de bénéfice sur la microangiopathie. Il y a quand même pas mal de spéculations dans la relation entre la HbA1c et l'évolution de la microangiopathie. Ce n'est pas parce que dans un groupe de diabétiques on va ralentir la microangiopathie que l'on va se passer de prévenir le risque cardiovasculaire.

On a presque l'impression que la discussion nous amène, en termes de stratégie thérapeutique, ce qui n'est pas le rôle de la CT, à dire qu'ou bien on donne la priorité à la microangiopathie, auquel cas on positionnerait bien les gliptines, ou bien on donne la priorité au MACE, auquel cas on prioriserait plutôt les gliflozines et les agonistes de GLP-1. C'est un peu aberrant.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense qu'effectivement, il faut faire une nette différence entre les deux, et donc privilégier les médicaments qui sont en prévention cardiovasculaire, mais je pense comme toi qu'il n'est pas possible d'en supprimer. Je crois que concernant la

microangiopathie et la glycémie, il y a d'autres types de facteurs. Jean-Pierre Thierry en a beaucoup parlé. Je pense que c'est un petit moyen, donc il faut que nous le considérons comme un petit moyen, à moins qu'à un moment donné on nous dise que la glycémie ne sert plus à rien, mais ce n'est pas nous qui pouvons le dire aujourd'hui.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- En plus, ils ne sont pas prêts à lire cela.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis entièrement d'accord avec toi. Pour autant, de manière pragmatique, François a raison. Nous sommes coincés entre le pragmatisme et une utilisation, avec aussi une conviction qui est la conviction de tellement de gens que c'est important.

Michel Clanet, le Vice-Président.- En plus, je pense que la décision aura certainement un poids sur les recommandations quand même.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis bien d'accord.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est pour cela qu'il me semble qu'il faudrait qu'il y ait des membres de la CT.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais Sophie a fait un petit mail à Pierre Gabach, qui pilote cela, pour lui soumettre le problème. Tu voulais intervenir ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais intervenir sur le fait que je ne sais pas si un analogue peut remplacer une gliptine. En fait, un analogue a plus d'action sur la HbA1c, va la faire baisser davantage qu'une gliptine, et il n'est peut-être pas toujours nécessaire d'avoir une baisse de 1 point de HbA1c. Peut-être que 0,6 ou 0,7 suffit. Je ne sais pas.

Pierre Cochat, le Président.- Nous ne savons pas.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne sais pas si elles peuvent les remplacer.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je suis quand même frappé que l'on en reste avec des raisonnements sur l'hémoglobine glyquée. Je prends acte.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ils nous ont dit « personnalisé avec une cible ».

François Gueyffier, membre de la CT.- Ils l'ont toujours dit, et on voit les résultats.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous avez une manière de prendre cela en compte. C'est-à-dire que vous pouvez en effet niveler le SMR de cette classe par rapport aux autres, parce que le niveau de preuve est inférieur. Après, dans la place dans la stratégie thérapeutique, vous pouvez clairement expliquer qu'il faut privilégier les classes avec un haut de niveau de preuve pour prendre en compte ce gap sans nécessairement aller sur une exclusion du remboursement, puisque vous avez quand même des données solides aussi pour montrer que cela marche bien sur la HbA1c.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je le vois comme cela, Mathilde.

Commission de Transparence

Réévaluation des gliptines et analogues du GLP-1 : JENTADUETO /
TRAJENTA / VICTOZA / JANUVIA / JANUMET / BYDUREON / GALVUS-
EUCREAS / SULIQUA / OZEMPIC / XULTOPHY / LYXUMIA / TRULICITY /
ONGLYZA / KOMBOGLYZE / RYBELSUS / BYETTA / XELEVIA / VIPIDIA-
VIPDOMET

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En pratique, comment voulez-vous faire ? Il faut projeter le tableau et voir ce que nous modifions.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, attends. Claire a fait un travail absolument considérable en amont. Je vais donc lui passer la parole pour qu'elle vous propose un raisonnement de vote puis des modalités de vote.

Claire Brotons, pour la HAS.- Merci beaucoup. C'est un travail complètement collectif, je le précise. Je vais partager mon écran.

En préambule, nous voulions vous rappeler l'évaluation des gliflozines en 2020, et donc ce qui a été fait pour TRULICITY en 2021. C'est la même chose qui a été appliquée, avec cette règle qui dit que si une spécialité démontre sur le critère cardiovasculaire 3P-MACE versus placebo une supériorité, nous avons un SMR important, une ASMR IV et un ISP. Si une non-infériorité est démontrée, le SMR peut être modulable en fonction du niveau de preuve, et nous restons sur une ASMR V et pas d'ISP. C'est ce qui en découlerait.

Si nous passons aux gliptines, les éléments de discussion sur les gliptines, d'après les discussions en Bureau et les discussions qui ont eu lieu ici, c'est que nous avons une supériorité versus placebo ou une non-infériorité versus comparateur actif sur le critère intermédiaire d'hémoglobine glyquée. Pour les gliptines, nous avons uniquement une non-infériorité versus placebo sur le critère 3P-MACE, ce qui fait que cela rassure sur la tolérance, mais cela ne démontre pas de bénéfice cardiovasculaire. Nous avons un profil de tolérance connu, nous n'avons pas de nouveau signal de tolérance. Néanmoins, nous avons ce surrisque, qui a été suggéré avec la saxagliptine d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les propositions générales qui découlent de tout cela seraient, pour les gliptines seules et associées à la metformine, puisque nous voyons aussi les associations fixes aujourd'hui :

- une absence d'ISP, sur le principe de la non-infériorité cardiovasculaire ;
- un maintien des SMR insuffisants actuels.

Je reviendrai ensuite dessus dans le détail, mais ce qui a été montré par notre chef de projet, c'était qu'en monothérapie et en bithérapie avec insuline, nous n'avons que des SMR insuffisants faute de données.

En monothérapie, il y a une petite exception pour la sitagliptine parce qu'elle a un dosage et des données chez les patients avec insuffisance rénale. Elle conserverait donc son SMR faible.

Nous avons aussi un SMR insuffisant en trithérapie avec metformine + sulfamide, pour l'alogliptine, parce qu'il n'y avait pas de données. C'est un petit cas à part. Il n'y a pas de données anciennes ni de nouvelles données, ce qui implique un maintien du SMR insuffisant actuel.

Nous pouvons aussi proposer une dégradation des SMR d'important à modéré ou faible au vu de vos discussions. Il y a quelques situations où le SMR est déjà modéré ou faible. Ce sont quelques situations dans le tableau, donc cela n'impacterait pas ces situations. Sur le principe, ce serait là où l'on a une infériorité sur le critère cardiovasculaire, plus peut-être l'effet modeste qui a été relevé par les experts sur l'hémoglobine glyquée.

Évidemment, d'après tout ce qui est proposé, il y aurait un maintien des ASMR actuelles. Il y a JANUVIA, qui a une ASMR IV historique. C'était la première gliptine à avoir été évaluée. Elle serait dégradée et elle passerait à une ASMR V, en sachant que la revendication des laboratoires est le maintien.

Nous vous proposons, au lieu d'avoir 120 votes pour chaque molécule et chaque ligne thérapeutique, de faire des groupements. Je peux déjà vous expliquer le principe du regroupement pour les gliptines. J'entrerai dans les détails au moment des votes.

Pour les gliptines, le premier vote serait de savoir si vous êtes d'accord pour maintenir les SMR insuffisants, comme je vous l'ai expliqué, en monothérapie et en thérapie avec insuline, et exceptionnellement pour l'alogliptine en trithérapie avec metformine et sulfamide, faute d'anciennes et de nouvelles données. Là, ce serait un vote où la réponse serait oui ou non.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Selon ce qu'ont dit les deux experts, faut-il conserver la saxagliptine en fonction du surrisque qui est représenté, ou pas ?

Claire Brotons, pour la HAS.- C'est une discussion qui peut avoir lieu là, mais que vous pourrez traiter dans l'étape suivante quant à savoir si nous faisons un vote commun à toutes ces gliptines ou si nous isolons la saxagliptine.

Serge Kouzan, membre de la CT. Sur la diapositive précédente, avec les couleurs jaunes, il y en a une où ce n'est pas insuffisant, mais faible. Je suppose qu'elle n'est pas incluse dans ce groupement. C'est la sitagliptine.

Claire Brotons, pour la HAS.- Tout à fait, c'est la sitagliptine chez l'insuffisant rénal, et c'est un dosage particulier. Il n'y a pas de données. C'est vraiment l'exceptionnel.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Cela ne ferait donc pas partie de ce vote. Nous sommes d'accord.

Claire Brotons, pour la HAS.- Tout à fait, il est exclu de ce vote. Finalement, pour les gliptines c'est un vote en trois temps ou en quatre temps si vous décidez d'isoler la saxagliptine à cause de ce phénomène de tolérance.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est un peu ce qu'ils ont dit.

Claire Brotons, pour la HAS.- La question est donc de savoir si vous allez sur un SMR insuffisant ou dégradé, par rapport à ce que vous votez pour l'ensemble des gliptines. Ce qui découle de

vos discussions et du Bureau, c'était le même niveau de SMR pour toutes les gliptines sauf la saxagliptine, avec une ASMR V comme expliqué.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pourrions déjà voter là-dessus.

Claire Brotons, pour la HAS.- Voulez-vous déjà commencer le vote sur les gliptines, ou est-ce que je poursuis ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, c'est déjà plus simple.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je pense qu'il faut séparer les deux. Nous voterions donc sur l'ISP pour les gliptines sauf saxagliptine, et SMR suffisant ou insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il y aurait peut-être déjà un intérêt à savoir si vous voulez maintenir ou non les SMR insuffisants dans les trois situations, à savoir :

- la monothérapie, où il n'y a pas de données, à l'exception de la sitagliptine chez l'insuffisant rénal ;
- la bithérapie avec insuline ;
- la trithérapie alogliptine-insuline-sulfamide.

Comme cela, ensuite vous pourrez entrer dans le détail de ce qui est aujourd'hui au remboursement et décider si vous voulez bouger vos conclusions et isoler la saxagliptine.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ne pourrions-nous pas commencer par la saxagliptine ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est juste que si vous êtes sur un alignement, il faudra la remettre ensuite dans le vote, mais pourquoi pas ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous commençons par les insuffisants, c'est plus simple.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Claire va vous rappeler les données sur la saxagliptine pour savoir si vous voulez l'isoler ou pas.

Claire Brotons, pour la HAS.- Sur la saxagliptine, nous avons un SMR important et une ASMR V pour toutes les lignes pour lesquelles le SMR était suffisant, donc tout est concerné. Il y avait un SMR faible en trithérapie avec insuline-metformine qui venait de la qualité de l'étude et des données. Il y a aussi une association fixe qui comprend la saxagliptine, JENTADUETO.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Là, il y a un surrisque. Les experts ont dit qu'ils ne le prescrivaient pas. Je pense que nous pouvons le mettre dans le paquet des insuffisants.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. C'est peut-être bien que nous votions d'abord la saxagliptine isolément, entre suffisant et insuffisant. Non ? Nous faisons comme cela. Nous allons voter la saxagliptine seule d'abord, suffisant ou insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans toutes ses indications ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, dans toutes ses indications.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Tous les membres peuvent voter, sauf Messieurs Favon et Bonnet compte tenu du nombre de présents et de leur statut.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est un SMR insuffisant à l'unanimité dans toutes les indications, au regard des données d'efficacité et en particulier du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. C'est comme cela qu'il sera argumenté.

Pierre Cochat, le Président.- Ensuite, nous pouvons peut-être voter suffisant ou insuffisant dans ces trois indications, donc en monothérapie, sauf pour JANUVIA et XELEVIA, en bithérapie avec insuline, et en trithérapie avec metformine et sulfamide pour alogliptine.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Maintenant, nous passons aux autres indications.

Claire Brotons, pour la HAS.- Là le vote commun ne concernera donc pas la saxagliptine. Nous avons l'alogliptine, la sitagliptine et la vildagliptine.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans les indications qui sont celles qui ne viennent pas d'être votées. Je ne les reprends pas toutes, parce qu'il y a les subtilités, mais grosso modo c'est majoritairement la bithérapie et la trithérapie.

Pierre Cochat, le Président.- Dans ce contexte, il faudra pour chacun vous prononcer sur l'ISP, le SMR et l'ASMR. Nous proposons donc une absence d'ISP, un SMR suffisant pour toutes les molécules et une ASMR V.

François Gueyffier, membre de la CT.- Mettons-nous sur le même plan les gliptines, qui ont une étude de morbidité démontrant la non-infériorité, et les autres ? Si on enlève la saxagliptine, il en reste deux.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai que nous pouvons nuancer. Dans ce cas, cela oblige à les segmenter.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Peut-être que le premier vote à faire consisterait à savoir si vous voulez pooler toutes les gliptines ou pas, en sachant que comme l'a rappelé François, la différence est qu'elles ont toutes une non-infériorité versus placebo, sauf pour la vildagliptine, pour laquelle c'est une méta-analyse et non pas une étude formelle de non-infériorité versus placebo. Par ailleurs, il n'y a que la linagliptine qui a une étude de non-infériorité versus comparateur actif. Si je résume les différences, ce sont celles-ci, François.

François Gueyffier, membre de la CT.- Tout à fait.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ce que tu évoquais, c'était le poids de la méta-analyse versus les études spécifiques. Pour l'alogliptine c'était EXAMINE, pour linagliptine c'était CARMELINA, et pour la sitagliptine c'était TECOS. Nous avons écarté saxagliptine. C'est donc le poids méthodologique.

François Gueyffier, membre de la CT.- Exactement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans la méta-analyse de la vildagliptine, il n'y a pas de démonstration de non-infériorité.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il y a la non-infériorité, si, mais pas la supériorité. J'avoue que j'ai un doute.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y a pas de non-infériorité. L'intervalle de confiance comprend 1.

Claire Brotons, pour la HAS.- La fréquence de survenue des événements était comparable avec les autres comparateurs de l'étude.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- La non-démonstration d'une différence, cela ne veut pas dire que c'est la même chose.

François Gueyffier, membre de la CT.- Il n'y a pas d'étude spécifique qui teste la non-infériorité de façon formelle comme pour les autres.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y en a aucune.

François Gueyffier, membre de la CT.- Logiquement, pour moi il faudrait vraiment la mettre à part.

Barre Cochat, le Président.- Je suis d'accord, je pense qu'il faut les séparer.

Claire Brotons, pour la HAS.- Je fais juste une précision, après cela pèsera ou pas. L'ANSM l'a validée comme une étude de sécurité, pour la vildagliptine, avec une absence de surrisque démontrée.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sommes-nous obligés de les suivre ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, vous n'êtes pas du tout obligés. Peut-être que tu peux mettre au vote le vote commun des trois gliptines qui restent, Pierre, c'est-à-dire l'alogliptine, la linagliptine et la sitagliptine. Nous voterions ces trois ensemble dans les indications en creux de celles que vous avez déjà écartées du remboursement, et après vous pourriez voter sur la vildagliptine.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. C'est la sitagliptine, que nous mettrions à part.

François Gueyffier, membre de la CT.- Non, c'est la vildagliptine.

Pierre Cochat, le Président.- Pardon.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Là, cela consisterait à pooler l'alogliptine, la linagliptine et la sitagliptine.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà. Nous allons voter ISP, SMR et A-SMR pour ces trois-là et nous ferons la vildagliptine après.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous précisons que ce sont les associations fixes et aussi la molécule seule.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Nous votons sur le SMR suffisant, mais y a-t-il un niveau de SMR aussi ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, nous proposons un niveau V.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Non, le SMR, est-il important, modéré, faible ?

Pierre Cochat, le Président.- Nous voterons après. Je pense qu'il faut voter entre suffisant et insuffisant d'abord. Mathilde me dit de vous demander si vous êtes d'abord d'accord pour les grouper. Nous faisons un tour de table pour cela ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- C'est donc pour les grouper comme nous venons de le dire, c'est-à-dire 3 → 1. Nous votons d'abord là-dessus.

Serge Kouzan, membre de la CT.- La motivation du groupement, c'est qu'il y en a une qui n'a pas d'étude formelle, puisque c'est une méta-analyse. C'est cela ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. La robustesse n'est pas la même.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Cela va-t-il vraiment changer le gradage du SMR ?

Pierre Cochat, le Président.- Peut-être, nous verrons. Disons que cela peut.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Cela dépend si nous faisons faible ou modéré.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Cela dépend de la sensibilité de chacun.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous votons pour ou contre le groupement des 3 molécules en isolant l'autre.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Maintenant, nous pouvons mettre les 3 molécules au vote.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà. Nous allons commencer par les 3, sauf la vildagliptine.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous votons entre suffisant et insuffisant ?

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons l'ISP, et SMR suffisant ou insuffisant. Selon le résultat, nous verrons l'ASMR. C'est vrai que cela prolonge le vote.

Diane Braguer, membre de la CT.- Ne pourrions-nous pas donner directement le SMR ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Au regard de vos discussions, vous vous orientez vraisemblablement vers un SMR suffisant. Si il y avait un litige nous recommencerions tout.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Je reprends. Nous votons pour alogliptine, linagliptine et sitagliptine.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous votez pour ou contre l'ISP, un SMR important, modéré, faible, insuffisant, ou absence, et une ASMR IV ou V. Il n'y a pas de revendication au-delà, mais vous pouvez monter plus haut si vous le souhaitez.

Hugues Blondon, membre de la CT.- L'alogliptine en monothérapie dans l'insuffisance rénale fait-elle partie du pool ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui. Nous ne l'avons pas exclue tout à l'heure.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Elle avait un SMR faible. C'est cela ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui. Nous votons sur les SMR qui étaient déjà suffisants pour les dégrader ou les maintenir, donc il fait partie du pool.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Toutes les hiérarchisations que vous constatez dans les tableaux, avant cette réévaluation, avec parfois du faible, parfois du modéré et parfois de

l'important, témoignaient de l'amplitude de variation de la HbA1c, puisqu'aujourd'hui nous changeons un peu de paradigme.

Pierre Cochat, le Président.- Là encore, nous votons pour les spécialités seules et pour les associations fixes.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons donc 22 voix pour une absence d'ISP, 18 voix pour un SMR modéré, 4 voix pour un SMR faible et 22 voix pour une ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- C'est donc une absence d'ISP, un SMR modéré et une ASMR V. Maintenant, nous allons voter sur vildagliptine.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous pouvons peut-être voter entre suffisant et insuffisant, pour vildagliptine.

Claire Brotons, pour la HAS.- Je vous ai rappelé les conclusions sur le tableau.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Au regard de vos discussions, je me demande s'il ne faudrait pas voter d'abord entre suffisant et insuffisant pour celui-ci, puis le quantifier. Sinon, nous risquons de ne pas avoir une bonne répartition.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, nous votons entre suffisant et insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 16 voix pour un SMR suffisant, 5 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est un SMR suffisant, vous allez pouvoir le quantifier.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous votons sur l'ISP, le SMR et l'ASMR ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP, 21 voix pour un SMR faible et 1 voix pour un SMR modéré, et 22 voix pour une ASMR V.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ok. Voulez-vous que je récapitule tout ce que vous avez fait sur les gliptines, avant de passer aux analogues, pour que vous soyez au clair ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous avez isolé la saxagliptine en lui mettant un SMR insuffisant pour une majoration du risque d'hospitalisation. Pour les autres, vous avez mis une ASMR V à tous faute de données de supériorité de tolérance cardiovasculaire, et vous avez nivelé les SMR également au regard de cela, avec des SMR modérés pour 3 d'entre elles, l'alogliptine, la linagliptine et la sitagliptine. .

Pour la vildagliptine vous avez considéré que le SMR était un peu en deçà, a priori parce que le rapport efficacité/effets indésirables était moindre, vu que le niveau de preuve est moindre sur les données de non-infériorité cardiovasculaires qui ne sont donc pas disponibles avec le même niveau de preuve que les autres.

Je précise que les SMR suffisants que nous venons d'évoquer sont essentiellement en bithérapie et en trithérapie, à l'exception, pour la trithérapie, de l'alogliptine qui n'a pas de données dans la trithérapie, et que vous avez donc mise dans le paquet des SMR insuffisant avec les monothérapies, à l'exception de la sitagliptine, qui chez les insuffisants rénaux avait des données.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Nous passons aux agents du GLP-1.

Claire Brotons, pour la HAS.- Globalement, s'agissant des éléments de discussion sur les analogues du GLP-1, nous avons un effet qui a été démontré sur le critère d'hémoglobine glyquée, le critère intermédiaire, avec une diminution moyenne d'environ 1 %. Nous avons une supériorité qui a été démontrée sur le critère cardiovasculaire uniquement pour le liraglutide, VICTOZA, et pour le dulaglutide, TRULICITY.

Pour les autres analogues du GLP-1, seule une non-infériorité a été démontrée, dont 2 qui utilisaient une marge de 1,8, qui est une marge de tolérance assez importante par rapport à celle qui est utilisée d'habitude qui est de 30 %. C'était donc pour le sémaglutide oral, donc RYBELSUS, et injectable, qui est OZEMPIC.

Il y a peu de données sur un effet néphroprotecteur, pas de nouveau signal particulier autre que les effets digestifs et les réactions au site d'injection, notamment. En termes de place, celle-ci est restreinte dans la stratégie thérapeutique.

Il est à noter que vous aviez déjà passé TRULICITY, évalué il y a quelques mois, en première intention dans la stratégie parmi les analogues du GLP-1, sur la base de l'étude de supériorité cardiovasculaire.

Concernant les propositions générales, là encore nous sommes sur la molécule seule ou associée à l'insuline, donc les associations fixes. Il s'agirait de maintenir les SMR importants actuels sur la base des études cardiovasculaires, mais aussi d'un effet classe sur les méta-analyses cardiovasculaires et d'un effet important sur l'hémoglobine glyquée, et aussi potentiellement sur une place plus restreinte. Tous les SMR sont importants pour les analogues du GLP-1. Il n'y a pas de SMR faible ou modéré.

Il est proposé également de passer d'un SMR insuffisant à suffisant, dont le niveau se discute, pour SULIQUA et LYXUMIA, qui avaient un SMR insuffisant. Ici, c'est uniquement en trithérapie avec metformine et insuline, puisqu'ils ne s'utilisent pas seuls. En fait, cela vient du fait que pour SULIQUA, l'association fixe, le laboratoire a déposé de nouvelles études de non-infériorité versus comparateur actif, de bonne qualité. Pour LYXUMIA, nous avons aussi une étude cardiovasculaire qui démontrait la non-infériorité. L'effet avait été qualifié de modeste à l'époque sur l'hémoglobine glyquée, donc LYXUMIA avait eu un SMR insuffisant au regard aussi des autres analogues du GLP-1 qui étaient disponibles. Néanmoins, nous avons eu de nouvelles études pour l'association fixe, ce qui pourrait permettre d'envisager un SMR suffisant.

Pour OZEMPIC, sur la base du fait qu'ils n'aient pas déposé de nouvelles données et que nous ayons toujours uniquement cette étude de non-infériorité cardiovasculaire avec une marge de tolérance importante, la dégradation du SMR pourrait se poser.

Il est également proposé de maintenir le SMR insuffisant de RYBELSUS, qui a été évalué il y a 4 mois et qui n'a pas du tout de nouvelles données, et de maintenir le SMR insuffisant, de la même façon que nous l'avons fait tout à l'heure, en monothérapie et en bithérapie avec insuline, faute de données. Nous n'avons absolument pas de nouvelles données.

Concernant les propositions sur l'ASMR, nous avons des études qui ont montré la supériorité cardiovasculaire pour VICTOZA et TRULICITY, donc cela consisterait à donner une ASMR IV à VICTOZA et à son association fixe, XULTOPHY et de maintenir l'ASMR IV de TRULICITY. VICTOZA avait déjà une ASMR IV, mais pas dans toutes les lignes. Il avait une ASMR V en trithérapie avec metformine et insuline, mais ce n'était pas lié à l'étude cardiovasculaire. C'était lié à son effet sur l'hémoglobine glyquée. C'était presque historique.

Pour les autres spécialités qui n'ont pas cette démonstration de supériorité cardiovasculaire, ce serait une ASMR V, ce qui implique de dégrader l'ASMR de BYETTA d'un niveau IV à un niveau V, qui pour le coup est une ASMR IV historique, de maintenir l'ASMR V pour les autres spécialités, et de se prononcer sur l'ASMR pour LYXUMIA et SULIQUA si vous les admettez au remboursement.

Enfin, sur l'ISP pour TRULICITY ce serait un maintien. Pour VICTOZA et XULTOPHY, il s'agirait donc de leur octroyer un ISP, puisqu'ils n'en ont pas actuellement, toujours sur la base de cette supériorité cardiovasculaire et de ce qui a été fait pour les gliflozines et TRULICITY. Il n'y aurait donc pas d'ISP pour les autres spécialités.

Georges Kouzan, membre de la CT.- J'ai une question. Avons-nous examiné auparavant les nouvelles données dont vous parlez, ou s'agit-il de nouvelles données qui n'ont pas été examinées ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Pour SULIQUA, ce sont de nouvelles données qui n'avaient pas été déposées précédemment. Ce sont vraiment de nouvelles données de non-infériorité versus insuline.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Pouvons-nous voter comme cela sans examiner de nouvelles données, par oui-dire ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Elles ont été présentées. Elles sont dans le DP. Je peux vous les repasser, si vous voulez.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est l'étude SOLIMIX et Lixilan-G.

Serge Kouzan, membre de la CT.- La réponse à la question, c'est donc que oui, les données ont déjà été examinées par un expert et tout cela.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Disons que ce ne sont pas des données que vous aviez déjà vues lorsque vous aviez évalué précédemment le LYXUMIA et le SULIQUA en 2016. Ce sont des données que vous analysez aujourd'hui dans le cadre de cette réévaluation, mais qui ont été reviewées par l'ensemble de la CT, par Monsieur Larger, par tous nos experts.

Pierre Cochat, le Président.- Ce sont de nouvelles données intégrées à l'ensemble de la classe. Ce n'est effectivement pas focalisé sur le produit. Je vois bien ce que veut dire Serge. Nous n'avons pas fait une session sur tel ou tel produit.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il n'y a pas quelqu'un qui a fait un rapport sur ces nouvelles données ? C'est la question que je pose.

Pierre Cochat, le Président.- Pas par produit individuellement.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, parce que le service avait considéré que les données étaient globalement du même niveau que les autres produits. Nous pouvons remettre la slide, si vous le voulez. Les données de ces deux études ont été présentées par notre chef de projet, et elles sont bien sûr dans le DP que vous avez tous lu avec beaucoup d'attention.

Claire Brotons, pour la HAS.- C'est donc SOLIMIX et Lixilan-G. L'une est versus insuline et l'autre est versus d'autres analogues du GLP-1, chez des patients qui étaient traités par d'autres antidiabétiques oraux en même temps. C'est donc en trithérapie et au-delà. La première a montré une non-infériorité par rapport à l'insuline à 26 semaines, et la deuxième a montré une non-infériorité également, mais avec une marge.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a quand même un problème de marge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce sont de nouvelles données sur la HbA1c. Ce ne sont pas de nouvelles données cardiovasculaires, nous sommes bien d'accord ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Non. Les données cardiovasculaires provenaient de LYXUMIA, de la molécule seule, avec finalement la même démonstration de non-infériorité que pour les autres analogues du GLP-1, qui avaient uniquement la démonstration de non-infériorité.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup, c'est comme les gliptines, par mimétisme intellectuel. Ce sont des études de non-infériorité versus placebo qui avaient déjà été

analysées et qui sont du même ordre d'idée que ce qui a été vu précédemment pour les gliptines, sans supériorité.

Pierre Cochat, le Président.- Il va falloir beaucoup segmenter le vote, là.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Peut-être qu'il faudrait d'abord pooler celles qui ont les données de supériorité cardiovasculaires, donc TRULICITY, VICTOZA et XULTOPHY.

Pierre Cochat, le Président.- Peux-tu les réafficher ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut peut-être d'abord voter le maintien des SMR insuffisants en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline pour tous.

Après, vous pouvez regrouper ceux qui ont le plus haut niveau de preuves, donc TRULICITY, VICTOZA et XULTOPHY, avec les études REWIND et LEADER.

Après, je pense qu'il faudrait potentiellement isoler le RYBELSUS, qui a eu un SMR insuffisant il y a quelques mois, pour savoir si vous le maintenez ou pas.

Après, il faut peut-être les voter une par une, parce que pour le LYXUMIA/SULIQUA, il y a de nouvelles données assez similaires à ce que vous avez vu avec les gliptines ce qui possiblement, par mimétisme, pourrait justifier de les prendre.

A contrario, l'OZEMPIC, donc le sémaglutide n'est pas très bon, vu qu'il n'a pas de données de supériorité cardiovasculaires et sa démonstration de non-infériorité cardiovasculaire a été faite avec une borne à 1,8, ce qui est une limite méthodologique que n'a pas le BYETTA, qui quant à lui n'a pas la supériorité mais qui a la démonstration de non-infériorité cardiovasculaire avec une borne à 1,5. Je pense que le mieux est de les voter.

Pierre Cochat, le Président.- Nous commençons par voter les indications annexes. Je vous propose donc de voter pour l'ensemble de la classe des agonistes de GLP-1, entre SMR suffisant ou insuffisant pour les monothérapies, pour les bithérapies avec insuline, pour BYDUREON en trithérapie avec metformine et insuline, et pour OZEMPIC en bithérapie avec sulfamide et en trithérapie avec metformine et insuline.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. Maintenant, nous allons découper. Nous allons mettre d'abord le bloc TRULICITY, VICTOZA, XULTOPHY, pour ISP, SMR et ASMR. Non, avant il faut que je vous fasse voter sur votre accord pour les grouper de cette façon ou non.

Claire Brotons, pour la HAS.- La motivation est la supériorité cardiovasculaire démontrée versus placebo de ces 3 molécules.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je fais juste une précision pour la stratégie, puisque c'est ce que vous avez mis dans TRULICITY pour votre vote aussi. Dans la place dans la stratégie, aujourd'hui vous avez assumé le fait que parmi les molécules dans la classe des analogues du GLP-1, si cette classe devait être prescrite, il fallait privilégier celles avec le plus haut niveau de preuve, donc TRULICITY et VICTOZA. C'est déjà écrit dans votre avis de TRULICITY, donc il y aura évidemment un enjeu. C'est pour que vous l'ayez en tête aussi.

Pierre Cochat, le Président.- Nous ne mettons pas le XULTOPHY ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si, nous mettons le XULTOPHY aussi. C'est comme l'association fixe.

Pierre Cochat, le Président.- Êtes-vous d'accord pour séparer en deux groupes le groupe avec la démonstration sur la mortalité cardiovasculaire, et l'autre sans ? C'est donc TRULICITY, VICTOZA et XULTOPHY d'un côté.

Mathilde Grande, pour la HAS.- De l'autre côté, c'est exéralide BYETTA/BYDUREON, sémaglutide OZEMPIC, sémaglutide RYBELSUS, et lixisénatide, LYXUMIA/SULIQUA.

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons pour la séparation en deux groupes ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix favorables.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Maintenant, dans chacun de ces deux groupes, nous allons voter sur l'ISP, le SMR et l'ASMR. Nous commençons par le bloc TRULICITY, VICTOZA et XULTOPHY, ceux qui ont la démonstration du bénéfice cardiovasculaire.

François Gueyffier, membre de la CT.- Pouvez-vous rappeler s'il y avait un ISP pour les gliflozines ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. Vous avez mis un ISP il y a quelques mois à TRULICITY, que vous avez vu récemment parce qu'il y avait une inscription et que nous n'avions pas voulu bloquer en attendant cette réévaluation.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 1 voix pour une absence d'ISP. Nous avons 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour une ASMR IV.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Dans la stratégie thérapeutique, il sera précisé que si la classe des analogues doit être prescrite, il faut privilégier ces deux-là puisqu'ils ont le plus haut niveau de preuve.

Pierre Cochat, le Président.- Maintenant, nous allons voter pour les autres, donc BYDUREON et BYETTA. Nous ferons OZEMPIC et RYBELSUS après. C'est la même molécule.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce sont les noms commerciaux de l'exénatide, c'est cela ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Nous n'avons pas d'étude de supériorité cardiovasculaire pour ces deux-là.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Exactement. Vous avez une non-infériorité, qui est démontrée versus placebo, un peu comme dans ce que vous avez pour les gliptines, avec une borne à 1,3, et classiquement vous avez des données sur la réduction de HbA1c.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Est-ce que Jacques Bringer n'a pas eu des critiques vis-à-vis de ce produit tout à l'heure ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pas que nous ayons retenues, non.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- J'avais l'impression, mais je n'avais pas noté.

Claire Brotons, pour la HAS.- Il a parlé du lixisénatide, qui est presque la même molécule.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je pense qu'il a dit qu'il n'était pas utilisé en cas de DFG inférieur à 60 et donc que son utilisation était un peu plus contraignante que pour les autres.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je pense que c'est en AMM. Son AMM est restreinte aux contre-indications. Il faut que nous vérifions.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il parlait des problèmes de sécurité rénale.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je pense que l'exénatide doit avoir une restriction chez l'insuffisant rénal, contrairement aux autres analogues.

Pierre Cochat, le Président.- Pouvons-nous vérifier cela ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je cherche.

Diane Braguer, membre de la CT.- Qu'est-ce qui justifie son SMR important, par rapport au vote que nous venons de faire ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Le SMR important pourrait être argumenté par la marge de non-infériorité correcte, l'étude de non-infériorité cardiovasculaire, plus des méta-analyses qui suggèrent un effet classe. Ce n'est pas encore démontré, mais cela suggère un effet classe sur la supériorité cardiovasculaire. Par ailleurs, il y a l'effet sur l'hémoglobine glyquée, qui est plus important avec les analogues. C'est une comparaison indirecte sauvage, mais cet effet semble plus important avec les analogues qu'avec les glutines, et c'est ce qui a été rappelé par les experts. Voilà ce qui fait que l'on ne donnerait pas le même niveau de SMR que pour les glutines.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est à mettre au vote. C'est l'argumentaire. C'est une proposition, on peut considérer l'inverse.

Pierre Cochat, le Président.- C'est pour cela que nous les votons de manière séparée aussi.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pour l'insuffisance rénale, ce n'est pas une restriction de son libellé d'AMM, mais c'est clairement mentionné dans les précautions de son AMM. Je vous ai mis le texte. Il y a un warning sur l'utilisation chez l'insuffisant rénal, en particulier très avancé, notamment parce que cela majore les effets indésirables.

Pierre Cochat, le Président.- Nous n'avons pas ce warning chez les autres ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut que je vérifie.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y a pas de raison. Je ne suis pas sûr que ce soit spécifique à celui-ci.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Comment formulons-nous l'ASMR ? Je crois que nous avons mis une ASMR IV juste avant, du fait de la démonstration.

Pierre Cochat, le Président.- Là, nous proposons de mettre un V.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Oui, mais comment formuler l'ASMR V ?

Pierre Cochat, le Président.- Je te reconnais bien là.

Aymeric Binard, membre de la CT.- On peut dégrader le SMR pour montrer la différence, mais on ne peut pas mettre ASMR V dans la stratégie.

Pierre Cochat, le Président.- C'est forcément dans la stratégie.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Oui, mais la stratégie comprend les autres, du coup il pourrait se discuter de mettre un SMR modéré.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Sinon, vous pouvez l'exclure, c'est-à-dire mettre une ASMR V dans la stratégie thérapeutique à l'exclusion des ASMR IV que vous venez de reconnaître, sinon vous tournez en rond.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, parce qu'on ne va pas associer deux agonistes de GLP-1. C'est ce que tu veux dire ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, mais si on met une ASMR V dans la stratégie, cela veut dire que c'est V par rapport à un médicament qui apporte une ASMR IV, et en ce sens, on dit que cela fait pareil. Or, ce n'est pas ce que nous voulons dire. C'est ce que tu veux dire, Aymeric ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est exactement cela.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous voulons dire que c'est une ASMR V, dans la stratégie des médicaments qui n'ont pas démontré l'intérêt cardiovasculaire, et donc à l'exclusion des deux autres.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ne serait-il pas plus lisible de mettre un SMR modéré ? C'est la question que je me pose. Pour l'extérieur, c'est plus lisible.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, mais c'est quand même mieux que les gliptines.

Pierre Cochat, le Président.- C'est surtout par rapport à cela. Nous voulions mettre tous les agonistes du GLP-1 avec un SMR important pour cette raison.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je reviens sur le problème de l'insuffisance rénale, qui n'est pas mentionné pour le TRULICITY, par exemple. « Aucun ajustement de dose n'est requis » si on a une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, contrairement à BYETTA. Il est quand même mentionné qu'il n'y a aucune expérience chez l'insuffisance rénale terminale, donc ils ne le recommandent pas, mais il n'y a pas de mention selon laquelle il y aurait une majoration des effets indésirables. C'est donc une différence, en effet, dans le RCP.

Pierre Cochat, le Président.- Cette différence n'est pas négligeable.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- L'ASMR doit en témoigner.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous pouvez estimer que cela peut impacter le SMR en comparaison aux autres.

Pierre Cochat, le Président.- Je dirais plutôt l'ASMR, non ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- De toute façon, si vous appliquez votre règle selon laquelle une supériorité implique une ASMR IV, ici vous ne l'avez pas donc dans tous les cas vous êtes déjà sur une ASMR V. Soit vous impactez le SMR en raison de cette problématique sur l'insuffisant rénal, soit vous le rappelez dans la stratégie thérapeutique.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons peut-être le rappeler dans la stratégie thérapeutique, mais c'est quand même une problématique extrêmement fréquente.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tout à fait, donc il faut mettre un warning.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais dire quelque chose sur l'exénatide. Il y a BYDUREON, c'est une forme à libération prolongée. Ce que tu as mis dans le chat, Mathilde, c'est pour la libération immédiate, donc BYETTA.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tout à fait.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais vérifier qu'il y avait la même réserve pour BYDUREON. Je suis en train de le faire.

Pierre Cochat, le Président.- Si c'est la même molécule, on peut quand même le pressentir.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Surtout que si c'est à libération prolongée, a priori cela ne doit que majorer cet effet, mais c'est à vérifier.

Pierre Cochat, le Président.- Tout dépend du mode de libération prolongée.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il n'y a pas d'ajustement posologique en cas d'atteinte légère à modérée, et ce n'est pas recommandé pour les patients avec une pathologie rénale terminale ou une atteinte sévère de la fonction rénale.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Contrairement aux autres.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous votons ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Nous votons pour ces deux-là, qui ont cette petite nuance rénale.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est une ASMR V par rapport à quoi ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous nous sommes dit que c'était dans la stratégie thérapeutique à l'exclusion des molécules qui ont démontré leur supériorité cardiovasculaire sur le 3P-MACE, à savoir TRULICITY, VICTOZA et XULTOPHY.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est très bien.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons faire cela ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, nous l'avons déjà fait.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Oui, c'est bien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP, 19 voix pour un SMR important et 3 voix pour un SMR modéré. Nous avons 22 voix pour une ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Maintenant, nous allons faire OZEMPIC et RYBELSUS. Nous les faisons en même temps, non ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, ce n'est pas tout à fait le même problème. Après, c'est comme vous voulez, bien sûr.

Pierre Cochat, le Président.- Peux-tu nous dire ce qu'il y avait avant pour OZEMPIC et RYBELSUS ?

Claire Brotons, pour la HAS.- OZEMPIC avait un SMR important et une ASMR V en bithérapie avec metformine et en trithérapie avec metformine et sulfamide. C'est là où il avait des données, en fait. Pour RYBELSUS, c'était SMR insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ce sont les votes précédents, mais il faut avoir en tête que l'étude de non-infériorité cardiovasculaire a été faite avec une marge à 1,8.

Diane Braguer, membre de la CT.- Votons-nous uniquement le SMR, ou reprenons-nous un vote complet avec ISP, SMR et ASMR ?

Claire Brotons, pour la HAS.- C'est un vote complet.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP, 1 voix pour un SMR important, 12 voix pour un SMR modéré, 9 voix pour un SMR faible et 22 voix pour une ASMR V. C'est donc une absence d'ISP, un SMR modéré et une ASMR V.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous sortirons les exceptions du vote.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que le vote médian aurait donné la même chose. Nous passons à RYBELSUS.

Claire Brotons, pour la HAS.- RYBELSUS avait un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Là, la question est de l'upgrader éventuellement.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous votons pour le maintien ou non ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, sinon nous votons entre suffisant et insuffisant. C'est comme tu veux.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Voulez-vous que nous rappelions les raisons du SMR insuffisant ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. C'est marqué sur la diapositive. Il n'y a pas de nouvelle étude clinique probante.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, mais il y avait aussi un problème sur la biodisponibilité. En fait, c'était du sémaglutide.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Ce n'était rien du tout, en biodisponibilité. C'est extrêmement irrégulier. C'est 1 % ou 2 % d'absorption.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'était surtout cela qui avait fait pencher la balance.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'était majeur.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y avait aussi le fait qu'il fallait l'absorber à jeun, dans des conditions acrobatiques.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. C'est le seul par voie orale, et pharmacocinétiquement parlant, c'est un échec.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Notre chef de projet a rappelé dans le tchat le libellé du SMR insuffisant pour que vous ayez les éléments.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je rappelle que par contre, c'était une revendication des malades.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, ce qui est logique. C'est le problème de beaucoup de ces médicaments injectables que l'on passe à tout prix par voie orale, et pour lesquels la biodisponibilité fait les frais.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je crois qu'on ne leur a pas bien expliqué le problème de la pharmacocinétique.

Claire Brotons, pour la HAS.- Je précise qu'ils revendiquent un SMR important et une ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- Dans le même esprit, il y avait eu des insulines par voie orale. C'était pareil.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a eu des insulines par voie inhalée.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûrement mieux, d'ailleurs.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, mais c'est très irrégulier aussi, c'est pour cela que cela a été abandonné.

Pierre Cochat, le Président.- Allons-y.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Vous vous prononcez pour ou contre le maintien du SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons donc 22 voix pour le maintien du SMR insuffisant pour RYBELSUS.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il reste donc SULIQUA et LYXUMIA.

Claire Brotons, pour la HAS.- LYXUMIA et SULIQUA avaient un SMR insuffisant. LYXUMIA est lixisénatide seul, et SULIQUA est lixisénatide, association fixe avec insuline. La nouveauté, ce sont deux études de non-infériorité pour SULIQUA versus schéma insulinique intensifié

notamment, dans un contexte où LYXUMIA avait des études qui montraient un effet modeste sur l'hémoglobine glyquée et une non-infériorité cardiovasculaire. Peut-être que nous pouvons voter le maintien ou non du SMR insuffisant pour les deux, puis voir.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Puis-je poser une question, quand même ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, bien sûr.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Vous dites que c'est non inférieur. SULIQUA est en fait l'association de lixisénatide et d'insuline, qui est donc versus l'insuline. Cela veut donc dire que lixisénatide n'apporte pas grand-chose, puisque c'est un effet très modeste, ou alors que cela change le schéma insulinique. C'est cela, la vraie question.

Claire Brotons, pour la HAS.- C'est par rapport à une intensification, donc cela permet d'utiliser moins d'insuline.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord. L'effet du médicament est donc de lisser les besoins ou la façon d'administrer l'insuline.

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je ne comprends pas bien le SMR insuffisant du lixisénatide par rapport aux autres. Pouvez-vous nous faire un petit rappel et nous préciser la borne de non-infériorité de l'étude de non-infériorité, s'il vous plaît ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Déjà, lors de l'évaluation initiale, vous aviez l'étude ELIXIA, qui était sur la non-infériorité cardiovasculaire avec une borne qui était bien à 1,3. Par contre, les nouvelles données que vous avez eues pour cette évaluation sont l'étude SOLIMIX et Lixilan-G, qui quant à elle avait une marge à 1,8, mais c'est une étude sur la HbA1c. C'était la question de Serge de tout à l'heure.

C'est le manque de place dans la stratégie thérapeutique qui avait justifié le SMR insuffisant, parce que vous aviez une démonstration de la supériorité de l'association fixe insuline glargine plus lixisénatide SULIQUA, plus ou moins metformine, par rapport à insuline plus ou moins metformine sur la variation de HbA1c à 30 semaines.

Compte tenu :

- du schéma d'étude qui a pu favoriser l'association de SULIQUA par rapport au bras comparateur en raison d'une limitation de la dose d'insuline à 60 UI dans le groupe comparateur, dans un contexte où le lixisénatide pouvait être administré jusqu'à la dose maximale tolérée, avec donc un petit problème méthodologique dans l'étude ;
- de l'absence de démonstration d'une épargne insulinique avec SULIQUA du fait de la limitation de la dose d'insuline à 60 UI dans le groupe comparateur ;

vous aviez donc estimé que cela ne permettait pas de démontrer la pertinence clinique de l'efficacité de SULIQUA.

Claire Brotons, pour la HAS.- Pour LYXUMIA, vous aviez estimé que le rapport efficacité/effets indésirables ne pouvait être qualifié compte tenu :

- de la quantité modeste observée en termes de contrôle glycémique, versus insuline glulisine ;
- de l'existence d'autres analogues du GLP-1 dont l'efficacité sur le contrôle glycémique était établie ;
- de l'absence de démonstration d'une supériorité versus placebo dans l'étude, en termes de réduction des événements cardiovasculaires.

Pierre Cochat, le Président.- Cela répond-il à ta question ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pas vraiment. Je comprends mal ce SMR insuffisant. Y a-t-il une supériorité démontrée sur l'hémoglobine glyquée ?

Claire Brotons, pour la HAS.- As-tu plus d'éléments ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, il y avait une supériorité. Après, je pense que c'était modeste.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Cela ne pourrait-il pas faire l'objet d'un examen un autre jour, avec des données examinées sereinement ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je ne vois pas que l'on puisse dire que nous ne les évaluons pas sereinement. C'est juste que nous avons du mal à tout retenir, donc il faut que nous y revenions pour faire les antireches.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est ce que je veux dire.

Pierre Cochat, le Président.- Ils ont tous été examinés de la même façon, Serge.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est cela. C'est juste que nous ne les avons pas tous retenus. Je suis donc sûr les données sources. Il y avait donc 736 patients, 367 dans le groupe SULIQUA et 369 dans le groupe insuline glargine. SULIQUA plus ou moins metformine a été supérieur à insuline glargine plus ou moins metformine sur la variation de HbA1c à 30 semaines, avec une différence de -0,52 et un intervalle de confiance qui était significatif, reflet donc de l'efficacité de lixisénatide, qui était utilisé pour 70 % des patients à une dose comprise entre 15 et 20 microgrammes. Après, il y a tout un point sur la tolérance. L'association fixe a également été supérieure sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, dont la variation des excursions glycémiques 2 heures après un repas standard, et la variation des profils glycémiques en 7 points. Après 30 semaines de traitement, les doses moyennes d'insuline glargine étaient comparables entre les 2 groupes, avec une dose moyenne quotidienne de 47 UI versus 35 UI à la randomisation.

La CT concluait que cette étude ne permettait pas de mettre en évidence l'apport et l'intérêt de cette association par rapport à un schéma insuline multi-injection dans le contexte d'une intensification d'un traitement par insuline basale, et que la comparaison n'était donc pas optimale, puisque la dose d'insuline était fixe. On ne pouvait donc pas voir ce que cela apportait sur l'amélioration de l'intensification. Il n'y a pas eu de mise en évidence formelle d'une épargne insulinique, qui était l'intérêt du traitement.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ma question était sur LYXUMIA.

Claire Brotons, pour la HAS.- Sur LYXUMIA, nous avons une étude randomisée ouverte qui comparait lixisénatide à l'insuline glulisine sur 26 semaines. C'était sur la variation du niveau d'hémoglobine glyquée, avec une non-infériorité qui a été démontrée versus insuline glulisine. L'insuline glulisine administrée 3 fois par jour a permis une baisse moyenne d'hémoglobine glyquée de -0,84 % par rapport à la valeur basale, alors que le lixisénatide a permis une baisse moyenne modeste d'hémoglobine glyquée de -0,63 % par rapport à la valeur basale.

Pierre Cochat, le Président.- C'est 0,84 versus 0,63.

Claire Brotons, pour la HAS.- C'est cela.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si la commission ne se sent pas à l'aise pour voter, nous pouvons le reporter à l'adoption, si cela ne vous paraît pas assez éclairant. En tout cas, nous n'aurons pas de nouvelles données. Peut-être que vous avez besoin d'un peu plus de temps.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Les données ne sont quand même pas très robustes.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est le moins que l'on puisse dire.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On comprend pourquoi il y a eu un SMR insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Les nouvelles données que nous avons aujourd'hui, ce sont les études uniquement en trithérapie. Pour le SULIQUA, c'est la fameuse étude SOLIMIX et Lixilan-G. Ce sont des études de non-infériorité versus comparateur actif, avec réduction de la HbA1c, et il y avait une de ces études, la SOLIMIX, qui avait un critère de jugement principal sur la variation du poids. Par contre, attention, l'une de ces études avait une marge de non-infériorité à 1,8. C'est une étude qui n'est pas de tolérance cardiovasculaire.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Cela reste donc vraiment faible.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est donc un SMR faible ou modéré au mieux, mais pas important.

Pierre Cochat, le Président.- Sûrement pas, non. Vu la qualité des études, cela paraît difficile.

Claire Brotons, pour la HAS.- Vous pouvez aussi maintenir vos conclusions.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous pouvons dire que c'est un SMR insuffisant, aussi, et nous les verrons en audition.

Pierre Cochat, le Président.- Le problème soulevé par Hugues est quand même très important. Nous pouvons voter là-dessus, mais si vous n'êtes pas à l'aise pour le voter maintenant, nous pouvons le reporter. Il ne faut pas faire de bêtise. Nous pouvons voter sur cela vite fait, si vous voulez.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je rejoins Hugues.

Pierre Cochat, le Président.- Justement, votons pour savoir si nous votons maintenant ou pas. Vous dites oui ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour, 2 voix contre et 1 abstention.

Pierre Cochat, le Président.- Nous passons maintenant au vote sur même avec l'ISP, et le vote suffisant ou insuffisant.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous ne savons pas le grader tout de suite ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, nous ne savons pas. Nous le ferons s'il est suffisant.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Nous votons pour les deux médicaments à la fois ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, SUNECA et LYXUMIA.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour un SMR insuffisant et 2 abstentions.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il manque un élément à discuter avec vous. Nous proposons d'ajouter le même libellé d'étude post-inscription que ce que vous aviez demandé pour les gliflozines.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, impérativement.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'était le suivi et la comparaison de ces molécules « nouvelles » sur la base des études du SNDS. Il s'agit donc de reprendre exactement le même libellé.

Pierre Cochat, le Président.- Il faut les mettre tous les trois sous le même profil de tolérance. C'est sûr.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela paraît judicieux.

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

Commission de Transparence

Réévaluation des gliptines et analogues du GLP-1 : JENTADUETO /
TRAJENTA / VICTOZA / JANUVIA / JANUMET / BYDUREON / GALVUS-
EUCREAS / SULIQUA / OZEMPIC / XULTOPHY / LYXUMIA / TRULICITY /
ONGLYZA / KOMBOGLYZE / RYBELSUS / BYETTA / XELEVIA / VIPIDIA-
VIPDOMET