



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 mars 2019

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. STEGLATRO et STEGLUJAN – Audition

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Vous allez entendre MSD pour STEGLATRO, STEGLUJAN. Je demande à M. Kouzan et M. Daubert de bien vouloir quitter la salle.

(Les représentants de MSD France entrent en séance.)

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Avant que le laboratoire ne rentre, mais il peut le faire, dans l'organisation, nous entendrons le laboratoire et nous délibérerons après le déjeuner pour délibérer de manière sereine.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Nous vous laissons vous installer et je cède la parole à notre expert, [REDACTED], puis à vous.

[REDACTED], pour la HAS.- Le laboratoire vient en audition pour STEGLATRO et STEGLUJAN, à base ertugliflozine, une gliflozine (ou inhibiteur de SGLT2). STEGLATRO est la molécule seule. STEGLUJAN est l'association fixe ertugliflozine et sitagliptine. Par ailleurs, le laboratoire a retiré sa demande de remboursement pour SEGLUROMET, association fixe ertugliflozine/metformine.

En date du 17 octobre 2018, la Commission a donné un SMR insuffisant à ces deux médicaments.

Cela reposait sur les motifs suivants : la démonstration de la non-infériorité de l'ertugliflozine 15 mg par rapport au glimépiride mais l'absence de démonstration de la non-infériorité de l'ertugliflozine 5 mg par rapport au glimépiride en termes de réduction de l'HbA1c dans une étude en association à la metformine ; l'absence de comparaison de l'ertugliflozine par rapport à un comparateur cliniquement pertinent ou une association, selon le stade de la stratégie thérapeutique dans les six autres études de phase III disponibles, alors que cette comparaison était réalisable ; le bénéfice non démontré, à ce jour, en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire ; la tolérance de STEGLATRO caractérisée par un risque accru d'infections génitales chez les patients exposés ; les cas plus nombreux d'événements indésirables rares et graves du type acidocétose et amputation des membres inférieurs chez les patients exposés ; et l'incertitude sur un risque potentiel rare mais grave de gangrène de Fournier.

Je laisse la parole au laboratoire.

M^{me} BOYAVAL (MSD France).- Bonjour Monsieur le Président, bonjour Madame la vice-présidente, Monsieur le vice-président, les membres de la Commission. Je suis Gwendoline Boyaval. Je m'occupe de l'accès au marché chez MSD. Je suis accompagnée de deux experts diabétologues, le Professeur Darmon et le Professeur Scheen, et le directeur médical de MSD, le Docteur Blazy.

Je voulais rappeler que l'évaluation de la Commission en octobre dernier est intervenue concomitamment de l'évaluation de signaux de tolérance par l'EMA. L'EMA a conclu au bénéfice/risque positif de l'ertugliflozine, et la FDA a confirmé aussi que le bénéfice/risque de l'ertugliflozine était toujours positif.

Nous avons pris connaissance la semaine dernière de l'évaluation de JARDIANCE. Je préciserai que le positionnement que nous revendiquons pour ertugliflozine est différent de celui de JARDIANCE.

L'ertugliflozine est un médicament dont la prescription est limitée aux spécialistes. Nous proposons de le positionner dans l'arsenal thérapeutique chez les patients qui ne sont pas à l'objectif sous metformine et inhibiteur de la DPP-4. Nous considérons qu'il persiste un besoin médical dans cette population de patients de disposer d'une alternative par voie orale avant le passage à l'initiation d'une thérapie injectable.

Les deux experts qui m'accompagnent vont vous éclairer sur la pertinence des résultats cliniques de l'étude qui supporte cette demande de remboursement, le profil de tolérance de l'ertugliflozine et l'intérêt clinique de disposer de cette alternative.

Aujourd'hui, nous revendiquons une restriction du périmètre de remboursement à une population bien définie de patients qui ne sont pas à l'objectif sous metformine et inhibiteur de DPP-4. Nous renonçons à notre revendication initiale de positionnement en bithérapie.

Je laisse la parole au Professeur Darmon qui va présenter les résultats de l'étude pivot.

M. le P^r DARMON, pour MSD France. Bonjour, je suis diabétologue et nutritionniste au CHU de Marseille. Vous avez ici mes principaux domaines d'expertise et mes liens d'intérêt.

Dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, selon les recommandations de la HAS de 2013, après échec metformine en cas d'intolérance ou de contre-indications aux sulfamides hypoglycémisants, si le fait d'être à l'objectif d'HbA1c est inférieur à 1% et si la survenue d'hypoglycémie est une préoccupation, le choix préférentiel est une bithérapie metformine + inhibiteur de DPP-4. Secondairement, en cas d'échec de cette bithérapie, selon l'algorithme de la HAS de 2013, le choix du clinicien se porte forcément sur des thérapies injectables, soit un agoniste des récepteurs du GLP-1 soit de l'insuline, dans les deux cas avec l'arrêt concomitant de l'inhibiteur de la DPP-4.

Une certaine inertie clinique peut exister lors du passage aux injectables, qui est vécu souvent comme complexe, contraignant par le patient et parfois le médecin. Il y a parfois un retard à l'intensification et donc une exposition plus prolongée à l'hyperglycémie du fait de ce retard à l'intensification. L'ertugliflozine pourrait constituer une alternative intéressante à ces thérapies injectables et répondre au besoin d'une trithérapie orale, plus simple et plus facile à faire accepter à ces patients diabétiques en échec de metformine plus inhibiteur de la DPP-4. Selon l'évaluation du laboratoire, cela correspond, pour les patients mal équilibrés sous cette bithérapie, à 130 000 patients diabétiques de type 2 en France.

Pour étayer mes propos, je vais m'appuyer sur l'étude VERTIS SITA2, essai de phase III, randomisant 462 patients diabétiques de type 2, mal contrôlés sous metformine et sitagliptine, randomisés en trois groupes, deux groupes ertugliflozine 5 et 15 mg par jour et un groupe placebo.

Il est licite de considérer le placebo comme un comparateur pertinent dans l'étude. Les seules alternatives étaient un injectable, insuline ou inhibiteur du GLP-1, avec, dans les deux cas, un arrêt d'un inhibiteur de la DPP-4. Le critère principal de l'évaluation de l'étude est la variation d'hémoglobine glyquée à 26 semaines. Parmi les critères secondaires, on avait également la variation du poids et de la pression artérielle systolique à 26 semaines. L'étude comporte une phase d'extension de 26 semaines supplémentaires. Vous avez résumé ici les caractéristiques des patients : patients diabétiques de type 2 avec une ancienneté moyenne de diabète de l'ordre neuf ans, une hémoglobine glyquée autour de 8 % à inclusion sous sitagliptine 100 mg par jour et une bonne dose de metformine bien titrée, autour de 2 g par jour.

Le résultat principal de l'étude est rappelé ici, avec à 26 semaines une diminution significative de l'hémoglobine glyquée loin d'être modeste : versus placebo de 0,7 à 0,8 % à 26 semaines se maintenant à 52 semaines.

L'évolution pondérale est favorable, avec un delta de 1 kg versus placebo à 26 semaines et se maintenant dans le temps. Pour la pression artérielle systolique, on a là encore un effet significatif de l'ordre de 3 à 4 mmHg à 26 semaines, peu ou prou se maintenant à la fin des 52 semaines. Le profil de tolérance est résumé ici. Pour être rapide, le seul événement indésirable retrouvé de façon significativement plus importante dans cet essai, ce sont les mycoses génitales, d'un facteur 4. Nous pouvons remarquer que le nombre d'hypoglycémies symptomatiques est comparable dans les trois groupes dans l'essai.

Je passe la parole au Professeur Scheen.

M. le P^r SCHEEN, pour MSD France. - Je suis le Professeur André Scheen, professeur honoraire à l'université de Liège en Belgique et je suis diabétologue depuis 40 ans au CHU de Liège. Je m'intéresse depuis une vingtaine d'années surtout à la pharmacothérapie du diabète de type 2. Je connais l'ambiance française de la diabétologie, puisque j'ai été président de la Société francophone du diabète pendant deux ans et vice-président également pendant deux ans.

Mon exposé comportera trois brèves parties. La première partie se consacrera au problème de la tolérance. La deuxième partie sera sur l'efficacité. Je ferai part de l'expérience clinique sur le terrain.

Pour la tolérance, sur la diapositive, on a présenté les données dans l'étude VERTIS SITA2, et je présenterai les données poolées de tout le programme de phase III, sept études comprenant plus ou moins 3500 patients traités soit par placebo dans la plupart des cas (il y a deux études, une versus glimépiride et une versus sitagliptine) et comparant les deux doses ertugliflozine 5 ou 15 mg. Les effets indésirables totaux et les effets indésirables graves sont comparables dans les trois groupes. Il n'y a pas de différence entre ertugliflozine et placebo.

Vous avez remarqué dans le rapport préliminaire qu'il y avait plus de décès dans le groupe ertugliflozine que dans le groupe placebo : trois versus six versus huit. Mais le nombre de décès est relativement faible et on ne peut pas conclure à une différence statistiquement significative dans ce cas de figure.

Nous retrouvons une multiplication par six des infections génitales. Elles sont connues de la classe, en général facilement gérables et non récidivantes.

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative entre les différents effets indésirables, sauf la problématique des amputations que vous avez relevée. Vous avez un cas d'amputation dans le groupe placebo, un cas d'amputation dans le groupe ertugliflozine 5 mg et huit cas d'amputation dans le groupe ertugliflozine 15 mg. C'est assez interpellant. On peut comprendre que vous vous posiez la question de savoir s'il y a un effet dose réponse entre le risque d'amputation et la dose d'ertugliflozine. Cela n'a pas échappé à la FDA qui a demandé que la firme soumette des données complémentaires. Ils auraient épuisé les données complémentaires dans l'étude VERTIS-CV, l'étude cardiovasculaire actuellement en cours : 8000 patients, 2700 dans chaque groupe, dont les résultats seront probablement publiés en fin d'année.

Dans cette analyse intermédiaire, après un an de suivi en moyenne, la FDA a analysé les données. Dans le groupe placebo, il y avait 0,6 % de cas, 0,9 % dans le groupe ertugliflozine 5 mg, et 0,7 % dans le 15 mg. On ne retrouve pas du tout l'effet dose réponse. Si on compare ertugliflozine 15 et placebo, c'est 0,7 versus 0,6.

La même analyse a été faite en considérant l'incidence d'amputations pour 1000 patients-année, les résultats sont de 4,3 pour le groupe placebo, 6,8 pour le groupe ertugliflozine 5 mg et 5 pour ertugliflozine 15 mg.

La FDA était rassurée. Elle ne considère pas qu'il y a un risque d'amputation démontré actuellement avec l'ertugliflozine.

L'efficacité : nous avons affaire à une trithérapie dans ce qui est revendiqué par la firme. Les patients sont déjà sous metformine, déjà traités par DPP-4 inhibiteur, et on ajoute ertugliflozine, inhibiteur de SGLT2.

Le diabète de type 2 est une maladie complexe qui cumule plusieurs déficits fonctionnels à différents niveaux dans différents organes. On sait tous qu'un seul médicament ne parviendra jamais à traiter les déficits des différents organes. La multithérapie, la triple thérapie ou la quadrithérapie, est commune comme dans l'hypertension artérielle. Vous voyez metformine. Les inhibiteurs DPP-4 : on connaît le mécanisme d'action. C'est en effet incrétine qui va stimuler la sécrétion d'insuline libre de façon glucodépendante sans donner d'hypoglycémie. Il dépend de la cellule bêta. À gauche de la diapositive, il y a les inhibiteurs des SGLT2 qui agissent sur le rein, indépendamment de l'insuline, indépendamment de la fonction de la cellule bêta. Ils vont occasionner une glycosurie, réduire la glycémie, réduire la glucotoxicité, et comme l'a montré le Professeur Darmon, réduire le poids ainsi que la pression artérielle systolique.

En combinant ces médicaments, on va avoir une réduction de l'hyperglycémie, sans données d'hypoglycémies. C'est très important. Aucune de ces trois molécules (metformine, SGLT-2, inhibiteur de la DPP-4) ne donne des hypoglycémies, a fortiori des hypoglycémies sévères, avantage considérable en pratique dialectologique.

En plus de corriger l'hypoglycémie, il y aura d'autres effets connexes, comme la perte de poids, la réduction de la pression artérielle... Comme vous le savez, plusieurs études ont montré que cette classe s'accompagne également d'une réduction des événements cardiovasculaires. Mais nous attendons les résultats VERTIS-CV pour le démontrer.

J'ai repris sur ce tableau compliqué toutes les études publiées dans la littérature chez les patients déjà traités par metformine + sitagliptine auxquels on a ajouté une gliflozine. Les différentes gliflozine ont été testées, celles accessibles dans le commerce aux États-Unis et en Europe. J'ai surligné en bas l'étude présentée, VERTIS SITA2.

Tout d'abord, le fait que nous ayons comparé à un placebo n'est pas le monopole de MSD. Vous voyez que toutes les études ont comparé avec un placebo. En effet toutes ces études, ont estimé qu'ajouter un sulfamidé à un DPP-4 inhibiteur n'est pas logique puisqu'on va induire des hypoglycémies. Il n'y a aucune étude de la littérature où on ajoute un sulfamidé à un DPP-4 inhibiteur. La seule alternative est d'ajouter un GLP-1 récepteur agoniste ou de l'insuline.

Si vous rajoutez un agoniste des récepteurs GLP-1 il faut arrêter la DPP-4 inhibiteur, car la combinaison des deux ne sert à rien. Si vous ajoutez du DPP-4 inhibiteur au GLP-1, vous gagnez 0,3 à 0,4 % en hémoglobine glyquée. Trois études ont été publiées et montrent cela, avec un risque d'effet indésirable digestif de l'ordre de 20 % dans la population.

L'autre alternative, c'est l'insuline, qui sera peut-être plus efficace mais qui va imposer au patient une titration de la dose en fonction de la glycémie à jeun, donc un autocontrôle glycémique pratiquement quotidien avec un risque d'hypoglycémie et de prise de poids.

Les deux alternatives proposées ne sont pas vraiment idéales.

Je terminerai en disant que l'étude que l'on vient de présenter VERTIS SITA2 a trois caractéristiques par rapport à toutes les autres études. C'est la plus longue. Nous avons des données à 26 et 52 semaines (un an de suivi). L'étude a recruté le plus grand nombre de patients, plus de 150 dans les trois bras. Cette étude a démontré la plus grande réduction d'hémoglobine glyquée, 0,8 % en moyenne à 26 semaines et à 52 semaines. 0,8 % de réduction d'HbA1c en diabétologie, c'est loin d'être considéré comme négligeable.

Je terminerai avec l'expérience des inhibiteurs en Belgique. Vous considérez que c'est une nouvelle classe thérapeutique. En Belgique, nous avons cette molécule depuis 2014 pour la canagliflozine, 2015 pour l'empagliflozine, et 2016 pour la dapagliflozine. Nous avons un recul clinique de plus de quatre ans et demi avec ces molécules.

En Belgique, elles peuvent être prescrites par tous les médecins, y compris les généralistes. Ici, on envisage de restreindre le prescripteur aux diabétologues et aux internistes dans un premier temps. Cela donnera une sécurité d'emploi sur laquelle nous reviendrons dans un instant.

Les conditions initiales de remboursement en 2014 étaient limitées à une bithérapie ou une trithérapie, mais pas avec le DPP-4 inhibiteur. Fin 2018, la Commission de remboursement des médicaments en Belgique a pris deux décisions. La première était de pouvoir l'ajouter à tout type d'insuline (n'importe quel type) et à un inhibiteur de DPP-4. Cette commission a étendu les indications. Pour une classe qui poserait problème, c'est un peu curieux. Cela veut dire qu'elle est confiante dans la classe après quatre ans de prescription régulière en Belgique. Deuxièmement, elle a étendu l'indication à l'ajout d'une gliflozine à un inhibiteur de la DPP-4 en association avec la metformine.

Le profil de tolérance dans notre expérience clinique ne pose pas de problème. Il y a un peu plus d'infections génitales, notamment chez la femme, mais facilement traitables, en général non récidivantes et facilement traitables par des crèmes locales. En Belgique, on n'a décrit aucun cas de gangrène de Fourier alors que plusieurs dizaines de milliers de patients sont traités quotidiennement par cette molécule. Dans notre service, nous avons plusieurs centaines de patients traités à l'université de Liège avec cette molécule, et on n'a décrit aucun cas d'amputation dans cette population. Les cas d'acidocétose sont tout à fait exceptionnels et surviennent souvent en postopératoire, car la condition postopératoire cumule plusieurs facteurs de risque d'acidocétose. Si c'est prescrit par les diabétologues, ils savent gérer ce type d'acidocétose et peuvent donner des conseils aux patients pour éviter cet effet indésirable exceptionnel mais qui peut survenir.

Il n'y a pas eu d'infection urinaire grave. On aurait pu imaginer que forcer de glycosurie allait donner des infections urinaires graves. En pratique, tous les essais cliniques l'ont montré : il n'y a pas de différence significative en termes d'infection urinaire. Nous avons pu le constater en pratique clinique tous les jours.

Pour les patients, si vous prescrivez une gliflozine, le patient est en général très satisfait. Il n'y a pratiquement aucun effet indésirable. Il perd du poids, améliore la glycémie. Il est en général satisfait. Pour les médecins ou les équipes d'éducation, il est très facile d'éduquer le patient à prendre ce médicament à un comprimé par jour et de lui donner le conseil de recontacter le médecin en cas d'effets indésirables (infection génitale ou circonstances pouvant favoriser l'acidocétose).

Pour terminer, la firme restreint l'indication à metformine + DPP-4 inhibiteur + ertugliflozine. Cette trithérapie offre une alternative tout à fait crédible aux deux autres alternatives possibles (ajouter un agoniste du GLP-1 en arrêtant le DPP-4 inhibiteur qui est très efficace par ailleurs et cela donne des troubles digestifs ou l'insuline basale qui pose également des problèmes).

À mon sens, on en a parlé tout à l'heure, passer en injectable souvent conduit à une certaine inertie clinique. Le médecin et le patient retardent les injections et restent en hyperglycémie. À mon sens, offrir une solution simple comme ajouter une gliflozine à cette niche de patients qui

sont sous metformine + gliptine, très facile à utiliser avec réduction d'hémoglobine glyquée de 0,8 %, offre une alternative intéressante. Priver les patients de cette alternative n'est pas leur accorder un bénéfice supplémentaire.

Je passe la parole à M^{me} Boyaval pour la conclusion.

M^{me} BOYAVAL (MSD France).- Compte tenu de ces informations, nous sollicitons auprès de la commission une prise en charge d'ertugliflozine dans une population limitée avec reconnaissance d'un SMR suffisant.

Merci. Nous sommes disponibles pour vos questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ces précisions notamment concernant les effets indésirables et la demande de population restreinte. Quelqu'un veut-il poser une question ou demander une précision concernant le dossier présenté à nouveau ?

Vous présentez une trithérapie versus bithérapie. C'est une comparaison. Il n'y a pas de comparaison par rapport à un traitement comparateur au sens classique du terme quand même avec cette stratégie thérapeutique.

M. le P^r SCHEEN, pour MSD France.- Ce sont des patients déjà sous metformine + DPP-4 inhibiteur. On ajoute soit un placebo soit un médicament actif. On pourrait utiliser le sulfamidé. Si vous suivez les recommandations de la HAS 2013, les patients déjà sous DPP-4 inhibiteur sont considérés comme contre-indiqués pour les sulfamidés soit parce qu'ils ont présenté des hypoglycémies sous sulfamidé soit parce qu'ils ont des conditions de vie qui les exposaient à un risque important d'hypoglycémie (des gens qui vivent seuls, âgés, etc.). Dans cette population sous metformine/DPP-4, ce sont des patients qui ne sont normalement pas idéaux pour le sulfamidé. Utiliser un sulfamidé comme comparateur actif dans cette population, ce n'est pas logique. D'ailleurs, comme je l'ai dit tout à l'heure, aucune étude dans la littérature n'a testé cela. L'acarbose n'est pas très efficace. La pioglitazone, en France, cela ne se pose pas, car vous ne l'avez pas. Il n'y a pas de comparateur actif oral à utiliser dans cette indication.

Qu'aurions-nous pu faire ? Utiliser un injectable, soit un agoniste GLP-1 soit une insuline. Si nous faisons cela, pour garder le double aveugle, qui est la clé dans les essais cliniques en termes d'évidence base medecine, puisque c'est un injectable versus un oral, il faut la technique du double placebo, ce qui complexifie, d'autant que pour l'insuline, il faut titrer. D'ailleurs, les études qui ont testé l'ajout insuline basale à cette bithérapie metformine + DPP-4, la titration arrive à 60 U par jour avec titration très régulière. Dans un double demi, c'est presque impossible à réaliser.

Je comprends la position de la Commission de dire qu'il y a une comparaison versus placebo. Mais dans la niche proposée par l'industrie ici, c'est une niche où il n'y a pas possibilité. C'est une raison pour laquelle la firme a retiré la première indication qu'elle avait proposée, bithérapie en association à la metformine. Là, il y a des comparateurs actifs à utiliser : metformine + DPP-4 versus metformine + ertugliflozine, voire un sulfamidé pour comparer

metformine + sulfamidé ou metformine + ertugliflozine. C'est d'ailleurs l'étude que vous avez relevée avec la différence entre 5 et 15 mg que vous avez relevé versus le glimépiride.

Je suis d'accord avec vous que dans le cas particulier, il n'y avait pas possibilité d'utiliser autre chose qu'un placebo. C'est un reproche que nous ne pouvons pas faire à la firme ici. Je ne sais pas si Patrice veut ajouter quelque chose.

M. le P^r DARMON, pour MSD France.- Si nous passons aux injectables, en plus, on passe par l'insuline. Si on suit les recommandations de la HAS, en passant à l'insuline, on doit arrêter l'inhibiteur DPP-4. Avec le GLP-1, il n'y a pas lieu de l'associer à un inhibiteur de DPP-4. La comparaison serait sur une trithérapie orale versus une bithérapie metformine + agoniste GLP-1 ou metformine + insuline basale.

M. le P^r GUEYFFIER.- Vous avez répondu à la question par rapport à des comparateurs actifs, mais la logique serait quand même de tester les gliflozines en général et l'ertugliflozine contre metformine par exemple ou en deuxième ligne éventuellement mais pas forcément se positionner en troisième ligne. Le premier qui ferait cela serait vraiment en position de force si les résultats sont positifs. Imaginez se positionner contre la metformine utilisée chez tous les diabétiques de type 2, ce serait une ouverture extraordinaire.

Deuxièmement, nous serons très attentifs aux résultats de l'étude de morbi-mortalité. Nous attendons que vous reveniez de voir avec ces résultats.

M. le P^r SCHEEN, pour MSD France.- Pour la metformine, je suis d'accord. Vous le savez, cette metformine validée en première intention est validée après l'étude du KPDS publiée en 98 sur une petite cohorte de sujets. C'est une étude critiquable, mais depuis lors, toutes les études de vraie vie ont montré que la metformine, par rapport aux sulfamidés... Même si c'est critiquable, c'est ce que nous avons à notre disposition. Le problème, c'est que la metformine est le traitement de base. C'est très difficile maintenant d'organiser un essai clinique en comparaison à metformine. Il faudrait arrêter la metformine chez les patients déjà traités par metformine. C'est possible. Ce seront des études probablement de petite envergure relativement court terme donc également critiquables.

C'est difficile. La metformine, est-ce qu'elle protège au plan cardiovasculaire ? Nous rêverions d'un essai cardiovasculaire de quatre ans de suivi avec metformine par rapport aux gliflozines. Nous pouvons rêver. Malheureusement, je crois que nous n'aurons jamais cet essai. C'est impossible.

M. le P^r GUEYFFIER.- Ce sera parfaitement possible quand un industriel le décidera ou quand nous les contraindrons à nous apporter ce genre de preuve. Cette impossibilité est un fondement intellectuel qui n'a pas de fondement. Elle n'existe que dans la tête de certains. C'est du commerce, ce n'est pas la science. L'étude n'est pas impossible. Elle est nécessaire et parfaitement possible.

M. le P^r SCHEEN, pour MSD France.- Je ne dis pas que c'est impossible. Elle est difficilement réalisable pour des questions de recrutement. Elle est difficilement réalisable pour une étude de quatre ans. Le diabète de type 2 est une maladie évolutive au cours du temps. Il est impossible de laisser les patients quatre ans avec le même traitement. Ce sera metformine plus n'importe quoi chez lesquels vous allez dans les quatre ans devoir ajuster le traitement. Ce n'est pas si facile. J'ai eu l'occasion d'en discuter avec d'autres membres de votre équipe, M. Renard, etc. Idéalement, c'est possible, malheureusement ce n'est pas facile à réaliser.

M. le P^r GUEYFFIER.- M. Renard n'est pas de mon équipe, mais ce n'est pas grave. De toute façon contre placebo, vous avez aussi une dérive de l'hémoglobine glyquée et un ajustement nécessaire. Donc, on ne peut pas dire grand-chose de ces études contre placebo parce qu'on ne maîtrise pas les comparateurs. Avec un comparateur actif, il y aura a priori une meilleure identité des co-prescriptions qui posent un problème dans l'interprétation. Prétez de dire que c'est impossible. Le jour où un industriel voudra faire cette étude, je vous garantis qu'elle sera possible avec des milliers de patients très faciles à recruter.

M. le P^r DARMON, pour MSD France.- Sur la physiopathologie, la metformine est le seul traitement qui agit sur un des versants de la maladie qui est l'insulinorésistance. Je comprends votre position. Sur le plan théorique, cet essai est possible, mais il y a l'échappement thérapeutique, et le fait d'adresser un point clé de la physiopathologie de la maladie est important. C'est aussi pour cela que la metformine tient une place prépondérante dans notre pratique clinique.

M. le P^r SCHEEN, pour MSD France.- Aux Etats-Unis, une étude est en cours, l'étude GRADE, qui n'est pas une étude cardiovasculaire mais pour vérifier l'efficacité sur les contrôles glycémiques. C'est metformine qui est considéré. Il y a DPP-4 inhibiteur, metformine et sulfamidé. Ce sont trois bras que l'on va comparer. Ce n'est pas une étude cardiovasculaire, puisqu'il faut un plus grand nombre de sujets pour les études cardiovasculaires, car il faut des événements. Si vous avez besoin d'événements, vous avez besoin de 8000 sujets, suivis pendant quatre ans. C'est très compliqué. Ce n'est pas une étude de l'industrie pharmaceutique. C'est une étude sponsorisée qui envisage metformine versus sulfamidé versus DPP-4 avec quatre ans suivis. Même l'EMA a considéré que c'était très compliqué de faire une étude cardiovasculaire dans ce cas de figure.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous aurons des réponses assez précises.

M. le P^r SCHEEN, pour MSD France.- Nous aurons des réponses en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique, surtout sur la durabilité, car les sulfamidés ont une action très puissante au départ mais avec un échappement thérapeutique beaucoup plus important. L'efficacité très importante au départ s'accompagne souvent d'hypoglycémies. Là, le critère sera l'efficacité sur la diminution d'hémoglobine glyquée, la durabilité sur quatre ans que nous n'avons pas actuellement pour beaucoup de molécules, comparaison avec la DPP-4 et comparaison avec la metformine et les sulfamidés, et les autres points : le poids, la pression artérielle, le risque hypoglycémique éventuellement.

M. LE PRÉSIDENT.- Je mets à part les sulfamides. Nous sommes quand même en demande. Vous n'êtes pas les seuls à nous frustrer en termes de résultats avec des études comparatives pures et dures nous nous avons besoin. Nous comprenons.

M. le P^r SCHEEN, pour MSD France.- Jusqu'en 2008, les diabétologues étaient beaucoup plus frustrés. Nous n'avions qu'un PDS comme études. Nous avons maintenant des études imparfaites, versus placebo, parce que c'était demandé et exigé par la FDA en termes de sécurité. Toutes ces études ont montré de la sécurité sur le plan cardiovasculaire et d'autres domaines et pour certaines d'entre elles, des signaux extrêmement importants en termes d'efficacité. Mais cela a été contesté pour EMPA-REG il n'y a pas si longtemps. Nous n'allons pas y revenir.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a une explosion du nombre de médicaments à disposition. C'est peut-être en partie le problème. C'est une chance pour les diabétologues mais aussi au plan méthodologique, cela pose problème. Merci de votre intervention.

M. le P^r SCHEEN, pour MSD France.- Merci de votre attention.

(Les représentants de MSD France quittent la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous levons la séance, comme indiqué tout à l'heure, et nous nous retrouvons à 14 heures.

(La séance, suspendue à 13 heures 25, est reprise à 14 heures.)

Merci de nous avoir rejoints. Merci de vous asseoir.

Nous allons continuer cette audition. Comme prévu après l'audition que nous venons d'avoir, nous allons discuter des dossiers STEGLATRO et STEGLUJAN.

J'aurais aimé savoir si certains d'entre vous veulent intervenir sur ces dossiers de diabétologie. François, tu es intervenu. Veux-tu ajouter quelque chose ?

M. le P^r GUEYFFIER. Je ne sais pas trop quoi dire par rapport à ce qui a été dit lors des séances précédentes. Les gliflozines, avec l'agoniste du GLP-1 liraglutide, font partie des premiers médicaments testés contre placebo en réponse à la FDA sur la sécurité cardiovasculaire et qui ont apporté des signaux (que l'on peut interpréter de fort ou de moins fort niveau de preuve) sur la réduction de la morbidité et morbidité cardiovasculaire.

Il y a toute la problématique du rapport bénéfice/risque. Nous avons parlé des gliflozines et des risques d'amputation et d'acidocétose. J'y reviendrai. Par exemple, pour les gliptines qui font partie des médicaments qu'ils ont utilisés comme médicament de base pour tester leur médicament contre placebo, il y a trois études avec trois gliptines différents montrant un effet relativement modeste sur l'hémoglobine glyquée, mais une absence totale de la réduction de la

morbi-mortalité cardio-vasculaire. C'est une classe que l'on devrait oublier sur la prévention cardiovasculaire, sauf nouvelles informations.

Pour revenir aux gliflozines, avec les analogues GLP-1, ce sont les classes les plus prometteuses, même si les promesses mériteraient d'être confirmées dans des études plus satisfaisantes contre comparateur actif. Contre placebo, les diabétologues ne peuvent pas s'empêcher de contrôler l'hémoglobine glyquée. Au bout d'un temps de suivi dans les études, elle a tendance à se déstabiliser, à monter pour bon nombre de patients surtout pour les patients sous placebo. Du coup, il y a beaucoup plus de patients sous placebo mis sous traitement concomitant. Nous comparons une gliflozine ou un autre médicament expérimental non pas contre placebo mais un placebo plus les traitements concomitants. Imaginons que les traitements concomitants soient délétères, comme l'insuline lorsqu'on utilise mal (insuline qui donne des hypoglycémies, qui fait grossir les patients), ce n'est pas l'idéal.

Nous sommes dans une situation où dans des plans expérimentaux avec des objectifs indirectement définis par rapport à la morbi-mortalité cardiovasculaire, cela donne des indications favorables, intéressante. Pour la metformine, médicament que personne ne discute, quand vous faites la synthèse de l'ensemble des données disponibles, il n'y a pas d'effet de réduction de risque cardiovasculaire. Il y a un sous-groupe d'une étude qui va dans un sens et un sous-groupe de la même étude qui va dans un autre sens. Les deux s'annulent. Quand vous mêlez les résultats avec d'autres disponibles, il n'y a aucun effet de prévention cardiovasculaire. Nous sommes dans le diabète dans une situation d'indigence de niveau de preuve dramatique.

C'est pourquoi je suis très gêné quand le CT prend la décision d'écarter comme cela, un médicament comme JARDIANCE sur le fait qu'il y a une étude de vraie vie (vous savez mon affection pour ce terme) de niveau de preuve indigent suggérant que les gliflozines en général augmentent le risque d'amputation. Le signal mérite attention, mais ce signal est initié par une étude des gliflozines, avec la canagliflozine qui a montré le signal dans la pharmacovigilance de l'étude comparative randomisée (signal fort). Cela a pu être repris par les équipes ayant à disposition des bases pharmaco-épidémiologiques. En quelques semaines de travail, ils extraient les données, ils trouvent un signal conforme et ils publient. Une étude a publié ça. Pourquoi pas ? Ce signal n'est pas inintéressant. Mais quand nous regardons les essais comparatifs randomisés, la canagliflozine qui a émis le signal donne un signal indiscutable sur le plan statistique, alors que l'empagliflozine et la dapagliflozine apportent des informations très rassurantes.

Une chose intéressante qu'ils nous ont montrée, qui était confidentielle, qui n'est pas publiée (en réponse à la FDA), c'est que l'ertugliflozine n'a pas l'air d'avoir de signal alarmant sur les amputations. J'ai fait les tests statistiques, les huit dans une des doses par rapport au placebo dans une étude phase II ou III donnaient un signal statistiquement significatif, mais sur une étude beaucoup plus puissante contre placebo, il n'y avait plus de signal du tout. Nous pouvons continuer à être rassurés sur le signal amputation en général avec les gliflozines qui semble être spécifique à la canagliflozine. Pour l'ertugliflozine, il faut attendre les résultats de l'étude de morbi-mortalité. Il serait aberrant de changer notre position sur ce qu'ils nous apportent.

M. LE PRÉSIDENT.- Quand aurons-nous les résultats ?

[REDACTED], pour la HAS.- En fin d'année.

M. le D^r ROSENHEIM.- Quand on parle de signal, un m'inquiète dans ce qu'ils ont montré, c'est le nombre de décès. Dans le placebo, c'est trois décès, dans un bras traité, c'est 10 décès, dans l'autre, c'est huit décès. Quand nous calculons le risque relatif, le risque relatif ponctuel est à 2,5. C'est beaucoup, même si ce n'est pas significatif puisque l'intervalle de confiance va de 1,4 à 8,5, ce qui n'est pas négligeable. Cela signifie qu'avec une étude plus puissante, même indigente, nous aurions une augmentation du nombre de décès dans le bras traité par rapport au placebo.

M. Le P^r THIERRY.- Un problème qui peut se poser à la CT, c'est le bon comparateur. Sur les diabètes de type 2 déséquilibré, les travaux menés en Pennsylvanie par Geisinger sont extrêmement prometteurs. Dans un hôpital qui couvrait la population la plus défavorisée, c'est-à-dire celle qui avait les diabètes de type deux les plus déséquilibrés, cette chaîne de soins américains a ouvert un supermarché et a fourni gratuitement aux familles déshéritées une bonne nourriture à la semaine, qu'elle vient chercher. Il y a un effondrement des dépenses médicales. C'est suivi à Geisinger en Angleterre sur des notions de stratégie thérapeutique de réversibilité du diabète de type 2, qui s'appuie principalement sur des changements alimentaires et notamment la diminution de la contribution des glucides dans les recommandations de la pyramide alimentaire américaine, qui a été influencée par le lobby des céréaliers dès l'origine.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre intervention, le laboratoire a exposé ses résultats de façon intéressante. Nous restons un peu sur notre faim sur la qualité d'étude et le problème de comparateur.

M^{me} BUSIN, pour la HAS.- Je rappelle qu'il y avait une étude de non-infériorité metformine + ertugliflozine versus metformine + glumépiride. Il y a un des dosages où il n'y a pas eu de démonstration de non-infériorité (dosage à 5 mg), alors que l'autre dosage a montré une non-infériorité.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est dans le dossier.

M^{me} BUSIN, pour la HAS.- Oui, cela fait partie des compte tenu du motif du SMR insuffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faudra indiquer que nous serons très intéressés par les résultats de l'étude de morbi-mortalité. C'est à la fin de l'année, ce n'est pas éloigné.

Le laboratoire nous demande de revoir notre évaluation et demande un SMR suffisant.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : 17 voix

Abstention : 1

Nous soulignons le fait que nous attendons avec impatience les résultats de l'étude de morbi-mortalité.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Est-ce que vous adoptez ces avis aujourd'hui ? Oui, je pense.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

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

