



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 octobre 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.

1. FORXIGA – Examen - Extension d'indication

Pierre Cochat, le Président.- Nous passons à FORXIGA.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier. Concernant Monsieur Dominique Chauveau, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le mettre en situation de conflit d'intérêts.

(Dominique Chauveau rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Dominique. Merci de t'être libéré pour ce dossier FORXIGA. Tu as déjà été expert, donc tu sais comment cela se passe. Le chef de projet va d'abord présenter le dossier. Nous aurons ensuite ton intervention, puis celle de Patrick Niaudet, qui est notre rapporteur interne. Ensuite, nous discuterons.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez une demande d'extension d'indication de FORXIGA, des comprimés dosés à 10 milligrammes de dapagliflozine, donc une gliflozine, en vue d'une prise en charge sur les deux listes dans une nouvelle indication qui est le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard, avec un débit de filtration glomérulaire compris entre 60 et 75 et un rapport albumine/créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 milligrammes par gramme, et des patients recevant depuis au moins 4 semaines sous un traitement par IEC ou sartan à la dose maximale tolérée.

Le laboratoire revendique un remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, qui date du mois d'août de cette année, dont le libellé est large puisqu'il s'agit des adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique. Néanmoins, la commission devra se prononcer dans l'entièreté de l'AMM de FORXIGA. Pour cette indication restreinte sollicitée par le laboratoire, il revendique un SMR important, la reconnaissance d'un ISP et une ASMR de niveau III dans la prise en charge.

Cette demande de FORXIGA repose sur une étude de phase 3, l'étude DAPA-CKD, qui est une étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, qui a inclus 4 504 patients. L'objectif principal était de démontrer la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo sur un critère de jugement principal composite qui comprenait la diminution prolongée de plus de 50 % du DFG, l'atteinte du stade d'insuffisance rénale chronique terminale, mais également le décès de cause rénale ou le décès cardiovasculaire.

La dapagliflozine était ajoutée au traitement standard et les patients étaient inclus avec un DFG compris entre 25 et 75. Ils avaient également une albuminurie. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un traitement stable par IEC ou sartans pendant au moins 4 semaines avant la première visite. L'étude a montré une différence statistiquement significative en faveur de la dapagliflozine sur ce critère de jugement principal par rapport au placebo avec un hazard ratio de 0,61. L'étude a également mis en évidence une différence statistiquement significative sur les trois critères de jugement secondaires, qui étaient hiérarchisés.

Il y avait un premier critère de jugement composite qui comprenait la diminution prolongée du DFG, l'atteinte du stade insuffisance rénale chronique terminale ou le décès de cause rénale. Il y avait un deuxième critère de jugement composite qui comprenait le décès cardiovasculaire ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, et un troisième critère secondaire hiérarchisé, qui était un critère de mortalité totale.

Sur le plan de la tolérance, il n'y avait pas de signaux particuliers relevés dans cette étude.

Je laisse la parole aux experts pour vous détailler la pertinence clinique de ces résultats.

Dominique Chauveau.- Merci beaucoup. Auriez-vous la gentillesse de projeter la première diapositive que je vous ai envoyée ? Cela permettra de mieux illustrer ce qui va suivre. J'avais à commenter sur trois ou quatre aspects.

D'abord, il faut souligner que le remboursement sollicité pour le médicament est un peu différent de la demande d'AMM. Il concerne effectivement les patients atteints d'une maladie rénale chronique et il survient dans un contexte où à l'évidence, on dispose d'une étude de qualité exceptionnelle.

Je fais un point un peu sémantique, puisque la demande d'extension pour la maladie rénale chronique incluait deux items qui étaient clairs. C'était d'abord la sévérité de la maladie rénale, et vous voyez qu'elle est extrêmement variable puisque les patients éligibles ont un débit de filtration glomérulaire compris entre 25 et 75 et elle couvre un champ de protéinurie extrêmement vaste, allant, grosso modo, de 0,2 à 9 grammes par gramme de créatinine.

Le deuxième point que j'ai souligné ici dans l'AMM était « insuffisamment contrôlée », et le point est important parce que tout dépend de la manière dont on définit le contrôle insuffisant. De ce point de vue, le CHM a formulé une réponse positive et l'ANSM a conféré au FORXIGA une ATU de cohorte dans le courant de l'été.

Le remboursement est effectivement sollicité pour le traitement de patients atteints de MRC, en ajout du traitement standard, avec les mêmes caractéristiques de la néphropathie et donc recevant depuis 4 semaines au moins un traitement par IEC/ARA II, c'est à dire ce que reçoivent 80 % des patients dans cette situation, soit au motif de l'hypertension, soit au motif d'une protéinurie abondante.

La diapositive suivante est surtout destinée à résumer les données. L'essai dont on dispose est extrêmement robuste. C'est la première fois que l'on dispose, en néphrologie, d'un essai dont le critère primaire est rénal, certes composite, mais particulièrement cliniquement significatif. Nous n'en disposons pas pour les IEC ou les ARA II. Le critère primaire est une baisse de plus de 50 % de la filtration glomérulaire ou l'insuffisance rénale terminale ou le décès d'origine rénale ou cardiovasculaire. Vous voyez que l'effet est assez précoce. Dès 6 mois, on commence à distinguer quelque chose par comparaison au placebo. Il s'accroît au fil du temps. Quand on décompose le critère principal en fonction de ses composantes, vous voyez, en figure B, que ce critère est vrai en particulier pour les critères rénaux, même quand on se débarrasse des cardiovasculaires associés.

La partie droite de la diapositive est surtout destinée à vous illustrer le fait suivant. Il y a 4 300 patients. Les deux tiers sont diabétiques de type 2, un tiers n'est pas diabétique. Quels que soient les sous-groupes très spécifiés, il y a incontestablement un avantage à l'utilisation du FORXIGA 10 milligrammes par comparaison au placebo et j'insiste sur ce point, cela est vrai quelle que soit l'insuffisance rénale, plus ou moins 45 millilitres de débit de filtration glomérulaire, et l'abondance de la protéinurie. L'effet est tout à fait remarquable. C'est incontestablement une percée dans le champ de la néphrologie à laquelle nous n'avons pas assisté, dans le champ des maladies rénales chroniques, depuis probablement 30 ans.

Ce résultat n'est pas totalement inattendu, puisqu'il avait été aperçu, et cela avait été la raison de la mise sur pied de cet essai, dans les essais qui testaient les inhibiteurs de SGLT, ce cotransporteur sodium-glucose, en particulier d'abord chez les diabétiques, où l'on avait vu qu'il y avait une survie rénale et une survie globale accrue dans le sous-groupe qui avait une maladie rénale chronique, puis après dans l'insuffisance cardiaque. Cet essai vient confirmer ce qui avait été observé préalablement avec le médicament testé, et il est parallèle à d'autres essais qui testent l'impact d'autres gliflozine, puisque c'est la classe de ce médicament.

La diapositive suivante vous montre toutefois un point qui est à mon avis important. C'est une analyse très spécifiée en fonction d'un diabète préalable, d'une néphropathie du diabète ou d'une néphropathie sans diabète. Vous voyez que le bénéfice est plus grand, plus précoce et plus marqué chez les patients diabétiques que chez les non-diabétiques, même si, dans cette dernière catégorie, il reste significatif.

Les deux dernières parties de mon intervention sont pour dire, d'abord, que le bénéfice est considérable, puisque c'est 29 % sur le critère global et 44 % sur les critères rénaux. Le point particulier est de savoir à qui est susceptible de s'appliquer ce progrès. Dans le rapport que je vous ai fait parvenir, qui avait été rédigé ces jours derniers, je n'avais pas trouvé de document très précis sur la maladie rénale chronique en France. Il se trouve qu'en préparant ma contribution j'ai trouvé une diapositive qui est néanmoins utile, qui est la première étude non encore publiée, et qui est sous presse dans Néphrologie & Thérapeutique, le journal français. Cette étude a regardé, à partir d'une étude qui s'appelle ESTEBAN, la prévalence dans des examens réalisés en ville de la maladie rénale chronique dans une population française en fonction de l'âge, entre 18 ans et 74 ans. En dessous, les auteurs ont utilisé les résultats d'une étude dite « trois cités » qui, dans trois villes de France, suivent longitudinalement un certain nombre de données.

Quand on regarde ces données et que l'on fait le total, vous voyez que dans le fond, pour la France où le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 60, en France, selon ces deux données, la prévalence de la maladie rénale chronique est d'environ 1,5 %. Dans les données européennes que l'on peut comparer, vous voyez que la Suisse est toute proche, avec 1,7 % et que l'Allemagne, bizarrement et de manière très hétérogène, est à 11 %.

L'utilisation d'une formule européenne de l'estimation de la filtration glomérulaire indique que la prévalence de la maladie est peut-être de 2,1 %. Quoi qu'il en soit, avec ce chiffre, nous sommes relativement loin des estimations formulées par ASTRAZENECA à l'appui de sa demande de dépôt, puisque le laboratoire estime que 379 000 patients pourraient être concernés par la mise sur le marché.

Voilà l'essentiel de ce que j'avais à dire. Je termine juste avec un point extrêmement favorable à l'utilisation du médicament dans la MRC. C'est le fait qu'outre le bénéfice que je viens d'essayer de résumer en termes de protection rénale, il y a à l'évidence une facilité d'utilisation remarquable, pas d'adaptation de posologie et surtout pas d'effet indésirable plus fréquent, quelle qu'en soit la nature, que dans le groupe placebo.

Voilà les informations que je peux vous résumer. Je suis tout à fait prêt à discuter avec vous après que Patrick Niaudet aura contribué.

Pierre Cochat, le Président.- Merci, Dominique. Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je n'ai pas énormément de choses à ajouter par rapport à ce qu'a dit Dominique, dans la mesure où cette étude est tout à fait exemplaire et va permettre à de nombreux patients de retarder le stade de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Je rappelle juste quelques chiffres sur la prévalence de la maladie rénale chronique qui varient selon les pays et dont la population mondiale est estimée entre 8 % à 16 %, le diabète en étant la cause principale.

J'avais noté qu'en France, l'estimation était que cela concernait environ 5,7 millions d'adultes. Je n'ai pas fait le calcul et je ne sais pas si cela correspond à 1,6 % de la population, mais il faut aussi noter que le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est relativement faible, dans la mesure où cela concerne seulement de l'ordre de 1,4 % des patients. Néanmoins, indépendamment de cette évolution, il y a de nombreuses complications, qui sont en particulier la mortalité cardiovasculaire, l'anémie et les complications osseuses. Selon l'OMS, la maladie rénale chronique serait responsable de 12,2 décès pour 100 000 personnes en 2012, et ce chiffre devrait atteindre 14 décès pour 100 000 personnes en 2030. Vous voyez que c'est un fléau extrêmement important.

Concernant l'insuffisance rénale terminale, je crois qu'il est important de rappeler quelques chiffres dans la mesure où selon les données du registre REIN de l'Agence de la biomédecine, à la fin de 2018, plus de 90 000 patients avaient atteint le stade d'insuffisance rénale terminale, et parmi eux environ 50 000 étaient traités par dialyse et 41 000 étaient porteurs d'un greffon rénal, ce qui représente une prévalence de 1 355 personnes par million d'habitants.

On voit que ces chiffres ne cessent d'augmenter, dans la mesure où en 2019, il y a eu plus de 11 000 nouveaux patients qui ont atteint le stade d'insuffisance rénale terminale et sur ces 11 000, la plupart ont débuté un traitement de dialyse et seulement 459 ont pu avoir une greffe préemptive avant le stade d'insuffisance rénale terminale. Pendant cette même année 2019, il y a eu 3 641 greffes rénales. En comparaison aux 11 000 patients qui atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale, vous voyez que le nombre de patients en attente de greffe ne cesse d'augmenter. C'est vraiment un problème considérable.

Je ne reviens pas sur l'étude CKD, sauf peut-être pour dire que dans cette étude, le pourcentage de patients qui ont atteint le critère de jugement principal sous dapagliflozine était de 9,2 % et dans le groupe placebo de 14,5 %. La différence est donc vraiment tout à fait importante.

Maintenant, si l'on considère le déclin de la fonction rénale, on voit que ce traitement permet une préservation de la fonction rénale d'environ 1 millilitre par minute pour 1,73 mètre carré chaque année. Si on fait le calcul sur une dizaine d'années, cela veut dire une préservation de 10 millilitres par minute. Comme le signalait Dominique Chauveau dans son rapport, cela va représenter des économies considérables en termes de patients arrivant au stade d'insuffisance rénale terminale quand on connaît le prix de ces traitements.

En termes d'effets indésirables, ce qui est notable c'est qu'il n'y a pas de différence entre le groupe dapagliflozine et le placebo en ce qui concerne le risque d'amputation, d'acidocétose diabétique, de fracture ou d'hypoglycémie grave. La seule différence qui est notée, c'est un taux plus important de déplétion volémique qui s'explique assez facilement par le mécanisme d'action.

Le problème que soulignait Dominique, c'est effectivement l'entière responsabilité de l'AMM. En particulier, je ne sais pas si Dominique a la réponse à cette question de savoir pour quelle raison les patients atteints de polykystose n'avaient pas été inclus dans les essais, dans la mesure où cela concerne un nombre relativement important de patients. L'autre problème est qu'il y a une autre catégorie pour laquelle il serait sûrement intéressant de tester l'efficacité, à savoir les transplantés rénaux qui ont une dysfonction chronique du greffon, pour lesquels cela pourrait éventuellement retarder l'évolution vers la dégradation de la fonction.

Voilà un peu les remarques que je voulais faire. Je suis tout à fait d'accord que c'est un intérêt de santé publique, que c'est un SMR important indiscutable, et que c'est une amélioration considérable par rapport à ce qui existait jusqu'à présent.

Pierre Cochat, le Président. - Très bien. Merci beaucoup. Je ne peux que confirmer ce que vous avez dit tous les deux. Il y a plusieurs questions. François Gueyffier ?

François Gueyffier, membre de la CT. - Merci beaucoup pour ces rapports convaincants. Il y a deux petits détails importants, sur la diapositive que vous avez présentée sur l'évolution de la fonction rénale entre les sous-groupes diabétiques et non diabétiques. On voit un élément intéressant. Au départ, au début du traitement, la fonction rénale apparaît plus altérée, et c'est seulement après la première année de traitement qu'un bénéfice apparaît. Vous avez évoqué surtout la différence d'efficacité entre les diabétiques et les non-diabétiques, et c'est sur un critère qui est intermédiaire et qui n'est pas le plus pertinent, alors que sur le critère principal qui lui est sans pertinence discutable et qui intègre celui-là et d'autres, il y a une efficacité similaire entre les diabétiques et les non-diabétiques.

était vraiment un point important. Sur des critères pertinents, il n'y a pas de différence, a priori, entre les diabétiques et les non-diabétiques. Je profite d'ailleurs de ce schéma pour dire que si l'on avait regardé à 1 an l'intérêt du médicament sur un critère intermédiaire comme celui-là, on aurait conclu à tort que le traitement était délétère, comme on le voit avec les antihypertenseurs. En général, les antihypertenseurs augmentent les paramètres d'insuffisance rénale au début du traitement.

Un autre point important que je voulais faire, et c'est peut-être ce que Sylvie Chevret a remarqué aussi, c'est qu'il y a un problème d'interprétation de l'étude en termes de risque

d'erreur de type 1, de faux positif, dans la mesure où il y avait un comité de surveillance qui a vraiment mal fait son travail. On ne comprend pas trop. Il y avait une analyse intermédiaire prévue à 75 % des critères de jugement. Cette analyse a été annulée sur des raisons un peu bizarres, mais en réalité il y a eu une décision du comité de surveillance d'interrompre l'étude prématurément.

Du coup, on a beaucoup de mal à situer l'analyse principale, en termes de risque de faux positif, puisqu'il n'y avait pas d'ajustement du risque alpha sur la décision qui a été prise. Si l'on considère que c'est un épiphénomène et qu'ils ont bien fait de faire l'analyse à ce moment-là, c'est effectivement une étude extraordinaire dans tous ses résultats et on aurait une démonstration, même jusqu'à la mortalité totale qui serait réduite dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo, mais il y a quand même une altération de la confiance que l'on peut porter à ce résultat. Ce résultat reste relativement modeste pour moi, mais c'est vraiment dommage, et cette altération de la confiance dans le résultat est liée à cette incertitude sur le risque alpha, auquel il faudrait se référer pour dire que les résultats sont significatifs. C'est quand même un point.

Heureusement, comme vous l'avez souligné, Professeur Chauveau, ces résultats interviennent dans un contexte global, avec les gliflozines et avec ce médicament dans l'insuffisance rénale sur la première étude DECLARE, qui est très rassurant sur le fait que ce ne soit pas un résultat lié au hasard. Par contre, affirmer que nous avons ici la démonstration que c'est le médicament qui réduit la mortalité totale chez des patients insuffisants rénaux modérés, malheureusement, c'est un peu terni par cette problématique de risque alpha incertain.

Je voulais aussi souligner un dernier point qui est qu'effectivement, c'est la première démonstration que nous avons, sous réserve qu'il s'agisse vraiment d'une démonstration dans le contexte global des gliflozines, sur des critères qui sont extrêmement pertinents et beaucoup plus pertinents que ce que l'on avait avec les IEC et les sartans, qui sont les médicaments considérés comme les plus utiles dans la prévention de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale dans la maladie rénale chronique.

Pierre Cochat, le Président.- Dominique, voulais-tu réagir ?

Dominique Chauveau.- Non, je suis désolé, j'ai été exclu de la conversation pendant un moment.

Pierre Cochat, le Président.- Désolé. Il y a un commentaire de Sylvie Chevret.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne vais pas revenir sur ce que vient de dire François. Il en a déjà parlé. Ce qui me frappe, c'est qu'il a fallu plus de 4 000 patients pour montrer une différence. Vous êtes tous en train de dire que c'est une révolution. Certes, c'est significatif, mais quand on regarde les courbes, en fait les incidences cumulées sont quand même très proches. Avec les chiffres que j'ai vus dans le tableau de l'article, en fait, sur 1 an on évite 4 événements chez 100 patients.

Est-ce vraiment un effet cliniquement pertinent, pour vous, d'éviter 4 événements chez 100 patients ? Les taux qui sont rapportés ne sont pas des incidences cumulées, ce sont des nombres d'événements pour 100 personnes par an. Si on regarde 11,6 versus 15,6, cela

revient à dire que sur 1 an, chez 100 patients, on évite 4 événements par le traitement. Ma question était plus sur la pertinence clinique de cette différence.

Sur le fait d'avoir 4 300 patients pour le montrer, avec des intervalles de confiance qui frôlent 1 sur certains, puisque nous sommes à 0,98 ou 0,97, je suis surprise de votre enthousiasme. C'était mon commentaire.

Dominique Chauveau.- Il faut peut-être mettre en perspective les choses suivantes. Je n'ai pas eu le temps de le faire, mais je l'ai écrit dans mon rapport.

Dans la maladie rénale chronique, il y a deux problèmes. Il y a un certain nombre de patients qui restent stables, avec une insuffisance rénale modérée ou avancée et qui ne vont pas évoluer. Il y en a un certain nombre, une proportion modérée par rapport à la grande cohorte des maladies rénales chroniques de stade 3, peut-être 1 %, 2 % ou 3 %, qui vont aboutir à l'insuffisance rénale terminale. Je rappelle que l'insuffisance rénale terminale, c'est une mortalité accrue. L'espérance de vie d'une femme de 45 ans qui est dialysée est de 10 ans. L'espérance de vie d'une malade qui a 45 ans et qui est transplantée est de 20 ans.

Même si 4 ou 5 événements sont évités, dans le papier auquel vous faites allusion et que nous regardons ensemble c'est 1 événement pour 19 patients traités, mais peu importe si c'est 4 ou 5 sur 100, je crois que c'est vraiment cliniquement important.

Patrick a mentionné aussi, au bout du compte, le fait que notre problématique est que nous avons effectivement un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale, ou plutôt des traitements, la dialyse ou la greffe, mais actuellement, l'attente pour la transplantation est de 5 à 6 ans en moyenne chez l'adulte, sauf si un donneur vivant est identifié. Véritablement, pour nous, il est extrêmement pertinent cliniquement d'avoir un médicament qui, de fait, ralentit la progression.

J'ajoute que le débat que nous avons a été largement anticipé à l'international et qu'un certain nombre de recommandations des sociétés savantes ou de ce que l'on appelle le KDIGO, qui est une conférence de consensus internationale, ont inscrit, au moins pour les diabétiques, ce médicament comme étant une pierre angulaire du traitement, de la même façon que les cardiologues l'ont inscrit dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. La communauté médicale est donc convaincue de cela.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis désolé pour toutes les questions. Nous aurons juste celle de Françoise Degos puis nous serons obligés d'arrêter.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je voulais vous demander si, en termes d'événements cliniquement pertinents, dans les 4 événements dont vous parlez, il s'agit de la non-mise en dialyse des patients ou si ce sont uniquement des diminutions moins importantes du débit de filtration glomérulaire, par exemple.

Dominique Chauveau.- Cela inclut effectivement la réduction du nombre de patients.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le vrai problème est de savoir combien de malades ne vont pas aller en dialyse. Pouvons-nous l'extrapoler, ou avons-nous des éléments pour le dire ?

Dominique Chauveau.- Le critère a été regardé et cela fait partie des figures que je vous ai montrées, Madame Degos.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Françoise, si on a un patient qui perd 50 % de la fonction rénale sur cette période de temps, il serait extraordinaire que sans aucun traitement il n'arrive pas en dialyse relativement rapidement. Le fait de perdre 50 % quand on a déjà un débit de filtration glomérulaire diminué montre que l'on est dans une maladie qui progresse et qui va continuer à progresser. Je ne sais pas ce que tu en penses, Dominique.

Dominique Chauveau.- Il est à très haut risque de progresser, bien entendu. Le paradigme de cela, c'est la néphropathie du diabète mais cela s'applique à un certain nombre d'autres néphropathies.

Si je peux faire deux commentaires pour terminer, c'est d'abord que notre préoccupation aujourd'hui, en néphrologie, va être d'identifier les patients pour lesquels ce n'est pas utile de prescrire ce médicament. Je préférerais le libellé de l'AMM, qui disait « maladie rénale insuffisamment contrôlée », comme je vous l'ai dit en début de mon exposé. Pour dire « insuffisamment contrôlée », il faut faire la preuve que la maladie rénale progresse en dépit des traitements standards. Or, cela nécessite du temps. La plupart des maladies rénales sont assez lentes, mais cela veut dire 1 ou 2 ans de suivi avant de s'engager là-dedans.

Le deuxième commentaire que je voudrais faire revient aux données épidémiologiques, parce que les chiffres cités par Patrick sont tout à fait justes et je les ai fait figurer dans mon rapport, mais en mettant un bémol à cela. C'est-à-dire que l'épidémiologie de la maladie rénale chronique en France, jusqu'à ce papier tout récent, repose sur les données nord-américaines, États-Unis, avec 10 % de maladie rénale chronique. Quand on parle de 10 % de maladie rénale chronique, avec une population de 60 millions en France, on arrive à 6 millions d'insuffisants rénaux chroniques, ce qui est très loin des chiffres que je vous ai montrés puisque je vous ai montré que finalement, 1,5 % ou 1,6 % d'individus seraient authentiquement à prendre en considération, d'ailleurs fort heureusement.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Merci beaucoup pour ton topo et ta réponse à nos questions, Dominique. Nous allons continuer à discuter un peu puis voter.

(Dominique Chauveau quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je suis désolé pour les autres questions. Je crois que Jean-Claude a levé la main.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je l'ai baissée, puisque c'est la question qu'a posée Françoise, donc j'ai la réponse.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Pierre ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- J'ai une précision à demander sur les indications, notamment sur les personnes âgées de plus de 75 ans qui en moyenne, en France, prennent déjà 10 médicaments. Ce n'est pas pour mettre en cause l'efficacité du produit, mais chez les non-diabétiques, une grande partie de cette population, d'après les standards utilisés, vont avoir une maladie rénale chronique. Je crois qu'une étude de cohorte a montré qu'il n'y avait

pas de surmortalité chez ceux qui avaient des DFG assez bas. Y a-t-il un risque de sur-prescription pour cette catégorie dans l'indication que nous discutons ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je pense que tu as raison et c'est un peu ce que Dominique disait à la fin. Quelle va être la population des patients qui doivent recevoir ce traitement ? Le fait de souligner que dans une maladie mal contrôlée par les traitements actuels ces critères doivent être respectés paraît important. Pour des patients de plus de 75 ans qui ont une insuffisance rénale modérée, je ne suis pas du tout sûr que ce soit la population principale pour laquelle il faut le prescrire.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je demandais parce que la plage qui a été donnée en DFG et en créatinémie a l'air extrêmement large.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais c'est à moduler en fonction de l'âge et du vieillissement rénal physiologique. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai un commentaire très rapide pour Sylvie pour dire qu'elle a parfaitement raison, mais qu'en pharmacologie, en général, c'est la taille d'effet que nous rencontrons pour ce type de thérapeutique, et en tant que cliniciens, on s'en contente. C'était pour réconcilier deux mondes.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Quand vous dites « mal contrôlée », cela veut dire qu'il y a un aspect cinétique du contrôle qu'il faudrait quand même un peu préciser, je trouve.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne comprends pas bien ce que tu veux dire, Françoise.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Quand Patrick et Dominique Chauveau disent qu'il faut utiliser cela chez les gens qui ont une insuffisance rénale mal contrôlée, il a bien dit qu'il s'agissait de patients qui s'aggravaient dans un laps de temps, donc il faudrait que l'on arrive à préciser cette notion. De quelle diminution parle-t-on et en combien de temps ? C'est un peu cela qu'il faudrait arriver à objectiver.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Cela veut dire une maladie rénale progressive. Effectivement, faut-il donner des chiffres précis sur la perte de débit de filtration glomérulaire par unité de temps ? Cela va être un peu arbitraire.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais c'est vrai que c'est un concept qui serait intéressant.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est vrai qu'il faudrait peut-être en parler.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. D'ailleurs, il y a pas mal d'études à impact rénales pour lesquelles on parle de perte en millilitre par unité de temps.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Même dans l'évolution spontanée de certaines maladies rénales, c'est ainsi qu'on l'exprime. Patrick Dufour ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai une question sur la tolérance. Patrick a dit tout à l'heure qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras à l'exception de la déplétion volémique, qui est effectivement explicable par le mécanisme d'action du médicament, mais dans cette étude, dans les critères d'exclusion il y avait des patients avec des antécédents cardiovasculaires au sens large. Est-ce que ceci doit être précisé dans notre avis également ?

Pierre Cochat, le Président.- J'aurais envie de dire que non, parce que cela ne fait pas partie des critères de l'étude.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Si, ils sont exclus dans l'étude.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, au sens où ils sont exclus.

Patrick Dufour, membre de la CT.- On ne sait donc pas ce que cela donne chez ces patients-là.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Je me suis peut-être mal exprimé, mais je vais dans le même sens. On ne peut pas les inclure puisque c'est un des facteurs limitants dans l'étude, au même titre que la limitation par rapport à l'AMM. L'indication de l'AMM est extrêmement large et le périmètre dans lequel nous allons voter est bien plus étroit et exclut effectivement les patients cardiaques et les patients qui ont un DFG qui n'est pas compris entre 25 et 75. On ne retient que ceux qui sont entre 25 et 75. Je ne sais pas si vous avez la même analyse.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est un peu paradoxal parce qu'il y a six mois, nous avons vu l'autre indication hors diabète, qui est l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Justement, c'est ce qui me perturbe.

Jean-Claude Daubert.- Les patients avaient des antécédents cardiovasculaires et une fraction d'éjection basse et 5 % avaient un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60, donc on est dans le paradoxe. Nous avons vu dans l'étude le critère combiné d'insuffisance cardiaque et mortalité cardiovasculaire.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Tu vois, c'est typiquement une difficulté de méthodologie d'essai clinique. Je suis bien d'accord avec toi. Tu ne trouves pas, Sylvie ? Je te vois sceptique.

Sylvie Charet, membre de la CT.- C'est une population ciblée par l'étude, quand même.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais on est obligé de faire un tri cardiaque pour étudier l'effet rénal et un tri rénal pour étudier l'effet cardiaque. C'est ce qui s'est fait en pratique. Or, typiquement, les patients concernés vont être les mêmes, et je pense que le nombre de patients cardiaques qui auront un DFG qui justifie un traitement par FORXIGA est très important, et vice versa.

François Gueyffier, membre de la CT.- J'ai regardé les critères d'inclusion et d'exclusion, et cela ne concerne que les patients qui ont eu un accident aigu dans les 12 semaines précédant la randomisation, donc c'est quand même très étroit. 3 mois après un infarctus ou une revascularisation, les patients étaient incurables. Ce n'est donc pas un critère d'exclusion

définitif du tout. Ce n'est pas évident de trouver le truc précis. En pratique, je pense qu'il est logique de reproduire cette exclusion dans les 3 mois, mais pas plus.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. C'est moins sévère qu'on le pensait. Hugues a une dernière question.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je voulais me faire préciser quelque chose qui me trouble. La population dans laquelle est revendiqué le remboursement est, par certains égards, plus importante que la population de l'AMM, puisque si j'ai bien compris, mais peut-être que je me trompe, le critère restrictif de « maladie rénale progressive » ne figure pas dans la demande que nous analysons aujourd'hui. Si c'est le cas, pourquoi ce critère a-t-il disparu ?

Pierre Cochat, le Président.- L'indication de l'AMM, c'était « chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique », point. Il n'y a pas de notion de « progressive ».

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je me suis trompé alors.

Pierre Cochat, le Président.- C'est bien cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le libellé de l'AMM est bien « chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique ». Il n'y a pas d'autre précision dans le libellé de l'indication.

François Gueyffier, membre de la CT.- C'est la remarque de Françoise qui insistait sur l'ampleur des indications, et qui du coup suggérerait de limiter aux progressseurs. Ce n'est pas absurde, mais en effet c'est un peu arbitraire.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, et les données que nous avons ne le démontrent pas.

Claire Brotons, pour la HAS.- Cette restriction correspond aux critères d'inclusion des patients dans l'étude.

Hugues Blondon, membre de la CT.- D'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Je vous propose que nous votions. Le Bureau proposait un ISP, un SMR important et une ASMR III dans le périmètre restreint que nous venons de citer, c'est-à-dire entre 25 et 75, et un SMR insuffisant en miroir pour ce qui sort du périmètre 25-75.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Est-ce que dans l'avis nous noterons la notion de progression de la fonction rénale ?

Pierre Cochat, le Président.- Non. Je suis un peu gêné là-dessus, parce que nous n'avons pas d'élément de démonstration de cela. Cela m'ennuie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Peut-être que nous pouvons le suggérer dans la stratégie.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, à la rigueur dans la stratégie, mais nous ne pouvons pas le mettre dans l'avis que nous donnons.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je ne comprends pas 25-75. C'est la DFG ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Alors tous les patients de plus de 80 ans sont éligibles.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, c'est vrai, il y a un problème.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- La DFG, c'est du vieillissement physiologique normal. Cela part de 120 de DFG à 20 ans et cela descend de 1 par an, comme l'a dit Jean-Christophe. On est donc tous MRC si on vit assez vieux.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais qui te dit que ce ne serait pas bénéfique ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Les études de cohorte publiées dans le BMJ, qui montrent que même chez les gens qui ont une DFG assez basse, avec un stade modéré 3, à partir de 75 ans il n'y a pas de surmortalité.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il n'y a pas de surmortalité, mais il y aura les effets secondaires du FORXIGA.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Autrement dit, la dynamique de l'insuffisance rénale chronique — et je préfère ce thème à MRC, qui a été introduit quand les Américains ont baissé le seuil de la DFG — est moins rapide quand on est très vieux. On ajoute donc un médicament à des gens qui en prennent déjà 10. C'est pour ça que je suis intervenu.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Surtout que j'insiste, trouvez-vous vraiment que ce soit un effet important ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans la définition de la maladie rénale chronique, le DFG est de 60, et pas 75.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je crois que l'évaluation du DFG chez les patients âgés voire très âgés n'est pas très facile. Il me semble que les formules ne sont pas très bien validées chez les personnes très âgées. Je ne sais pas si vous pouvez commenter sur ce point.

Pierre Cochat, le Président.- C'est toujours un débat important. Il y a un papier encore tout récent là-dessus qui remet en question le côté racial des calculs du DFG par la formule CKD-EPI et qui supprime la notion de race qui était introduite là-dedans. Comme tu peux l'imaginer, il y a eu des débats nord-américains à ce sujet-là.

Les réserves que l'on fait sur le grand âge sont effectivement des réserves logiques, mais pour lesquelles la formule ne contourne pas le problème. On l'a quand même. La formule CKD-EPI reste actuellement valable à tout âge dans tout contexte. Je ne dis pas que c'est pertinent, parce que je suis d'accord avec le fait qu'il faudrait tenir compte de l'âge, du vieillissement physiologique, etc. Je suis d'accord, mais actuellement, cela vient encore d'être validé tout récemment au niveau international.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, mais quel est le nombre de personnes à traiter au-dessus de 75 ans pour éviter un événement ?

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord. Cela peut être une dépense de santé absolument considérable, non justifiée, et avec des répercussions qui pourraient être conséquentes, donc il faudrait que nous réfléchissions à la formulation.

Claire Brotons, pour la HAS.- Si je peux ajouter une précision si cela peut aider à la réflexion. Dans l'étude, 10 % des patients avaient un DFG au-dessus de 60. Tout le reste était en dessous.

Pierre Cochat, le Président.- Pourtant, je partage tout à fait ce que vient de dire Patrick. On parle de stade d'insuffisance rénale confirmé en dessous de 60. Déjà, on pourrait déjà exclure les 60 à 75, mais cela ne règlera pas tous les problèmes parce qu'il y a des patients âgés qui ont physiologiquement un DFG inférieur à 60.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est à ce moment-là que le dynamisme pourra intervenir.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Cela va être dans la stratégie et nous pouvons introduire cette notion-là et la progression.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Qui peut prescrire ce médicament ? Autrement dit, est-ce limité aux néphrologues ?

Pierre Cochat, le Président.- A priori, non.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Non, les diabétologues et les endocrinologues y ont accès. Ce n'est pas restreint.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Sur ce point, le laboratoire nous a avertis hier qu'il y avait des projets de modification de BCP qui étendraient les conditions de prescription, donc potentiellement, ce serait très ouvert.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il n'y aurait plus de limite à certains spécialistes.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela veut dire tous les médecins.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Et tous les Français qui vont en avoir.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il serait peut-être intéressant, pour la maladie rénale chronique en dehors des autres pathologies comme le diabète et l'insuffisance cardiaque, que la primoprescription soit faite par un spécialiste néphrologue, par rapport à tout ce que nous disions à l'instant.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais nous allons retomber sur le problème dramatique de l'accès aux spécialistes, Patrick. Nous l'avons vu récemment. François Lacoïn s'est fait le porte-parole des généralistes, à juste titre, par rapport aux prescriptions des gliflozines dans le cadre du diabète, et je ne parle même pas de l'insuffisance rénale. Dans le cadre du diabète, l'accès

aux endocrinologues était terrible et avec une très grande inégalité territoriale. C'est donc extrêmement délicat.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ces patients doivent être suivis par un néphrologue. Ils doivent être dans un réseau. On ne peut pas imaginer qu'ils soient suivis en soins primaires avec un traitement tel qu'on est en train de l'évaluer.

Pierre Cochat, le Président.- Surtout si on introduit cette notion d'évolutivité de l'insuffisance rénale. Je suis totalement d'accord pour le mettre dans la stratégie, et insister sur la notion d'évolutivité.

François Lacoïn, membre de la CT.- Je pense qu'en plus, le nombre de patients qui seraient concernés, qui ne sont pas diabétiques, qui n'ont pas de pathologies cardiovasculaires, qui ont une pathologie rénale isolée et qui seraient concernées, à mon avis, cela ne représente pas grand monde par rapport à l'ensemble de la prescription. Je ne vois donc pas bien la légitimité d'une réserve là-dessus.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Si, en dessous de 60 ans va être la majorité des indications.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est vrai que ces patients ont été vus par un néphrologue, parce qu'ils ont besoin d'avoir un diagnostic étiologique pour savoir pourquoi ils ont une insuffisance rénale. Même si pour beaucoup d'entre eux, on n'arrive pas à établir un diagnostic précis, ils sont en général vus par des néphrologues.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas. Sur le plan territorial, je ne sais pas parce que je ne suis pas sûr que l'insuffisance rénale de la personne âgée un peu polyopathologique, etc., soit vue par le néphrologue. Pour autant, nous pouvons l'introduire.

François Lacoïn, membre de la CT.- Il y a des personnes âgées qui ont une insuffisance rénale qui évolue lentement et pour laquelle il n'y a pas forcément d'indication, mais à la suite de la réflexion que nous avons je ne vois pas comment libeller cela. Comment arriver à écrire quelque chose là-dessus ? Il y a l'évolution dans le temps, mais nous n'avons pas de critère précis d'évolution dans le temps. Que pourrions-nous écrire, avec quels chiffres, sur quelle période, en combien de temps d'aggravation ?

Pierre Cochat, le Président.- Nous n'avons pas cette notion, et il n'y a pas de recommandation sur cette notion. En plus, dans les données dont nous disposons et qui nous ont été fournies par le laboratoire, nous ne l'avons pas non plus. Je pense que nous pouvons le mettre, mais de manière assez grossière, en parlant d'insuffisance rénale progressive. Maintenant, ce qu'a dit Jean-Pierre et que je rejoins en totalité, c'est qu'on ne peut pas se permettre de prescrire ce produit à toutes les personnes vieillissantes, donc il faut trouver une solution.

Même si je ne suis pas très favorable à la limitation de la prescription, il faut peut-être passer par là mais je n'aime pas bien cela, parce qu'on induit une inégalité territoriale. Le patient qui va être pris en charge à Paris pourra être vu plus facilement par un néphrologue que celui qui est en Corse. C'est toujours ce qui me gêne un peu. Nous pouvons mettre en avant, comme

nous l'avions dit pour la diabétologie, qu'il faut qu'il y ait au moins un contact qui soit pris, mais sur le plan réglementaire je ne sais pas comment le formaliser parce qu'il faut que ce soit argumentable.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je vois le truc de Serge. Je trouve que le fait qu'aux États-Unis ils aient limité aux personnes à risque de progression est une bonne remarque, même si c'est un peu flou.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je pense que nous pourrions nous en inspirer.

Pierre Cochat, le Président.- C'est flou parce que le risque de progression, c'est aussi l'âge. À partir d'un certain âge, le DFG baisse vite.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est le spécialiste qui peut en juger. Cela revient à cela.

Pierre Cochat, le Président.- Cela revient aux deux. Il faudrait que ce soit une prévention du risque de progression et une prescription par un néphrologue.

François Gueyffier, membre de la CT.- Un risque de progression au-delà de la perte rénale physiologique liée à l'âge.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais là-dessus tout le monde n'est pas d'accord.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faut au moins soulever le problème.

François Gueyffier, membre de la CT.- C'est une alerte.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je pense que c'est très difficile, parce qu'entre l'indication diabète, qui est maintenant très large avec la nouvelle la nouvelle AMM, l'indication insuffisance cardiaque et maintenant l'indication maladie rénale chronique, on va se trouver devant un produit de très large diffusion et il va être très difficile de le contrôler par l'accès aux spécialistes. Cela me semble totalement irréaliste.

Pierre Cochat, le Président.- Je vais dire un truc qui n'est peut-être pas catholique dans le cadre de la CT, mais ne pourrions-nous pas avoir une discussion avec la DSS là-dessus, Sophie ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous allons les laisser parler après. Je pense que la difficulté sera de restreindre pour seulement une indication à certains spécialistes en sachant que dans les autres indications, ce ne seront pas les mêmes restrictions. Il n'y a pas d'indication sur l'ordonnance donc c'est très compliqué, en pratique, de mettre en œuvre cette limitation. Peut-être qu'ils peuvent compléter, s'ils sont connectés, et si la CNAM veut également ajouter quelque chose.

Pierre Cochat, le Président.- Là, la décision risque d'avoir un impact terrible très vite. Y a-t-il des gens de la DSS ou de la CNAM qui peuvent nous donner leur avis ?

Manon Schwager, pour la CNAM.- De la CNAM, oui. De toute façon je vais rapporter cela en interne, parce que je vois que c'est quand même un souci. Après, je n'ai pas de solution à apporter sur la table sur la façon de gérer cela. Je rejoins Sophie, c'est vrai qu'à partir du

moment où le médicament est disponible pour d'autres professionnels de santé dans d'autres indications, il est compliqué de jouer là-dessus.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûr. Qu'avions-nous mis dans l'avis sur le diabète ? Nous avons parlé des premières prescriptions.

François Gueyffier, membre de la CT.- C'est réservé aux endocrinologues.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela, aux endocrinologues et diabétologues.

Claire Brotons, pour la HAS.- Vous vous interrogez sur l'opportunité d'élargir la prescription initiale annuelle de gliflozines aux médecins généralistes.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, parce que dans le diabète, la CT a suivi les conditions de prescription de l'ANSM.

Claire Brotons, pour la HAS.- Voilà, c'est cela.

Pierre Cochat, le Président.- Comment était-ce libellé, exactement ?

Claire Brotons, pour la HAS.- « La CT s'interroge sur l'opportunité d'élargir la prescription initiale annuelle de gliflozines aux médecins généralistes dans la mesure où le diabète de type 2 est un enjeu de santé publique et où sa prise en charge repose également sur ses prescripteurs. »

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais j'imagine que cela suivait une autre phrase disant que la primoprescription passait par les spécialistes. C'est cela ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui, dans l'avis il était précisé que les prescripteurs sont les spécialistes. Après ce n'est pas celle à ce libellé, mais cela se trouve plus loin.

Pierre Cochat, le Président.- Ne ferions-nous pas exactement la même chose par analogie, en attendant une réflexion plus globale des différentes instances concernées ? Je pense que c'est quand même un gros problème. Si nous avons restreint pour le diabète, je ne vois pas pourquoi nous ne ferions pas la même chose pour l'insuffisance rénale.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est restreint de fait par l'AMM.

Pierre Cochat, le Président.- On peut écrire la même chose en disant que la primoprescription doit être faite soit par un néphrologue soit en lien avec un néphrologue, et que la commission s'interroge, etc., en mettant la même chose. Pour l'instant, nous sommes au stade où nous nous interrogeons, et où nous ne répondons pas, et la réponse, à mon avis, va dépendre de discussions qu'il faut que nous ayons avec d'autres instances comme la DSS et la CNAM. Cela paraît-il possible réglementairement, Sophie ?

Claire Brotons, pour la HAS.- En fait, quand vous écrivez cette phrase, l'ANSM s'est posé la question d'élargir la prescription aux médecins généralistes, donc c'est plutôt dans l'autre sens. Dans l'avis des gliflozines, nous avons rappelé que conformément à l'AMM, INVOKANA faisait l'objet d'une prescription initiale restreinte à certains spécialistes qui étaient

mentionnés, avec renouvellement de la prescription possible par tout prescripteur, et c'est ensuite que vous interrogiez sur l'opportunité d'élargir la prescription initiale à cause des problèmes d'accès. C'est plutôt en ce sens que c'était libellé.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais nous sommes quand même toujours au stade où nous nous posons la question. C'était libellé ainsi ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Ne pouvons-nous pas réutiliser cette formulation pour nous donner un peu de temps et avoir une décision qui tienne compte aussi de tous les enjeux que cela peut avoir au niveau national, en termes de dépenses de santé et de prescription et aussi de pharmacovigilance ? En effet, comme le disait Françoise tout à l'heure, c'est exposé aux effets collatéraux des traitements, des interactions, etc.

Claire Brotons, pour la HAS.- Dans ce cas, souhaitez-vous ajouter dans ce libellé, « en concertation avec le néphrologue » ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je reprendrais exactement la même formulation que nous avons prise pour le diabète, disant que la primoprescription est faite par un néphrologue ou en concertation avec un néphrologue, et que nous nous posons la question d'étendre les autorisations de prescription. Je vois le commentaire de Serge dans le tchat. Je crois que l'albuminurie fait déjà partie des critères d'inclusion dans l'essai.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, justement. Cela veut donc dire qu'il y a déjà des moyens de baliser et de restreindre un peu la population potentielle. Il faut qu'il y ait une albuminurie, il faut que cette albuminurie augmente, je ne sais pas de combien, sur 3 mois.

Pierre Cochat, le Président.- Nous n'avons pas cette notion. S'il y avait une notion de progression de l'albuminurie ce serait bien, mais nous ne l'avons pas plus que la notion de progression de la baisse du DFG.

Serge Kouzan, membre de la CT.- L'augmentation de l'albuminurie au moins 3 mois avant faisait partie des critères d'inclusion. Il y a peut-être plus que cela dans les critères pour permettre de limiter la population incluable.

Patrick Naudet, membre de la CT.- Je ne crois pas qu'il y a eu cette notion d'augmentation dans les 3 précédents mois dans les critères d'inclusion.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est ce que je lis dans le document PIC.

François Gueyffier, membre de la CT.- Cela veut juste dire qu'ils demandent une élévation relativement soutenue, c'est-à-dire pas une élévation ponctuelle et qui disparaît. Cela ne veut pas dire que ce soient des progressseurs. Cela veut juste dire qu'il y a une antériorité. C'est tout.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est un garde-fou, quand même.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est un garde-fou supplémentaire.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je voulais revenir sur un point. Je suis d'accord sur le fait de mettre des restrictions mais il faudrait aussi revenir sur l'étendue de la population cible potentielle et les bénéfices populationnels à attendre en fonction de cette étendue. Je pense qu'il serait bien d'avoir une modélisation populationnelle sur des bases beaucoup plus fiables et précises que ce que le laboratoire a proposé, et qu'il y ait un suivi au moins en termes de volume de la population atteinte et qu'il y ait des modélisations, sur cette population atteinte, du gain en termes de prévention de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, par extrapolation de ce que l'on a vu dans l'étude, et du coup de ce que cela fait économiser comme journées de dialyse dans l'avenir. Cela manque complètement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est un boulot pour la CNAM.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Les personnes à qui l'on pourrait demander cette évaluation sont les personnes de CKD-REIN, avec Bénédicte Stengel. Dans cette étude, il y a quand même eu une population très importante de patients qui ont été suivis plusieurs années

François Gueyffier, membre de la CT.- C'est le registre REIN de l'Agence de biomédecine ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui.

François Gueyffier, membre de la CT.- Effectivement, ça pourrait être un boulot pour eux, et ils ont des moyens humains.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Et surtout les compétences.

François Gueyffier, membre de la CT.- Tout à fait, ils ont les moyens en termes de données et d'expertise dans le domaine.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pourrions faire une réunion commune. C'est le trottoir d'à côté. Ce n'est pas difficile. Cela me paraît être une bonne idée.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous pouvons en parler à Michel Tsimaratos, ce sera un premier contact.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, par exemple.

Sophie dans un premier temps je propose que nous votions quand même mais que nous cadrions au maximum en redisant la notion d'augmentation de l'albuminurie que nous rapporte Serge, en redisant la primoprescription par un spécialiste, et en laissant bien sûr la porte ouverte à un élargissement, mais pas tout de suite.

Entre temps, il faut absolument que nous rencontrions l'Agence de la biomédecine, la CNAM et la DSS, peut-être même tout le monde en même temps pour que nous voyions comment avancer là-dessus, avec peut-être quelques-uns d'entre vous, nous verrons. Nous nous lançons dans quelque chose d'un peu compliqué entre le cœur, le diabète et le rein, surtout qu'actuellement, si vous regardez le RCP du diabète, l'insuffisance rénale est une contre-indication absolue. Il y a pas mal de choses qu'il va falloir revoir.

La proposition du Bureau était un ISP, un SMR important et une ASMR III dans un périmètre restreint qui, suite à ce que nous avons dit, pourrait être de 25 à 60 millilitres par minute, et un SMR en miroir pour ce qui sort de cette fourchette. Cela te paraît-il correct ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est quand même ennuyeux parce que si tu as un jeune adulte avec une néphropathie à IgA qui était à 75 millilitres par minute et qui dégringole en 1 an à 60 millilitres par minute, tu aurais quand même préféré pouvoir introduire avant.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous pouvons laisser aux seuls néphrologues la latitude de le faire entre 60 et 75.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, c'est intéressant.

Claire Brotons, pour la HAS.- Nous pouvons le préciser dans la stratégie thérapeutique.

Pierre Cochat, le Président.- Pour le coup, ce que dit Patrick, les 60 à 75, ce sont vraiment des indications de néphrologues, c'est sûr. Autant les plus bas et les plus âgés, cela ne se discute pas trop, autant ceux-là c'est évident. Pouvons-nous le segmenter ainsi dans l'avis ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Vous faites comme vous voulez.

Pierre Cochat, le Président.- C'est une bonne idée. Je suis de l'avis de Patrick. Est-ce que nous votons globalement et par contre dans la stratégie nous le précisons, ou est-ce que nous votons différemment ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Les deux sont possibles, on peut le préciser dans la stratégie, c'est ce que l'on fait le plus habituellement.

Pierre Cochat, le Président.- Nous précisons dans la stratégie le 60-75 pour les néphrologues impérativement. Nous précisons l'augmentation de l'albuminurie, nous précisons le caractère progressif.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Le caractère progressif peut aussi être sur le DFG.

Pierre Cochat, le Président.- Allons-y, nous votons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 1 voix pour une absence d'ISP. Dans le périmètre restreint, nous avons 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour une ASMR III dans la stratégie. Nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant dans le vote en miroir.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. Désolé pour ce retard, mais c'était un sujet un peu chaud quand même.