



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 novembre 2020

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

## 1. RYBELSUS – Inscription

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Tous les membres peuvent assister aux débats et au vote, y compris M. Daubert que nous accueillons de nouveau.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.**- Je vous quitte.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci Étienne. Bonne garde de tes jeunes enfants.

**██████████, pour la HAS.**- ██████████ va commencer la présentation.

**██████████.**- Nous avons préparé des diapositives. Je peux vous les présenter.

Aujourd'hui, nous allons présenter l'inscription de RYBELSUS, sémaglutide, un analogue du GLP-1 par voie orale, aux doses de 3, 7 et 14 mg en comprimé.

Il s'agit de l'inscription de la spécialité RYBELSUS, par voie orale, indiquée selon son AMM dans le diabète de type 2 en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

Le laboratoire a sollicité une inscription dans un champ plus restreint que son AMM, uniquement en association avec les antidiabétiques suivants : en bithérapie avec la metformine ou en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine et l'insuline.

Les revendications du laboratoire pour ce médicament sont un SMR important, une ASMR IV et un ISP.

Pour rappel, la Commission avait déjà évalué, en février 2019, la sémaglutide par voie injectable ; l'OZEMPIC. Les conclusions étaient un SMR important en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide, pas d'ISP, un SMR insuffisant en monothérapie, en bithérapie avec un sulfamide, en bithérapie avec insuline basale, en trithérapie avec la metformine et l'insuline basale. L'ASMR était de niveau V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2. C'était une voie injectable avec prise hebdomadaire.

Nous avons remis un tableau avec les autres analogues du GLP-1 injectable par voie sous-cutanée quotidienne ou hebdomadaire. Vous pouvez voir qu'en monothérapie, soit ils sont non indiqués, soit le remboursement n'était pas sollicité, soit ils ont un SMR insuffisant. Aucun analogue du GLP-1 n'est utilisable en monothérapie.

En bithérapie avec metformine, ils ont pour la plupart SMR important et ASMR V, sauf VICTOZA qui a un ASMR IV. L'exénatide et l'albiglutide ont eu un SMR insuffisant.

En bithérapie avec un sulfamide, le SMR était important pour BYETTA, BYDUREON et VICTOZA.

En bithérapie avec insuline, aucun analogue du GLP-1 n'a eu un SMR suffisant.

En trithérapie avec metformine et sulfamide, pour la majorité, ils ont SMR important et BYETTA et VICTOZA avaient une ASMR IV.

En trithérapie avec insuline et metformine, seuls VICTOZA, BYETTA, et TRULICITY avaient un SMR important et une ASMR V.

Nous voulions rappeler la place des analogues du GLP-1 dans la stratégie. Les analogues de GLP-1 ont une place limitée : seulement si l'IMC est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline est préoccupante. Au stade de la bithérapie, en cas d'écart à l'objectif supérieur à 1 % d'HbA1c, un analogue du GLP-1 peut être associé à la metformine ou à un sulfamide, si la metformine est non tolérée ou contre indiquée. Au stade de la trithérapie, un analogue du GLP-1 peut être associé à la trithérapie, metformine + sulfamide, si l'objectif glycémique n'est pas atteint, malgré une bithérapie par metformine + sulfamide et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est supérieur à 1 % ou malgré une trithérapie orale incluant la metformine, un sulfamide ou un autre antidiabétique oral. En cas d'absence du contrôle du diabète de type 2 par une bithérapie associant l'insuline basale et la metformine, les possibilités thérapeutiques sont l'ajout d'un analogue du GLP-1 ou l'intensification de l'insulinothérapie.

Pour rappel, la monothérapie et l'association d'un agoniste du GLP-1 avec l'insuline basale seule (en bithérapie) n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 à ce jour.

██████████, pour la HAS.- Je prends la suite pour la présentation des données.

Dans le dossier du laboratoire, il y avait neuf études : quatre versus placebo et cinq versus comparateur actif. Parmi les cinq études versus comparateur actif, une étude n'est pas détaillée dans le document préparatoire. Elle portait sur des patients exclusivement japonais versus dulaglutide au dosage de 0,75 mg alors que la posologie recommandée usuellement est de 1,5 mg. C'était une étude ouverte.

Dans le document préparatoire, nous avons décrit huit études, quatre versus placebo et quatre versus comparateur actif. Parmi les quatre versus placebo, il y en avait une étude, PIONEER 6, qui portait sur des critères de jugement cardiovasculaire, étude de non-infériorité avec marge prédéfinie de 1,8. Le critère de jugement principal était le 3P MACE. En cas de non-infériorité démontrée avec cette marge de 1,8, il était prévu de tester la supériorité.

Les trois autres études versus placebo avaient comme critère de jugement principal la variation d'HbA1c et un critère secondaire qui était la variation de poids. Parmi ces trois études versus placebo, sur ce critère biologique intermédiaire, il y a une étude en monothérapie, chez des patients naïfs de traitement antidiabétique. Il y avait une étude PIONEER 5 chez les patients insuffisants rénaux modérés, l'étude PIONEER 8, évaluant l'association avec l'insuline, en

bithérapie ou en trithérapie, insuline-metformine, donc l'association du sémaglutide oral versus un placebo.

Parmi les quatre études versus comparateur actif, dont le critère principal était également la variation d'HbA1c, avec un critère secondaire qui était toujours la variation de poids, il y avait une étude, PIONEER 2, versus empagliflozine à 25 mg. Dans cette étude, les patients étaient non contrôlés pas la metformine. Elle évalue la bithérapie avec metformine.

Les études PIONEER 3 et 7 ont comparé le sémaglutide oral à une gliptine, la sitagliptine 100 mg. Dans PIONEER 3, les patients étaient non contrôlés par la metformine seule ou la metformine associée à un sulfamide. Il s'agit donc d'une étude qui globalise des patients en bithérapie avec metformine et en trithérapie avec metformine et sulfamide.

L'étude PIONEER 4 est versus liraglutide, analogue GLP-1 injectable. Cette étude comportait également un bras versus placebo. La comparaison du sémaglutide oral au liraglutide était une non-infériorité et non une supériorité.

Si on regarde en détail les résultats, l'étude PIONEER 6, qui portait sur le critère 3P MACE, critère composite comprenant le décès cardiovasculaire, l'IDM et l'AVC non fatal, comparait le sémaglutide 14 mg au placebo. Elle a inclus plus de 3000 patients diabétiques non équilibrés en majorité en prévention secondaire (près de 85 %). Cette étude a démontré la non-infériorité du sémaglutide par rapport au placebo avec une marge de 1,8, mais n'a pas démontré de supériorité.

Je précise que pour OZEMPIC, nous avons le même type d'étude, une non-infériorité avec la marge de 1,8. C'était l'étude SUSTAIN 6 montrant la non-infériorité, mais pas la supériorité.

Pour les trois autres études versus placebo, elles ont montré une supériorité du sémaglutide par rapport au placebo. L'étude en monothérapie est d'un intérêt limité versus placebo, car dans la mesure où nous avons beaucoup de comparateurs, le sémaglutide aurait pu se comparer à un comparateur actif en monothérapie.

Si nous regardons les études versus comparateur actif, l'étude versus empagliflozine, PIONEER 2, évaluant la bithérapie sémaglutide versus empagliflozine, il y a une supériorité démontrée sur le critère de variation d'HbA1c. Le sémaglutide était utilisé à la posologie de 14 mg et l'empagliflozine, 25 mg. On a une supériorité sur l'HbA1c, mais pas de différence sur le critère secondaire variation de poids. Dans les études versus sitagliptine, il s'agissait de PIONEER 3 et PIONEER 7 qui ont montré une supériorité du sémaglutide par rapport à la sitagliptine. Dans PIONEER 3, il s'agissait de patients en bithérapie avec metformine et en trithérapie avec sulfamide et metformine. Les patients en trithérapie représentaient 47 % de l'effectif, donc ceux en bithérapie avec metformine, 53 %.

L'étude PIONEER 4, versus liraglutide, autre analogue du GLP-1, ne prévoyait que la non-infériorité par rapport au liraglutide.

Il n'y a pas d'étude sur sémaglutide par voie orale par rapport à lui-même en injectable, c'est-à-dire par rapport à OZEMPIC.

Quand on regarde le profil de tolérance du sémaglutide par voie orale, il est proche de celui de la voie injectable sous-cutanée, OZEMPIC, avec des événements gastro-intestinaux, les plus fréquents et caractéristiques de cette classe de médicaments du diabète de type 2, avec des nausées, diarrhées et vomissements dans les mêmes proportions qu'avec OZEMPIC par voie injectable.

Il y a eu des cas rapportés de rétinopathie en proportion relativement discrète. C'est un événement signalé avec la molécule également par voie injectable. Il n'y avait pas d'autres signaux en termes d'atteinte pancréatique ou cancer de la thyroïde et pas de signal particulier dans des études en termes d'épisode d'hypoglycémie.

En synthèse, pour le sémaglutide par voie orale, nous avons une étude sur les critères cardiovasculaires montrant une non-infériorité avec cette marge de 1,8 mais pas de supériorité et sept autres études portant sur le critère de variation d'HbA1c trois mois versus placebo et quatre versus comparateur actif. On n'a pas d'étude évaluant la voie orale par rapport à lui-même en injectable.

Nous notons une différence de dose significative entre les deux formes orales et injectables. Pour l'OZEMPIC, la dose maximale est de 1 mg par semaine alors que pour la sémaglutide par voie orale, la dose maximale est 14 mg par jour.

L'EPAR et le RCP de RYBELSUS mentionnent la biodisponibilité absolue faible du sémaglutide par voie orale, qui est dépendante du volume d'eau et des aliments pris avec le médicament. Il est important de prendre le sémaglutide par voie orale à jeun. Il y a un excipient qui facilite l'absorption de sémaglutide, mais qui apporte 23 mg de sodium par comprimé.

Nous avons fait appel à Étienne Larger, de Cochin, qui a fourni un rapport qui vous a été remis. Je lis sa conclusion : « Le sémaglutide oral est le premier peptide à pouvoir être utilisé comme médicament administrable par voie orale. La formulation avec un excipient original permettant une absorption gastrique continue constitue une innovation. Cependant, si on peut se réjouir de disposer d'une forme orale d'un médicament important dans le traitement du diabète de type 2, plusieurs questions persistent. Les analogues du GLP-1 sont des médicaments puissants et qui occupent une place importante dans la pharmacopée du diabète de type 2 par leur efficacité sur le contrôle de la glycémie, mais aussi par la réduction pondérale et sur le pronostic cardiovasculaire et rénal. Ils sont probablement sous-utilisés pour trois raisons : leur prix, le fait qu'il s'agit de médicaments injectables avec comme conséquence le nombre très faible de prescriptions par les médecins généralistes et le fait qu'ils n'aient qu'une place très réduite dans les recommandations de la HAS, des recommandations anciennes qui ne prenaient pas en compte les données de sécurité cardiovasculaire ni la classe des inhibiteurs du SGLT2 qui n'existaient pas lors de la publication de ces recommandations. Ces recommandations doivent être révisées. La forme orale du sémaglutide devrait permettre une prescription plus large en particulier par les médecins généralistes. Cependant, malgré la formulation du médicament avec un activateur

d'absorption gastrique, la biodisponibilité reste très faible avec une importante variabilité inter et intra-individuel. Pour optimiser la biodisponibilité et réduire la variabilité, le médicament doit être à distance des repas, ce qui n'est pas favorable à une bonne observance thérapeutique. Les formes injectables des analogues du GLP-1 sont d'utilisation plus simple que d'autres médicaments injectables, en particulier l'insuline, et leur utilisation est généralement bien acceptée par les patients. L'effet des analogues du GLP-1 sur la perte de poids aide à la popularité et l'autonomie pour les injections est rapidement obtenue chez la plupart des patients. Comme nous l'avons souligné, les critères d'évaluation utilisés et le choix des médicaments auxquels le sémaglutide oral a été comparé dans les études cliniques ont facilité les conclusions et il manque des essais comparatifs plus stringents. Enfin, reste la question du coût de la production, la dose de 14 mg par jour recommandé est 200 fois supérieure à la dose habituelle lorsque le médicament est administré par voie sous-cutanée. »

C'était la conclusion du rapport de M. Larger.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci [REDACTED].

Nous avons le rapport aussi de M<sup>me</sup> Chevret sur le plan méthodologique.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Elle a validé le fait qu'il y avait des analyses sur des populations estimant... Enfin, elle a validé la méthodologie des études de variation d'HbA1c.

**M. LE PRÉSIDENT.**- D'accord.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- J'insiste sur le fait que nous sommes dans une situation compliquée avec les évaluations des gliflozines vues récemment avec un SMR important et une ASMR IV. Ici, nous avons un médicament qui par rapport aux gliflozines n'a pas de démonstration de réduction de risque cardiovasculaire. Il n'est positionnable que sur le contrôle de la glycémie estimée via le contrôle de l'hémoglobine glyquée. Nous sommes dans la même situation qu'avec les hypoglycémiantes. Ils ont quasiment tous des SMR important et ASMR V.

Il est vrai que dans l'absolu, pour moi, ce serait plus du SMR insuffisant, si nous remettons en cause le bien-fondé de l'hémoglobine glyquée comme critère d'évaluation de l'activité des hypoglycémiantes, mais par équité, il est compliqué de faire autre chose que SMR important et ASMR V.

C'est un point de vue. Nous sommes dans une situation intermédiaire où on commence à avoir des médicaments avec des SMR solides sur des bases solides de prévention cardiovasculaire. Nous sommes au milieu du gué. Nous avons cette problématique.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il y a quand même d'autres points qui m'ennuient un peu, la marge à 1,8 sur la non-infériorité. Cela pose quand même question. Il y a le problème de l'HbA1c et aussi les problèmes de biodisponibilité faisant qu'au final, comme le disait le rapport d'Étienne Larger, l'utilisation du produit à distance des repas, ce n'est pas le médicament rêvé notamment par rapport à tous les autres étudiés.

**M. le Pr GUEYFFIER.-** La marge de 1,8 était imposée par la FDA comme extrême à ne pas dépasser. Ils ont proposé 1,3 comme élément plus souhaitable. Le 1,8 a une vertu administrative essentiellement. La marge de 1,8 est complètement aberrante au plan scientifique et clinique.

**M. le Pr GUILLOT.-** J'ai l'impression que, dans son rapport, M. Larger dit qu'il y a un intérêt sur la réduction pondérale et le pronostic cardiovasculaire. Sur le pronostic cardiovasculaire, je ne le vois pas trop. Sur l'étude de non-infériorité, la non-infériorité est démontrée versus placebo, mais ne va pas plus loin.

La réduction pondérale est un objectif important. On avait une présentation sur le diabète qui avait beaucoup insisté sur la réduction pondérale dans le diabète de type 2. Est-ce un élément avec ce médicament qui peut être un plus ?

La deuxième question que je me pose est sur la dose. C'est étonnant de devoir donner 200 fois plus que par voie sous-cutanée. Cela engendre une tolérance pour le moins médiocre. En dehors de la forme orale, qui n'est pas idéale, puisqu'il faut la prendre à distance des repas, je ne vois pas ce qui justifie un ASMR IV.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je te rejoins, personnellement.

**M. le Pr DAUBERT.-** Quand nous regardons l'évaluation des analogues de GLP-1, un se distingue par rapport aux autres, VICTOZA, qui a obtenu ASMR IV alors que tous les autres, dont OZEMPIC, ont obtenu un ASMR V. [REDACTED] peut-elle rappeler les éléments pris en compte pour l'évaluation de VICTOZA ?

J'ai un commentaire qui porte aussi sur le niveau de preuve en matière de sécurité cardiovasculaire ou de prévention cardiovasculaire. Il y a la marge de sécurité à 1,80, mais l'étude qui nous est présentée aujourd'hui pour RYBELSUS porte sur un nombre de patients limité, 3000. Nous sommes habitués à 10 000, 15 000 ou 16 000 avec les gliflozines. Et surtout, la durée de suivi est courte, 16 mois, alors que nous étions habitués à 36 ou 48 mois avec les gliflozines.

Quand nous regardons les courbes d'évolution pour le MACE 3 (courbe de survie), le bénéfice est apparent au départ, au début de l'étude, puis les courbes ont tendance à plafonner. Si nous allons au-delà d'un an, de 52 mois, alors qu'il reste quand même 70 % des patients dans l'étude, nous voyons que les courbes tendent à se rapprocher. La démonstration en termes de sécurité cardiovasculaire, de prévention des événements cardiovasculaires majeurs, me semble faible et discutable.

[REDACTED], pour la HAS.- Sur VICTOZA, il a été vu en décembre 2009 par la Commission pour la première fois. Elle avait vu uniquement des études de variation d'HbA1c. Les analogues du GLP-1, en général, ont une efficacité assez importante sur la variation d'HbA1c. VICTOZA, à l'époque, avait eu une ASMR IV. Le premier analogue du GLP-1 vu en commission était BYETTA en 2007. Il avait eu une ASMR partagée, du IV et du V.

VICTOZA a été vu. C'était le deuxième analogue. Il a été revu en décembre 2018. La Commission avait vu l'étude LEADER sur le critère 3P MACE. Elle avait maintenu l'évaluation de VICTOZA, c'est-à-dire un SMR important en bithérapie avec metformine ou sulfamide ou trithérapie avec metformine et sulfamide ou insuline et metformine et une ASMR IV dans ces associations, sauf en trithérapie avec insuline et metformine. À l'époque, sur la base de l'étude LEADER, la Commission avait maintenu l'évaluation de VICTOZA.

**M. LE PRÉSIDENT.**- OK.

Serge, veux-tu commenter sur les données de François ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Comme disait François, nous sommes vraiment au milieu d'un changement de paradigme dans le diabète avec le fait que l'HbA1c n'est finalement par un critère de substitution clinique correct et que les gliflozines ont un impact cardiovasculaire majeur alors qu'ils n'en ont quasiment pas sur l'HbA1c.

L'évaluation est très difficile. Soit on évalue au critère d'avant et on fait un copier-coller, soit on l'évalue aux considérations prises en compte dans les gliflozines et je ne vois pas l'avantage de cette préparation orale par rapport à ce que nous avons actuellement.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je suis d'accord. Mais nous ne pouvons pas l'évaluer comme avant, parce que la forme orale en tant que telle n'apporte pas grand chose, clairement.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Je suis tout à fait d'accord.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Je reviens sur le problème de la biodisponibilité de la forme orale. Je suis sensible à ce que dit Étienne Larget sur la possibilité d'utiliser le médicament en médecine générale. C'est un point tout à fait réel. J'ai l'impression quand même que, par rapport au même médicament injectable, il y a certainement (mais cela n'a pas été testé) peut-être un petit déficit et que vraiment, il vaudrait mieux utiliser la forme injectable. Je suis gêné de l'aligner avec un SMR important par rapport aux autres. J'ai tendance à dégrader un peu le SMR quand même.

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

**M. le D<sup>r</sup> LACON.**- Je pense au problème de l'injection, mais ce n'est pas vraiment un gros problème et les gens s'y sont habitués. Il est plus difficile de prendre le médicament à distance des repas que de faire des injections. Je ne pense pas que ce soit un plus par rapport à l'injectable.

J'ai vraiment le sentiment de faire un bond en arrière aujourd'hui par rapport à ce que nous avons discuté il y a un mois. C'est un autre débat. Mathilde dit que l'on va réévaluer les GLP-1. C'est d'autant plus compliqué de faire l'évaluation de ce médicament maintenant.

Nous avons très peu de preuves. Nous avons une marge de 1,8. Accepter 80 % d'événements cardiovasculaires supplémentaires dans une non-infériorité, cela me paraît aberrant cliniquement. J'ai beaucoup de mal à donner un SMR suffisant à un médicament.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je suis assez d'accord avec ce que tu dis. L'élément « prise de traitement entre les repas » expose à une non-observance considérable.

Mathilde rappelle que nous allons évaluer les GLP-1 et les gliptines, après avoir évalué les gliflozines.

Je propose de voter avec trois niveaux : monothérapie, bithérapie, trithérapie. Nous allons les regrouper de la manière suivante. Nous pourrions voter en même temps la bithérapie avec metformine et la trithérapie. Puis, nous pourrions voter la monothérapie qui a a priori insuffisant de toute façon, puis la bithérapie + sulfamide qui a a priori insuffisant.

Nous pouvons peut-être commencer par voter la monothérapie et bithérapie avec sulfamide dans deux votes distincts. Puis nous ferons bithérapie avec metformine et la trithérapie.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous faisons deux votes séparés, mais vous dites en même temps si c'est suffisant/insuffisant pour la monothérapie et suffisant/insuffisant pour la bithérapie avec sulfamide.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Si tu veux. D'accord.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Cela permet d'éviter un autre tour.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Absolument.

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

Résultat du vote :

Monothérapie :

SMR insuffisant : 20 voix.

Bithérapie avec sulfamide :

SMR insuffisant : 20 voix.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci.

Maintenant, nous votons la bithérapie avec metformine et la trithérapie, mais je propose que nous fassions peut-être deux votes consécutifs, pour SMR suffisant et insuffisant.

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

Résultat du vote :

Bithérapie metformine :

SMR suffisant : 8 voix

SMR insuffisant : 12 voix

Trithérapie :

SMR suffisant : 7 voix

SMR insuffisant : 13 voix

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est donc un SMR insuffisant pour l'entièreté de l'AMM de ce médicament, donc pas besoin d'ISP.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous allons avoir une audition, je pense.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est normal que l'industriel se défende, nous l'adopterons le 18. Il y a aussi un libellé à stabiliser pour les arguments du SMR insuffisant.

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