

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 décembre 2020

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 services, 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

oratoire

1. RYBELSUS (sémaglutide) (CT-18787) Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons faire rentrer le laboratoire Pierre Fabre.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tous les membres siègent sans lien. Je les fais rentrer.

Messieurs EMIEL, KHAZNADJI, BONNET et Madame PATEL rejoignent la séance.

M. Le Président.- Bonjour Messieurs. Rebonjour Monsieur EMIEL.

M. EMIEL.- Rebonjour Monsieur le Président. Nous sommes quatre de notre côté.

M. Le Président.- Très bien. Nous allons procéder de la même façon que tout à l'heure, c'est-à-dire que l'on va faire la présentation HAS par le chef de projet.

Le Chef de projet.- C'est bon. Je peux y aller, ou vous attendez encore des gens ?

M. Le Président.- Non, vas-y.

Le Chef de projet.- Pour rappel, les conclusions de la commission lors de l'avis rendu le 4 novembre 2020 : un SMR insuffisant avait été attribué et motivé par la seule démonstration de la non-infériorité du sémaglutide sur le critère de jugement composite 3P-MACE avec une borne de non-infériorité jugée peu exigeante à savoir :

Il y avait également une absence de démonstration de la supériorité du sémaglutide par voie orale par rapport au placebo, sur le critère de jugement cardiovasculaire dans l'étude de PIONEER-6. Il y avait également une absence d'étude versus la forme injectable en sous-cutanée du sémaglutide OZEMPIC® en administration hebdomadaire. Et malgré l'intérêt potentiel d'une voie orale dans la prise en charge des patients pour améliorer la qualité de vie et l'adhérence au traitement, la commission a relevé que la dose nécessaire par voie orale était extrêmement élevée. Il y avait une biodisponibilité faible et une importante variabilité inter et intra individuelle, ce qui impliquait la prise du médicament à distance des repas, ce qui ne favorisait pas une bonne observance thérapeutique.

RYBELSUS® n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type II, en monothérapie et en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète au regard des alternatives.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. EMIEL.- Très bien. Merci Monsieur le Président. Madame la Vice-Présidente, le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, merci à nouveau de nous permettre de faire cette audition à distance.

Je ne suis Patrick EMIEL. Je suis accompagné cette fois-ci de Monsieur Lamine KHAZNADJI, vice-président en charge des affaires médicales aux opérations cliniques et réglementaires, et de Madame Salima PATEL, responsable de l'accès au marché. Nous avons également demandé au Professeur Fabrice BONNET, diabétologue au CHU de Rennes, de nous accompagner en tant qu'expert clinicien pour cette audition.

Avant de lui passer la parole, vous avez eu une présentation devant vous, je pense qu'elle ne passe pas à l'écran. Avant de lui passer la parole, je voudrais en quelques mots rappeler notre demande. Comme vous l'avez dit, Madame, il s'agit aujourd'hui de RYBELSUS®, un analogue de Glp-1, le sémaglutide. C'est une molécule que vous connaissez d'ailleurs, puisqu'elle est commercialisée sous la forme injectable, sous le nom de marque OZEMPIC®. Aujourd'hui, nous parlons de sa forme orale.

Lors de son passage en commission, vous l'avez également dit, vous avez attribué à notre spécialité RYBELSUS®, c'est un SMR insuffisant, essentiellement sur la seule démonstration de la non-infériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement cardiovasculaire. Nous considérons que le traitement des patients diabétiques de type II ne peut pas reposer que sur le seul aspect cardiovasculaire.

D'autres critères sont également importants. Ils sont d'ailleurs repris dans les recommandations de la HAS dans le cadre de la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type II. Celle de 2013 est toujours en vigueur.

En effet, faire perdre du poids ou traiter l'hyperglycémie ont un intérêt, et non des moindres pour le médecin et le patient. Le choix du patient, la préférence patient, c'est important dans une pathologie chronique, avec les problématiques de l'acceptation et de l'observance des traitements.

Nous demandons donc à la commission de revoir sa position et d'attribuer à RYBELSUS® un SMR important, comme les autres produits utilisés aujourd'hui dans le diabète.

Je laisse maintenant le Professeur BONNET apporter quelques précisions à la commission et son avis de clinicien.

M. le Dr BONNET. - Bonjour à tous. Il existe actuellement à un consensus pour dire qu'il y a deux grandes classes d'antidiabétiques qui sont associées à un bénéfice cardiovasculaire, dans le diabète de type II :

- les inhibiteurs de SGLT2, avec une action assez spécifique de protection vis-à-vis de l'insuffisance cardiaque qui a été retrouvée dans chaque essai.
- et une protection rénale avec une moindre progression de la néphropathie diabétique.

Je tiens juste à faire remarquer que les inhibiteurs de SGLT2, dans leurs essais respectifs de sécurité cardiovasculaire ont montré un effet sur le critère composite MACE, 3P-MACE qui était

atteint en non-infériorité, mais pas démontré en supériorité. C'est le cas notamment de diclertimie, avec la dapagliflozine, qui le seul SGLT2 que nous avons pour l'instant à notre disposition en France.

L'autre grande classe, ce sont les analogues du récepteur du Glp-1. Ils sont commercialisés maintenant depuis pratiquement sept ans. Le chef de file a été VICTOZA avec l'étude LEADER, qui a montré un effet bénéfique cardiovasculaire, qui a ensuite été suivi par d'autres molécules, d'autres essais : EXSCEL avec l'exénatide, qui était BYETTA, REWIND avec le dulaglutide, TRULICITY. Et il y a eu aussi, avec le sémaglutide injectable SUSTAIN-6.

De nombreuses méta-analyses ont montré qu'il y avait un effet significatif de réduction du MES avec les agonistes du récepteur du Glp-1, à la fois versus placebo, mais aussi versus insuline. Ceci a conduit les sociétés savantes, et notamment une prise de position conjointe, européenne et nord-américaine l'an dernier, qui a été endossée, ensuite par notre société francophone de diabétologie, la SFD, de revoir un peu son paradigme et de proposer chez un patient diabétique de type II avec maladie cardiovasculaire avérée, un choix spécifique entre l'une de ces deux classes, soit un inhibiteur de SGLT2, surtout s'il y a une notion d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale, ou agoniste du récepteur du Glp-1, et comme il est écrit, en particulier, s'il y a la notion d'une maladie athéromateuse prédominante.

Quelques mots sur le sémaglutide par voie injectable. A été testé dans une étude de sécurité cardiovasculaire, il y a déjà quelques années, SUSTAIN-6, avec un effet favorable, un *hazard ratio* à 0,74, sur le MES, un P à 0,02.

Le laboratoire a ensuite cherché à développer une forme orale avec la même molécule, le sémaglutide. C'est pourquoi l'étude de sécurité cardiovasculaire avec cette forme orale a eu un gabarit beaucoup plus réduit, beaucoup moins ambitieux, avec un effectif et un nombre d'événements beaucoup plus faible. L'objectif était de montrer qu'il y avait une cohérence avec les données déjà montrées avec le sémaglutide injectable. Ce fut le cas à l'arrivée, sans signal négatif, avec un *hazard ratio* qui est à 0,79, et une borne supérieure de l'intervalle de confiance qui est à 1,11. On est nettement en dessous de la norme classiquement retenue pour démontrer la non-infériorité de 1,3.

Diapositive suivante. L'objectif de la prévention du risque cardiovasculaire est éminemment important dans le diabète de type II, mais elle n'est pas exclusive. Nous traitons des patients, par définition hyperglycémiques qui, avec une HbA1c et une glycémie élevée. Comme je l'enseigne aux étudiants, comme je l'enseigne aux futurs médecins, le diabète se définit par ses complications spécifiques qui sont liées à l'exposition chronique à l'hyperglycémie, qui sont les complications microangiopathiques et en premier chef, la rétinopathie diabétique, mais aussi la neuropathie et la néphropathie diabétiques.

Prendre en charge le patient diabétique, c'est à la fois tenir compte de son risque cardiovasculaire, mais aussi du risque de complications microangiopathiques. Ce n'est pas l'un à

la place de l'autre, mais c'est l'un et l'autre. Nous avons donc besoin d'outils performants pour abaisser l'HbA1c, qui est certes un marqueur d'efficacité et de glycémie, mais qui est corrélé aussi aux complications.

Sur cette diapositive, nous voyons la puissance de feu des différents antidiabétiques que nous utilisons en deuxième et troisième ligne, hors insuline, que j'ai enlevée. Nous voyons que les inhibiteurs de DDP4, qui sont couramment utilisés, notamment en soins primaires, ont un effet assez modeste, assez modéré, avec une baisse d'HbA1c de -0,6, -0,7 %. C'est le cas aussi des sulfamides. Les inhibiteurs de SGLT2 ont à peu près le même effet, -0,8. Ils ont d'autres qualités que j'ai soulignées. C'est pourquoi nous nous sommes tournés depuis cinq ans, assez souvent vers les agonistes du récepteur du Glp-1 et par voie injectable, avec le chef de file qui a longtemps été VICTOZA 1,8, le liraglutide, parce qu'il y a une baisse de HbA1c plus importante, -1 % qui était comparable à l'insuline, et ce n'est pas rien. Et, il y a eu un développement des voies injectables hebdomadaires, une fois par semaine avec TRULICITY, dulaglutide, 1,5 milligramme, où la baisse est encore un peu plus importante, -1,2, et le sémaglutide, OZEMPEX par voie injectable qui est le plus puissant de nos injectables à moins 1,5 %.

Le sémaglutide par voie orale a été développé, mais avec une biodisponibilité qui n'est pas parfaite, mais qui n'est pas un gadget. Par la voie orale le sémaglutide oral à 14 milligrammes donne une baisse d'HbA1c de -1,1 %. C'est tout à fait comparable, dans une étude de comparaison directe d'ailleurs, avec le VICTOZA 1,8 qui a été longtemps notre *gold standard* et notre référence.

Cela positionne le sémaglutide d'oral comme apparaissant l'antidiabétique oral le plus puissant en termes d'HbA1c à notre disposition.

Diapositive suivante. Dans quel cadre thérapeutique pourrions-nous utiliser le sémaglutide oral ? Typiquement, chez les patients diabétiques de type II, en déséquilibre glycémique, je dirais assez important, au stade de la bi ou de la trithérapie, des patients qui sont en échec d'une bithérapie classique, metformine + inhibiteur DPP4 avec Hb1Ac à plus de 8 %, ce qui veut dire que des glycémies moyennes non négligeables à plus de 1,80, voire 2 grammes.

Le patient, et le médecin traitant aussi attendent que l'on fasse quelque chose. Que peut-on faire ? Optimiser le traitement oral, c'est évidemment la solution parfois la plus simple, ou proposer un traitement injectable. Mais il y a aussi l'aspect du poids qui est important. Si possible, éviter une prise de poids ou favoriser une perte pondérale, éviter des hypoglycémies. Et la préférence du patient qui joue un rôle capital, puisque nous sommes dans une maladie chronique, avec une adhésion au long cours que nous devons obtenir.

Diapositive suivante. Voilà le cas pratique de Monsieur T 59 ans, qui est traité par la bithérapie la plus classiquement utilisée. JANUVIA, sitagliptine, metformine, dose maximale. L'HbA1c est en train de s'élever progressivement, on dépasse 9 %. La moyenne glycémique, on est à un peu plus de 2,10 grammes. Le patient a une obésité, par ailleurs.

Que pouvons-nous proposer à Monsieur T ? C'est ce qu'il attend de nous. Et il y a une hyperglycémie qui est loin d'être anodine. Quel choix thérapeutique et ensuite quelle préférence patient ? L'option la plus simple que nous avons pu utiliser dans le passé, c'est de rajouter un sulfamide, d'avoir une trithérapie orale, mais la baisse de HbA1c va être de -0,7 % au maximum, avec un risque d'hypoglycémie et de prise de poids. Et la sécurité cardiovasculaire des sulfamides hypoglycémisants est plus qu'aléatoire. Il y a même des arguments pour une certaine toxicité cardiovasculaire.

Rajouter un inhibiteur de SGLT2, cela peut être attractif, mais nous avons quelques soucis. Actuellement, la trithérapie, inhibiteur de GLT2, metformine et inhibiteur de DPP4 est hors du périmètre de remboursement. Et surtout, les inhibiteurs de GLT2 sont assez délicats à manier. Il y a des précautions d'emploi à respecter, là, particulièrement chez un patient qui peut être polyvasculaire. En présence d'une artériopathie des membres inférieurs, nous serons vigilants vis-à-vis du risque d'amputation distal, avec ce signal. Mais c'est surtout, chez des patients fortement déséquilibrés, le risque de l'acidocétose qui peut nous gêner.

Que nous reste-t-il ? Le mettre sous insuline glargine ou le LANTUS, on l'a beaucoup fait. Oui, le patient n'est pas souvent ravi, mais on expose à une prise de poids, un risque d'hypoglycémie. Et, je dirais que le bénéfice cardiovasculaire de cette mise sous insuline, ce n'est pas démontré.

C'est pourquoi nous nous sommes beaucoup tournés vers les analogues du récepteur Glp-1 depuis cinq ans, avec un bon succès dans un bon nombre de cas, et une alternative sérieuse à l'insulinothérapie. Mais le fait d'avoir une forme orale d'un agoniste du récepteur du Glp-1 est un plus indéniable dans des situations où le patient refuse, dans des situations où la mise en place de l'injection est problématique et l'observance est aléatoire. C'est un plus dans notre arsenal thérapeutique, dans des cas compliqués ou difficiles.

Avoir un Glp-1 oral, oui. Ce n'est pas, encore une fois, un gadget avec une biodisponibilité qui serait plus qu'aléatoire. Il y a eu des études de comparaison avec le VICTOZA 1,8, qui a été longtemps notre référence, c'est la dose maximale. C'est -1 % d'Hb1Ac, ce n'est pas un comparateur bidon, la baisse d'Hb1Ac était importante. Plus de 60 % des patients étaient contrôlés avec une Hb1Ac à -7 % sans hypoglycémie et prise de poids.

Et, il y a eu deux études de comparaison directe avec des comparateurs oraux que je qualifierais de pertinents. L'un, un inhibiteur de GLT2, l'empagliflozine 25 milligrammes, avec une supériorité démontrée du sémaglutide oral pour la baisse de l'Hb1Ac. L'autre, c'est le JANUVIA 100 milligrammes qui est extrêmement prescrit, avec une supériorité, encore une fois démontrée. C'est ce qui permet de positionner la puissance du sémaglutide oral versus placebo et versus comparateur actif en termes de baisse d'Hb1Ac.

Le profil de tolérance, c'est celui du sémaglutide que l'on commence à bien connaître depuis quelques années, à la fois sur le plan général et sur le plan cardiovasculaire. La préférence entre l'oral et l'injectable va revenir au patient, bien entendu. Et la préférence du patient dépend de sa

psychologie, de son parcours de vie, de son mode de vie, d'éléments sociologiques et des représentations qu'il a du traitement, des complications de l'injectable. Il y a des patients qui sont très contents d'avoir un injectable et à avoir moins de comprimés, mais il y a aussi des patients qui refusent catégoriquement l'injectable, même si ce n'est pas de l'insuline.

J'ai trois ou quatre patients dans tous les patients que je suis, qui refusent catégoriquement tout injectable. Et une patiente que j'ai revue il y a moins d'un mois est entre 9 et 10 % d'Hb1Ac. Elle vient régulièrement, elle n'est pas en rupture thérapeutique, mais elle ne veut pas entendre parler de la moindre injection. En revanche, elle est prête à prendre un comprimé.

Selon les patients, il y a des préférences qui peuvent être totalement différentes. Le fait d'avoir plusieurs posologies du comprimé, 3, 7, 14 milligrammes, c'est important pour une petite ration douce pour limiter les effets digestifs, et si des effets digestifs arrivent, de pouvoir rétrograder et diminuer la posologie. C'est plus compliqué avec les stylos. Le patient se rend à la pharmacie avec une boîte de quatre stylos pour un mois qui sert plutôt à la phase initiale. C'est plus compliqué, après, de revenir à une forme antérieure.

Une parenthèse aussi, le stylo, c'est assez encombrant. C'est du plastique, ce n'est pas très biodégradable. Le blister de comprimés est un peu plus simple.

Le mode d'administration peut réellement avoir un impact sur l'observance thérapeutique, mais c'est un challenge important pour nous, pour les patients et les médecins traitants. On estime que 20 % des traitements injectables dans le diabète ne sont plus pris au bout d'un an.

Le sémaglutide oral nous aidera enfin dans la prise en charge de patients que l'on qualifie de diabétiques résistants. Il s'agit en fait d'une double résistance. Il y a une résistance du médecin, mais qu'il peut être compréhensible parce que, notamment en soins primaires, il faut du temps pour convaincre le patient, susciter son adhésion, faire de l'éducation thérapeutique. Il est nécessaire de montrer comment on manie le stylo, quels sont les sites d'injection, comment on fait. Tout ceci prend du temps.

C'est peut-être l'une des raisons pour lesquelles, en médecine générale, les Glp-1 injectables ont une part de prescription très faible depuis cinq ans. Il y a une résistance du patient et je l'ai bien évoquée. Et je dirais qu'il y a une résistance physiopathologique dans des cas où il y a une obésité, une insulino-résistance importante, des altérations de l'insulinosécrétion. Tout ceci contribue à mettre en échec un certain nombre de thérapeutiques.

Le fait d'avoir le sémaglutide par voie orale nous permettrait d'avoir un outil supplémentaire dans notre arsenal thérapeutique et de pouvoir proposer le traitement ou la combinaison de traitement la plus appropriée à chaque cas pour nos patients, en tenant compte de tous les paramètres nombreux que j'ai évoqués, notamment le cardiovasculaire et la préférence patient.

M. EMIEL.- Merci Fabrice d'avoir apporté cette position et cet avis du clinicien, si je devais résumer RYBELSUS®...

M. Le Président.- Désolé, mais le temps est déjà un peu dépassé. Nous ne pouvons pas l'occulter par rapport aux autres intervenants.

M. EMIEL.- Je peux conclure avec une phrase, Monsieur le Président, juste une phrase ? Vous avez vu un peu à cette présentation. Ce que nous demandons à la commission, c'est de ne pas remettre totalement en cause, à ce stade, le bien-fondé du contrôle glycémique de l'hémoglobine glyquée comme critère d'évaluation de l'activité des hypoglycémisants et d'attribuer à RYBELSUS[®] un SMR important, dans un souci d'équité par rapport à l'évaluation de l'ensemble des produits du diabète. Et de notre côté, nous avons revu aussi notre position en demandant une ASMR de niveau V et non IV.

M. Le Président.- Nous n'allons passer aux questions. Y a-t-il des questions ou des commentaires parmi les membres de la commission ? J'avais une question à poser à Monsieur BONNET. Vous avez bien utilisé l'argumentaire Hb1Ac, que je comprends tout à fait mais selon vous et indépendamment de tout argumentaire de tel ou tel des antidiabétiques, vous considérez qu'à ce jour, c'est le critère de jugement principal ou c'est plutôt le MACE ?

M. le D^r BONNET.- Idéalement, ce sont les deux. On peut rajouter aussi le critère de poids, le critère qualité de vie, c'est toute la complexité. Ce que je voulais dire, c'était que les patients nous appellent pour dire : « Docteur, je suis à 2,50 grammes, au secours, faites quelque chose. » Certains sont dans un déni et ne nous appellent pas du tout. Mais ce critère glycémie, on ne peut pas leur dire : « écoutez, je vous ai donné un traitement qui va diminuer votre risque d'infarctus, j'en suis heureux », le patient attend autre chose. C'est en même temps pas du tout antinomique. Il faut prendre en considération tous ces aspects et notamment le MACE, évidemment. Il y a l'aspect des complications. Et encore, on peut aller ensuite jusqu'aux complications hyperosmolaires, mais l'hyperglycémie, sauf si l'on est 1,30 gramme, ce n'est pas rien. C'était juste cela. Il y a vraiment une quadrature du cercle qui est un peu compliquée.

M. Le Président.- OK. Une question de Valérie Garnier.

M^{me} le D^r GARNIER.- Merci. J'ai deux questions. Ma première question, c'est que vous avez parlé de l'association avec la metformine. Quel est votre commentaire par rapport aux associations en bi ou tri avec la place des sulfamides ?

Et ma deuxième question, c'est au niveau de la pharmacocinétique dont nous savons qu'elle est assez variable par cette voie orale. Quand on est sur sémaglutide injectable, on peut aller jusqu'à un milligramme par semaine qui n'a pas d'équivalent au niveau des comprimés, puisque sauf erreur de ma part, la posologie maximale de 14 milligrammes per os correspondrait au dosage intermédiaire de 0,5 milligramme par semaine en injectable.

Voilà ce sont mes deux questions, la place des sulfamides et la et la pharmacocinétique.

M. le D^r BONNET.- La place des sulfamides a été plus réduite. J'ai évoqué les incertitudes, voire même les inquiétudes au niveau cardiovasculaire, le risque d'hyperglycémie, mais aussi la baisse

d'Hb1Ac qui s'évanouit assez vite et qui ne dépasse pas -0,7. Dans les études de face à face, ils ne faisaient pas mieux que les inhibiteurs de DPP4, par exemple. Après, il y a un éventail de thérapeutiques, je ne peux pas dire RYBELSUS® remplacerait le sulfamide. Il y a la tolérance, il y a beaucoup de paramètres.

Mais pour répondre par rapport aux sulfamides, en pratique, si l'on peut les éviter, on essaye de les éviter. Je parle au nom de pas mal de diabétologues. Pour la biodisponibilité, il y a, indéniablement, il y a des limites de cette biodisponibilité. Il faut le prendre à jeun. Cela m'évoque le lévothyroxine que l'on a en endocrinologie, certains patients le prennent très bien une demi-heure avant, d'autres moins bien. Il y a une variabilité qui peut être patient dépendant, indéniablement. Et là encore, c'est de voir si le patient est prêt à le faire ou pas.

L'injectable, il y a aussi des patients qui oublient. Une fois par semaine, c'est formidable, mais ils nous disent, pour ceux qui acceptent de nous le dire, que l'observance, parfois, on pense plus facilement à une fois par jour qu'une fois par semaine. Vous voyez que parfois, aucun système n'est parfait, et il faut vraiment un traitement à la carte en tenant compte de ce que le patient peut se faire ou ne pas faire pour à la fois ni gaspiller le produit ni la prescription.

M. Le Président.- Merci. Serge KOUZAN.

M. le D^r KOUZAN.- Je voulais revenir sur la variabilité inter et intra-individuelle. Que pensez-vous de l'amplitude de cette variation et de son application clinique ?

M. le D^r BONNET.- Je ne l'ai pas testée en clinique pour voir des différences éventuelles, je ne peux qu'extrapoler cette variabilité. Après, je m'intéressais au jugement des critères de comparaison sur l'Hb1Ac par rapport à des comprimés, deux comparateurs actifs, un comparateur injectable. On a l'impression qu'une bonne majorité a un vrai effet. On est dans un essai clinique, certes, et on sait que ce sont des patients pas toujours représentatifs, mais je m'appuierai là-dessus. Je n'ai pas pu le tester en pratique clinique pour savoir s'il y a des modifications plus ou moins importantes. Mais encore une fois, on peut proposer, si le patient est prêt et accepte, là aussi, ces petites contraintes de la prise orale à jeun.

Mais je n'ai pas d'équivalent pour vous dire : cela me donne une référence, et je n'ai pas à tester le produit. Je ne peux pas vous en dire plus que les faits qui apparaissent dans les essais, qui sont des essais en double aveugle.

M. Le Président.- Hugues BLONDON, je crois que tu avais une question, tu as levé la main.

M. le D^r BLONDON.- Non, pas de question.

M. Le Président.- Voulez-vous poser des questions ou commenter ?

Le Chef de projet.- Oui. Je voulais poser deux questions. Je voulais demander au laboratoire pourquoi il avait choisi la marge de 1,8 pour l'étude sur les critères cardiovasculaires ?

Puisqu'habituellement, la marge est plutôt que de 1,3, dans les études qu'on voit, et notamment l'étude LEADER avec le liraglutide ?

Et j'avais une deuxième question sur l'étude PIONEER-8 qui était une étude en association avec l'insuline, soit bithérapie ou bithérapie avec metformine, une étude versus placebo. Il me semble qu'il aurait fallu comparer plutôt à l'insuline rapide, dans cette étude. Je voulais vous poser la question du choix du placebo.

M. le D^r BONNET.- Je ne peux pas répondre à la place du laboratoire sur le critère de 1,8. La borne 1,8, évidemment que je la trouve aberrante, et qu'elle n'était pas nécessaire en plus. En-dessus, bien sûr, classiquement, c'est 1,3. Je ne sais pas si le laboratoire avait très peur en développant le produit qu'il ne soit pas efficace, je ne sais pas.

M. le D^r KHAZNADJI.- Nous répondions à des normes notamment de la FDA au moment où nous avons *designé* ces études. Et il se trouve que si l'on fait référence à l'étude PIONEER-6, comme vous l'avez bien souligné, et comme vous l'avez bien vu, c'est véritablement une étude qui est pré-mise sur le marché. C'était réellement une étude de sécurité qui n'était pas du tout spécifiquement pour être *designé* en supériorité, très clairement. Par la suite, les exigences quand on avait fait le *design* des études, étaient celles-ci à l'époque.

M. Le Président.- Très bien. Une question de Serge, tu poses une question ?

M. Le Président.- Je l'ai déjà posée, par contre, j'en profite. Je voudrais demander à notre expert invité s'il y a un lien bien établi entre la glycémie et les complications microangiopathiques ? Je ne parle pas des complications vasculaires et rénales. Est-ce vraiment établi dans la littérature ou cela va-t-il être remis en question, un peu comme le fait que des médicaments qui n'ont quasiment un peu d'effet sur l'Hb1Ac ont un impact cardiovasculaire majeur ?

M. le D^r BONNET.- C'est un point très important. Oui, le lien existe dans le type I et dans le type II, avec des données, bien sûr au départ, épidémiologiques, sur l'exposition chronique, l'intensité et la sévérité de l'exposition chronique, ensuite la survenue de la rétinopathie, par exemple. Mais cela a été le cas aussi avec la microalbuminurie.

Il y a aussi des études d'intervention, et c'est intéressant pour aller plus loin dans la causalité. Je pense notamment à l'étude ACCORD où ils ont testé une intensification assez brutale, d'ailleurs des glycémies chez des types II, versus une diminution plus soft qui était avec beaucoup d'insuline, beaucoup de traitement.

Il n'y a eu aucun effet sur le cardiovasculaire, voire même un petit surrisque, sans doute lié à des hypo et une prise de poids. Mais dans ACCORD sur la rétinopathie, il a bien été publié qu'il y avait une moindre progression de la rétinopathie diabétique chez les patients qui avaient bénéficié d'une baisse de Hb1Ac plus importante.

On voit bien, cette discordance qu'on peut avoir entre ne pas augmenter le risque cardiovasculaire, bien sûr, mais la rétinopathie était associée avec les données épidémiologiques et ces données d'intervention.

M. Le Président.- Très bien. On vous remercie beaucoup pour toutes ces interventions et vos réponses à nos questions, et on vous remercie de vous déconnecter.

M. EMIEL.-Très bien. Merci à vous.

M. Le Président.- Bonne journée, au revoir.

Messieurs EMIEL, KHAZNADJI, BONNET et Madame PATEL quittent la séance.

M. Le Président.- Jean-Claude, tu veux intervenir ?

M. le P^r DAUBERT.- Je voulais dire que je ne comprends toujours pas bien pourquoi le laboratoire a développé cette forme orale alors qu'il disposait d'une forme sous-cutanée qui est très efficace, qui est éprouvée, cela fait sept ans. Une injection hebdomadaire, ce n'est tout de même pas le bout du monde, ce n'est pas une forte contrainte. Cette forme sous-cutanée est celle qui provoque l'abaissement le plus important de tous les anti-diabétiques anti-Glp-1 ou Glp-2 et qui, en plus, a été démontré sécuritaire sur le plan cardiovasculaire, dans une étude qui était une étude correcte, avec un nombre important de patients et un suivi très long.

Et là, ils viennent nous présenter cette forme orale avec une biodisponibilité qui est bien médiocre, avec une baisse d'Hb1Ac qui est correcte, mais qui n'est pas très différente de ce que l'on a vu avec l'epifotine, et surtout avec un essai de sécurité cardiovasculaire qui est un non-sens. C'est un essai qui a été fait sur un petit nombre de patients, à peine plus de 2 000 et sur une durée de suivi très court, avec une marge en plus de non-infériorité que l'on a discutée tout à l'heure. Je pense qu'il est très difficile de retenir un antidiabétique oral aujourd'hui sur des données qui sont aussi fragiles. Alors que d'un autre côté, ils ont une forme sous-cutanée qui est parfaitement validée.

M. Le Président.- C'est vrai, je suis d'accord. François.

M. le P^r GUEFFNER.- Je voulais revenir sur la question de Serge. C'est vrai que Fabrice BONNET a fait un exercice assez compliqué de défendre ce dossier qui n'est pas très satisfaisant. Et par rapport à la question sur l'hémoglobine glyquée et les complications microvasculaires, il y aurait beaucoup à dire, mais quelques mots ont un peu lapidaires.

L'étude ACCORD à laquelle Fabrice a fait allusion était aussi accompagnée d'une surmortalité, qui a imposé son arrêt prématuré. Il y a des médicaments qui ont montré un bénéfice sur les complications oculaires du diabète. Et c'est marrant parce que c'est assez rarement un critère de jugement exploré dans les études récentes. C'est une étude avec l'ajout de fénofibrates aux statines, dans une étude américaine. L'étude ACCORD dont il parlait, c'était pour le contrôle de la glycémie. Là, c'était pour le contrôle de la cholestérolémie chez les diabétiques.

Et il y avait la maîtrise de la inaudible 5.01.16 réelle qui s'est accompagnée d'un gain sur le critère oculaire. Cela suggère que la maîtrise des complications microvasculaires ne passe pas que par la maîtrise de la glycémie. Cela devient une évidence.

Et, il y a aussi l'argument que les glifozines, sans contrôler de façon extraordinaire la glycémie, contrôlent l'évolution vers l'insuffisance rénale, qui est une complication microvasculaire très importante. C'est vrai que défendre aujourd'hui l'hémoglobine glyquée comme un critère important dans la gestion des patients. Cela devient très acrobatique.

M. Le Président.- Ce n'est plus défendable, je trouve. Y a-t-il d'autres commentaires ?

M. le P^r CLANET.- Je veux en faire, si tu veux bien Pierre.

M. Le Président.- Bien, bien sûr, Michel.

M. le P^r CLANET.- Je ne veux pas revenir sur tous ces points et je veux simplement faire remarquer que RYBELSUS[®], comme le disait Jean-Claude tout à l'heure, ce n'est pas un nouveau médicament, c'est un même médicament que l'on n'utilise par voie orale. Je pense que nous ne sommes pas en train d'évaluer un nouveau médicament. Et par conséquent, il est clair que sur le plan de la pharmacocinétique, c'est un médicament qui pose problème.

Nous l'aurions bien aimé avoir une étude de l'injectable contre l'oral, de manière à voir si effectivement on avait eu une équivalence ou pas. Or manifestement, on a l'impression que l'on n'a pas d'équivalence dans le contexte. Par conséquent, je serais assez d'avis, comme Jean-Claude DAUBERT, de considérer que le dossier est d'une très grande faiblesse, et que, comme ce n'est pas un nouveau médicament et qu'il y a un médicament qui est une plus grande efficacité, la même molécule par voie injectable, mais je ne vois pas pourquoi on rediscute sur dossier de voie orale.

M. Le Président.- Je suis bien d'accord. La question de Valérie illustre bien aussi cette histoire de l'ambiguïté de la forme orale par rapport à la forme injectable. Et il y a le problème de la non-infériorité qui a été élevé à 1,8. Il n'était pas très confortable d'ailleurs sur ce sujet, quand On lui a posé la question: Je vous rejoins tout à fait tous les trois ans. Je propose qu'on passe au vote, s'il n'y a pas d'autres commentaires. François nous dit qu'il n'y a aucun argument pour changer. Je suis assez d'accord. L'idée, c'est de conserver un SMR insuffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On vote le maintien de l'avis versus non maintien de l'avis, sachant qu'ils demandent à un SMR important une ASMR V.

M. Le Président.- Il y avait le problème des comparateurs.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On peut-être le voir après dans les observations écrites. Tu complètes si je dis des bêtises, mais que le laboratoire mentionnait le fait qu'il aurait souhaité que les comparateurs retenus ne soient que les analogues du Glp-1 et pas toutes les molécules utilisables dans la place dans la stratégie thérapeutique du diabète. C'est ce qui correspond plutôt

à votre définition des CCP. Les CCP ce ne sont pas uniquement ceux de la même classe thérapeutique.

Le Chef de projet.- Je voulais compléter ma vie. Le laboratoire voudrait limiter les comparateurs à ceux des analogues du Glp-1, c'est-à-dire les autres analogues, et également les insulines rapides qui sont des comparateurs, notamment pour des patients sous insuline basale, plus ou moins metformine, et qui ont nécessité d'intensifier le traitement. Soit on donne une insuline rapide en plus, ou alors on peut donner un analogue du Glp-1. C'est pour cela que les insulines rapides sont des comparateurs des analogues du Glp-1. Ils voudraient que l'on le limite à ces deux classes. Or nous avons considéré que l'indication RYBELSUS® était monothérapie et association avec d'autres, anti-diabétiques. Cela inclut tous les anti-diabétiques qui sont mentionnés dans l'avis, à la fois metformine, sulfamide, inhibiteur de DPP4, vraiment toute la liste des médicaments utilisables dans le diabète de type II en monothérapie et association. Le laboratoire voudrait modifier cela.

M. Le Président.- Tu veux réintervenir Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, c'est juste que je me disais peut-être que nous pouvons d'abord faire voter le SMR, en maintien ou en changement, après les CCP, on pourra les aligner en fonction de votre vote. Parce que c'est vrai que si vous voulez les passer au remboursement, cela va un peu modifier aussi le paragraphe le CCP puisque les comparateurs seront faits dans le périmètre du remboursement.

M. Le Président.- On vote SMR suffisant ou insuffisant. On peut dire que je suis un peu gêné, c'est vrai parce qu'à la réunion du bureau, nous n'avions pas tout à fait conclu cela. J'ai un peu évolué à voir la présentation. On considérait que la disponibilité d'une voie orale était malgré tout intéressante pour les diabétologues. On avait proposé un SMR faible. J'avoue que je n'ai pas du tout été convaincu par la présentation qu'ils nous ont faite ni par les discussions. Et pour ce qui me concerne, j'aurai malgré tout envie de maintenir un SMR insuffisant. Mais nous pouvons voter si vous le voulez, SMR insuffisant ou suffisant.

M. le P^r CLANET.- En tant que membre du bureau, c'est aussi pour cela que j'ai pris la parole et que j'ai dit que personnellement, l'argument qui m'est venu à l'esprit après, c'est que nous ne sommes pas en train de prendre en compte un nouveau médicament.

M. Le Président.- Mais je te rejoins. Moi aussi, j'ai changé en réécoutant. C'est vrai que je me désolidarise un peu de ce que l'on avait discuté, ce qui n'arrive pas à habituellement, mais franchement... C'est vrai que c'est dommage que nous n'ayons pas d'ailleurs de diabétologue dans la commission, parce que peut-être que sur le plan pratique, ils ont besoin de ce produit. Mais pour autant, je pense que cela ne justifie pas le fait qu'on mette un SMR même faible. Peut-être que vous avez des avis différents. Je suis partisan d'un SMR insuffisant. En plus, les immenses incertitudes que l'on a sur le plan pharmacocinétique, on ne sait pas trop ce que l'on fait.

M. le P^r CLANET.- Ils n'ont pas de données de qualité de vie non plus sur un médicament qui théoriquement devrait l'améliorer.

M. Le Président.- Oui. C'est chaud. On vote.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On peut voter pour le maintien des conclusions de l'avis précédent, pour ou contre ?

M. Le Président.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela veut dire SMRI.

M. Le Président.- Si, ce n'est pas maintien, on revotera.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tout à fait.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 16 voix favorables au maintien des conclusions du précédent avis et 2 contre.

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est le maintien du précédent avis et du SMR insuffisant avec le libellé que vous avez déjà adopté, si vous en êtes d'accord.

Il y a peut-être un point, vous savez que dans le cadre de la réévaluation des gliflozines, vous avez annoncé la réévaluation des analogues du Glp-1 et aussi des gliptines. Les courriers sont partis. C'est peut-être l'occasion aussi de revoir ce médicament dans le cadre de la révision globale de tous les Glp-1, de dire que vous souhaitez le revoir au même titre que les autres dans le cadre de la réévaluation de classe.

M. Le Président.- Oui, cela me paraît logique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela va être dans un délai très court, mais cela laisse le temps au laboratoire de lever les incertitudes que vous avez pointées, pour changer vos évaluations d'ici quatre ou cinq mois.

Tu es d'accord, avec cela ?

Le Chef de projet.- Oui, tout à fait d'accord.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Là, c'est le maintien des conclusions du précédent avis, y compris concernant les CCP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est le deuxième. C'est-à-dire que les CCP, si vous êtes d'accord, on vous proposait de maintenir, c'est ce qu'on a évoqué, tous les médicaments qui sont utilisés dans

le diabète, puisqu'un comparateur cliniquement pertinent, c'est un médicament utilisé au même niveau de la stratégie thérapeutique, donc au même niveau de l'AMM.

M. le P^r CLANET.- Il n'y a pas de discussion là-dessus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous avez d'autres observations. C'est bon ?

Le Chef de projet.- C'était la seule observation importante sur les CCP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- OK, c'est bon.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

ACCORD, 10, 11, 12

diclertimie, 4

l'epifotine, 11

MES, 4

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