

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.

RYBELSUS 7 - 14 mg (sémaglutide) (CT-19196) NOVO NORDISK Audition Réévaluation SMR et ASMR

Sophie Kelley, pour la HAS.- On peut commencer la sténo et on n'a aucun déport sur ce dossier.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. On peut faire rentrer NOVO NORDISK.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, je les fais rentrer.

(Patrick Emiel, Salima Patel, Christine Massien, François Diévert rejoignent la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Messieurs, Mesdames de NOVO NORDISK. Merci de nous rejoindre. Nous allons revoir le dossier de RYBELSUS, avec d'abord une présentation par nos chefs de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes de présentation. Nous aurons ensuite dix minutes d'échanges.

Patrick Emiel.- inaudible.1.09.06

Pierre Cochat, le Président.- Je ne vous ai pas entendu.

Salima Patel.- Je vais répéter, si vous m'entendez la question de Patrick Emiel. Il voulait savoir si c'est à NOVO NORDISK de présenter les slides.

Pierre Cochat, le Président.- Les vôtres, oui, si vous pouvez, mais on va commencer par la présentation du chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Il s'agit de l'audition de la spécialité RYBELSUS inaudible 1.09.32 oral indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Cette audition fait suite à l'avis de la Commission du 30 juin, dans le cadre de la réévaluation de la classe des analogues du GLP-1.

La Commission avait conclu que RYBELSUS avait un Service médical rendu insuffisant. L'ASMR était sans objet et cette spécialité n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. Les arguments retenus par la Commission ont été que compte tenu de la seule démonstration de la non-infériorité du sémaglutide administré par voie orale par rapport au placebo, sur le critère de jugement composite 3-P, avec une borne de non-infériorité jugée peu exigeante de 1,8 ; de l'absence de démonstration de la supériorité du sémaglutide administré par voie orale par rapport au placebo sur ce critère de jugement cardiovasculaire dans l'étude PIONEER 6, ce qui contraste avec les résultats positifs obtenus avec d'autres molécules antidiabétiques appartenant soit à la même classe thérapeutique, soit à une autre classe, et mis en évidence à un niveau de preuves moindres de RYBELSUS en termes d'efficacité sur des critères cardiovasculaires.

Compte tenu aussi des résultats des autres études cliniques portant uniquement sur un critère de jugement biologique intermédiaire, la variation d'HbA1C dans des études versus comparateurs

actifs ou versus placebo, ces dernières étant désormais considérées comme de moindres intérêts dans une maladie où de nombreux comparateurs cliniquement pertinents sont disponibles, avec des données complémentaires sur la morbi-mortalité cardiovasculaire ; de l'absence d'études versus la forme injectable en sous-cutanée du sémaglutide, la spécialité OZEMPIC en administration hebdomadaire et malgré l'intérêt potentiel d'une voie orale dans la prise en charge des patients diabétiques pour améliorer la qualité de vie et l'adhérence au traitement.

La Commission relève que la dose de sémaglutide nécessaire par voie orale est extrêmement élevée par rapport à la dose nécessaire par voie sous-cutanée, avec une biodisponibilité très faible et une importante variabilité inter et intra-individuelle. Cela implique la prise du médicament à distance des repas, ce qui n'est pas favorable à une bonne observance thérapeutique.

RYBELSUS n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, en monothérapie et en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, au regard des alternatives disponibles.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci. C'est à vous.

Patrick Emiel.- Très bien. Bonjour à tous. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission, merci de nous permettre de faire cette audition à distance, car nous souhaiterions effectivement clarifier certains points.

Je suis Patrick Emiel, je suis vice-président en charge des affaires économiques et publiques. Je suis accompagné aujourd'hui du Docteur Christine Massien, qui est diabétologue et également directrice médicale diabète au sein de NOVO NORDISK, ainsi que Madame Salima Patel, responsable de l'accès au marché.

Nous avons également demandé au Docteur François Diévert, qui est cardiologue à Dunkerque, de nous accompagner en tant qu'expert clinicien. D'ailleurs, voici les liens d'intérêts que nous passons, puisqu'ils sont dans la présentation que nous avons envoyée.

Avant de donner la parole à François Diévert, je laisse tout d'abord à Salima le soin d'introduire nos points. Merci Salima.

Salima Patel.- Bonjour à tous. Avant de laisser la parole au Docteur François Diévert, nous aimerions rappeler le contexte de cette audition.

Suite à la réévaluation de classe des analogues du GLP-1 que la Commission de transparence vient de conduire, notre spécialité RYBELSUS, ou sémaglutide oral a été réévaluée. L'avis provisoire datant du 30 juin 2021 qui nous a été communiqué, confirme le maintien du SMR insuffisant de RYBELSUS attribué initialement en décembre 2020.

Cette décision a été motivée par les éléments suivants. Dans un premier temps, la Commission de transparence regrette l'absence de données rassurantes concernant la biodisponibilité du

sémaglutide oral, dont la variabilité pour peut questionner l'efficacité de notre alternative sur le contrôle glycémique. D'autre part, la Commission regrette également l'absence de données de morbi-mortalité cardiovasculaires et rénales du sémaglutide oral.

En effet, lors de la soumission de notre dossier en primo inscription, l'étude PIONEER 6 a été soumise, et avait pour objectif de démontrer la sécurité de sémaglutide oral versus placebo, avec une marque de non-infériorité de 1,8, ce qui est une recommandation émise par l'EMA et la FDA.

Enfin, la Commission, par rapport au besoin médical, considère que de disposer d'une alternative orale dans le diabète est important. Cette alternative doit démontrer un impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et rénale, qui permet une adhésion et une compliance au traitement, avec un profil de tolérance acceptable.

Aujourd'hui, pour la Commission, ce besoin médical est partiellement couvert. Je laisse maintenant la parole au Docteur François Diévert.

François Diévert.- Bonjour Mesdames et Messieurs les membres de la Commission de transparence, Monsieur le Président.

Tout d'abord, il pourrait paraître paradoxal qu'un cardiologue vienne défendre la nécessité de disposer en pratique d'un nouvel antidiabétique par voie orale, mais nous sommes tous conscients que les données concernant le diabète ont profondément changé ces dernières années, avec un vrai changement de paradigme. C'est d'ailleurs ce qui a amené votre Commission à reconsidérer les niveaux de SMR et d'ASMR, l'ASMR étant maintenant fixée sur le niveau de bénéfice cardiovasculaire des traitements du diabète, afin de les adapter au niveau de fiabilité des études qui les ont évalués et aux besoins des patients et des médecins.

Je suis un cardiologue clinicien, et comme tous les cardiologues cliniciens, ma patientèle comprend au moins 20 % de diabétiques. Il est devenu nécessaire pour les cardiologues de prendre en charge le traitement du diabète en complémentarité dans la chaîne de soins du diabétique. Car, et c'est une donnée depuis 20 ans, nous le savons, les patients diabétiques voient plus fréquemment les cardiologues qu'ils ne voient les diabétologues. Il n'est pas question de laisser des diabétiques avec des glycémies trop élevées et nous avons besoin de traitements efficaces sur la glycémie pour diminuer cette glycémie. Il est nécessaire que ces traitements soient dépourvus d'une absence de risque qui soit suffisamment démontrée pour permettre une AMM européenne et américaine, et éventuellement que ces traitements puissent avoir un bénéfice clinique.

Ainsi, et c'est la fin de mon introduction, nous ne pouvons que nous satisfaire de constater que les nouveaux traitements du diabète sont maintenant évalués de façon beaucoup plus fiable que ce qui était le cas avant 2008.

De ce fait, et c'est ce que l'on voit dans la première partie de cette diapositive, on peut affirmer que l'évaluation des traitements du diabète depuis 10 à 20 ans, c'est-à-dire la connaissance de

leur rapport bénéfice-risque, est nettement plus fiable que celle des traitements antérieurs. On peut affirmer que les agonistes des récepteurs du GLP-1, dans leur ensemble, diminuent le risque cardiovasculaire des patients ayant un diabète de type 2. Notamment, et c'est spécifique à cette classe, cela a encore été montré dans une méta-analyse de référence publiée en début d'année, diminue spécifiquement le risque d'accident vasculaire cérébral. Ainsi, en utilisant un traitement récent commercialisé depuis 2008, je sais mieux ce que j'apporte à mon patient comme service, qu'en utilisant des traitements plus anciens.

Enfin, et c'est un point important, si ces traitements peuvent être disponibles par voie orale, cela simplifie la vie quotidienne du patient et des médecins, notamment du cardiologue, face à un patient qui est rétif à utiliser la voie injectable. C'est ce qui vous a été exprimé lors des auditions de la Commission de transparence.

Concernant le choix des patients, cela a été démontré par une méta-analyse publiée récemment. Quand ils ont le choix, les patients préfèrent avoir une voie orale qu'une voie injectable.

Ainsi, le besoin de disposer d'un agoniste de récepteur au GLP-1 actif par voie orale me conduit à proposer une analyse complémentaire, mais différente de celle que vous avez exprimée récemment concernant les éléments avancés en défaveur de l'utilisation du RYBELSUS. Nous allons voir ces éléments.

Un des premiers éléments qui a été mis en avant est la biodisponibilité. Je suis tout à fait d'accord pour dire que cela peut poser un problème, mais il me semble surtout technique. Et la question est : est-ce un problème clinique ?

Dans cette étude, nous voyons, en utilisant des doses recommandées de RYBELSUS, que les concentrations plasmatiques obtenues sont similaires, bien sûr avec une grande dispersion des valeurs, à celles obtenues avec la forme injectable utilisée à la dose qui est nécessaire pour obtenir une diminution d'au moins un point d'hémoglobine glyquée.

Exprimé autrement, et surtout cliniquement, la résultante de l'étude qui a été présentée graphiquement dans la diapositive précédente est la suivante. On peut dire que 81 % des patients qui sont traités par le sémaglutide par voie orale à la posologie recommandée ont à la fois les concentrations plasmatiques prédictives d'une baisse d'au moins un point d'hémoglobine glyquée et ont une baisse effective d'au moins un point d'hémoglobine glyquée.

Parmi les 19 patients qui ont des concentrations plasmatiques inférieures aux valeurs théoriquement prédictives d'une baisse d'hémoglobine glyquée d'au moins 1 %, seuls 3 % ont une baisse d'hémoglobine glyquée de moins de 0,5 %, et les autres ont une baisse d'hémoglobine glyquée d'au moins 1 %.

C'est ce qui est exprimé dans ce schéma. Ainsi, la synthèse est que, d'après cette étude, il n'y a réellement que 3 % de non-répondeurs, ce qui peut d'ailleurs faire envisager une règle particulière conduisant à l'arrêt du traitement chez ces patients.

J'insiste sur le fait que pour moi, cela est à mettre en contraste avec ce que l'on sait, ou plutôt ce que l'on ne sait pas, avec les big wanings 1.19.42, les sulfamides et les dignides par exemple, quel est le taux de non-répondeurs à ces traitements ? Quelle est la posologie optimale de la metformine ? J'avoue avoir longtemps cherché et ne pas la connaître. Les chiffres oscillent entre 1 500 et 2 000 milligrammes par jour.

Surtout, il me semble que ce que l'on doit prendre en compte, c'est l'effet réel d'un traitement, c'est-à-dire son effet clinique ou para-cliniquement mesurable. Cet effet réel a été évalué dans des essais thérapeutiques contrôlés. Il y a une baisse de l'hémoglobine glyquée qui est démontrée contre placebo et contre-comparateur actif que l'on va voir apparaître dans le cartouche de gauche. Et il y a une baisse du poids qui a aussi été démontrée.

Le traitement a un effet. Le traitement par voie orale est efficace sur des paramètres mesurables réels. Cet effet est comparable à ce qui a été démontré dans les essais avec la voie injectable. Et si l'on regarde bien, il est plus important, donc il est meilleur en termes de baisse glycémique et de baisse de poids, de comparateurs actifs à doses optimales, puisque l'on voit que les posologies qui ont été choisies pour les comparateurs sont les doses maximales pour l'empaglyphosine, 25 milligrammes, et pour la sitagliptine, 100 milligrammes. Nous avons bien un traitement qui est efficace par voie orale sur la glycémie et sur le poids.

Autre élément qui a été mis en avant : le schéma d'administration. La question que je pose est : est-ce un problème ? Est-il complexe de prendre au lever 30 minutes avant un repas un comprimé dans 12 centilitres d'eau ? Ou si l'on prend le diabétique, n'est-il pas plus complexe d'utiliser des dignides trois fois par jour, 30 minutes avant chaque repas, jusqu'à six comprimés par jour. Sauf, si on envisage d'avoir une activité physique intense ou si la glycémie est basse. C'est la même chose pour l'utilisation de l'insuline.

Maintenant, si l'on prend le patient non-diabétique, on peut dire que le schéma d'utilisation du RYBELSUS est nettement moins complexe que celui des biphosphonates, pour lesquels on dispose de huit molécules.

Je ferai aussi un parallèle avec la contraception orale microdosée qui doit être prise tous les jours à heures fixes et plusieurs jours par mois, mais pas tous les jours.

Enfin, dans les faits, qu'est-ce qui compte vraiment ? Est-ce que la biodisponibilité et le schéma d'administration sont des obstacles ? Pour moi, et cette étude le montre, ce ne sont pas des obstacles au bon usage et à l'efficacité du traitement.

Quand on regarde la baisse d'hémoglobine glyquée à six mois après l'introduction du traitement, on voit qu'elle est comparable à ce qui a été montré dans les essais thérapeutiques contrôlés. En vie pratique : bon usage et efficacité.

Enfin, je voudrais avancer deux éléments pour ma conclusion. Premièrement, conformément au plan de développement justifié d'un traitement du diabète, aujourd'hui, les laboratoires NOVO

NORDISK ont débuté un essai thérapeutique de grande envergure, l'étude SOUL, qui a déjà inclus plus de 9 000 patients et dont l'objectif est de démontrer que le RYBELSUS est supérieur au placebo pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

Enfin, dans la diapositive suivante, vous voyez dans le deuxième cartouche un « nous » qui peut paraître paradoxal, s'il est écrit « nous proposons » c'est que je m'associe pleinement à la proposition de bon usage qui a été faite par le laboratoire NOVO NORDISK dans nos discussions et qui est conforme aux recommandations de la Société française de diabétologie pour prendre en compte tous les éléments qui ont été évoqués.

La bonne pratique voudrait que, six mois après l'introduction du traitement, l'hémoglobine glyquée, et, quelle qu'en soit la raison, n'a pas baissé de 0,5 point, le traitement soit arrêté pour passer à une autre option thérapeutique.

Ainsi, j'espère qu'en prenant en compte cette analyse, qui repose sur l'effet glycémique démontré, ce traitement pourra être disponible afin de répondre à un besoin clair actuel, besoin tant des patients que des médecins.

Je vous remercie de votre attention.

Salima Patel.- Merci beaucoup, Docteur Diévert.

Suite à la réévaluation de classe des analogues du GLP-1 et des critères d'évaluation de la Commission de transparence, le Service médical rendu des traitements du diabète exprime un bénéfice effectif sur l'HbA1C, sans risque majeur identifié, que RYBELSUS peut revendiquer, ainsi que sa place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète de type 2. Le plan de développement moderne du sémaglutide oral a permis de démontrer d'une part, la sécurité cardiovasculaire du RYBELSUS comme demandé par les agences réglementaires américaines et européennes.

D'autre part, ce plan a également permis de démontrer l'efficacité du RYBELSUS sur le contrôle glycémique et le poids. Dans le schéma actuel de stratification, que la Commission de transparence vient d'établir, les caractéristiques qui viennent d'être énoncées concernant le RYBELSUS, ainsi que notre proposition d'introduire une règle d'arrêt de traitement si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant pour le patient et le médecin, peut permettre à RYBELSUS de revendiquer une place dans la stratégie thérapeutique. Cela est possible, sans remise en question du schéma actuellement défini comme traitement de seconde intention associée, avec un Service médical rendu faible et une amélioration du Service médical rendu de niveau V.

Nous vous remercions pour votre attention et restons disponibles pour toutes questions éventuelles.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci beaucoup. Il y a peut-être des questions ou des commentaires. François Gueyffier.

M. Gueyffier, membre de la CT.- J'ai été ravi d'apprendre le projet d'étude SOUL qui effectivement va permettre sans doute, probablement, j'espère pour vous et pour les diabétiques, de démontrer que ce médicament est un très bon médicament. Le problème qu'on a, c'est qu'on a des études qui sont intéressantes, qui sont relativement fortes et puissantes, mais qui manquent malheureusement la démonstration. L'étude SUSTAIN 6, c'est la même molécule, mais c'est par voie intraveineuse qui manque la démonstration parce qu'elle a été planifiée dans le plan d'analyse.

Et l'étude PIONEER avec le RYBELSUS manque de peu de choses, un problème de puissance, sans doute, la démonstration. C'est vrai qu'on a l'impression que c'est un produit qui a vraiment du potentiel. Malheureusement la démonstration manque aujourd'hui. Elle sera probablement, il ne faut jurer de rien, portée par l'étude SOUL. Mais c'est vrai qu'aujourd'hui, malheureusement, par rapport à ce dont on dispose pour les autres médicaments, on est un peu frustré par ce manque de démonstration ferme sur des critères cliniques.

François Diévert.- Je vais me permettre de répondre. Effectivement, l'étude PIONEER 6 fait partie du dossier d'approbation international, avec une marge à 1,8 telle qu'elle a été définie depuis 2008 par la FDA et en 2012 par l'Agence européenne. Elle permet l'enregistrement dans les conditions. Si on regarde cette étude, on voit que l'intervalle de confiance à 95 % supérieur est à 1,11, ce qui est un gage d'a priori non-maléfice et de sûreté.

Ce que j'ai voulu dire dans ma présentation, c'est que même avec cette étude qui pourrait paraître imparfaite vu les critères d'ASMR, c'est surtout dans l'ASMR qu'on juge, elle est pour moi satisfaisante en termes de SMR sur la glycémie. Elle l'est beaucoup plus que ce que l'on dispose par rapport à la metformine, par rapport aux sulfamides. Il est donc un peu ambigu de disposer de molécules dont on ne sait pas « grand-chose ». Alors que là, on a un plan de développement moderne où on a des effets quantifiés, pas du signal de sécurité, qui viennent à l'encontre de la molécule et un besoin exprimé. Je prescris très régulièrement des traitements dans le diabète. C'est vrai que quand on dit qu'on va passer à l'injectable parce que je souhaiterais qu'il ait un ar-GLP-1, on sent une réticence.

Pierre Cochat, le Président.- Quand vous dites que vous avez 3 % des patients qui ne répondent pas comme de manière attendue au traitement du fait des données pharmacocinétiques, n'avez-vous pas, a contrario, des situations, que l'on pourrait spéculer, de surdosage sur les mêmes arguments,

François Diévert.- Je vais laisser Christine répondre.

Christine Massien.- Surdosage, non. Les données présentées sont à la fois les données résultantes d'une modélisation et des données pharmacocinétiques mesurées dans les différentes études du programme PIONEER. Lorsque l'on regarde la distribution de la pharmacocinétique de la concentration de sémaglutide, que ce soit à l'oral ou en sous-cutané, il n'y a pas de valeur qui sortent du *range* habituel.

François Diévert.- Si on l'exprime aussi cliniquement et qu'on parle de surdosage, l'avantage de cette classe, c'est qu'elle n'expose pas aux hypoglycémies. L'autre avantage, quand on regarde le programme, c'est qu'il n'y a pas eu d'effet indésirable notable qui ait conduit à ouvrir un signal d'alarme. Même si potentiellement il y avait surdosage plasmatique, il n'y a pas eu dans la réalité du programme de signal alerte.

Pierre Cochat, le Président.- Parce que je pense que sur le plan plasmatique, il y a sûrement eu des surdosages.

Il y a une remarque de Serge.

M. Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je suis perturbé par la diapositive 5, celle qui montre les dosages plasmatiques. En gros, si je comprends bien en bleu, c'est le médicament *per os* et en jaune ou en orange, c'est le médicament injectable. C'est une échelle semi-logarithmique, et on voit que la dispersion est énorme.

Certes, vous dites que sur le plan de l'hémoglobine glyquée, il y a peut-être moins de dispersion, encore que je n'ai pas vu de résultat des chiffres avec la même présentation graphique, mais tout le monde sait bien maintenant que l'hémoglobine glyquée n'est un surrogat de rien du tout en ce qui concerne le risque cardiovasculaire.

Etant donné cette énorme dispersion et de plus aux conditions drastiques de prise nécessaires pour optimiser la biodisponibilité, je pense que l'étude déterminante sera l'étude SOUL qui est tout à fait la bienvenue, comme disait François Gueyffier tout à l'heure.

François Diévert.- On ne revendique pas un bénéfice cardiovasculaire qui est dans le programme de développement, puisque l'étude SOUL vient en conclusion de ce programme de développement. On revendique une efficacité sur l'hémoglobine glyquée qui est supérieure à des traitements de référence et de comparaison, avec une sécurité satisfaisante pour pouvoir être employé, notamment par voie orale, face à des patients réfractaires à la voie injectable.

Je suis d'accord avec votre analyse de la diapositive. L'écart type est très important et il paraît minoré par le fait qu'on ait encore donné ce inaudible 1.31.47. Ceci dit, quand on regarde la diapositive 6 qui montre l'effet sur l'hémoglobine glyquée, on voit que 81 % des patients sont dans les taux de concentration plasmatique qui permettent de prédire, d'après ce que l'on sait du sémaglutide injectable, une baisse d'au moins 1 % de l'hémoglobine glyquée. C'est corrélé à une baisse de 1 % d'hémoglobine glyquée effectivement. Les seuls non vrais répondants, dans cette étude, ce modèle, c'est 3 % des patients qui n'ont ni les taux prédictifs ni une baisse suffisante d'hémoglobine glyquée.

M. Kouzan, membre de la CT.- La problématique, c'est que l'hémoglobine glyquée n'est pas un marqueur de l'action sur les risques cardiovasculaires. On le sait maintenant tous, et on assiste à ce changement de paradigme. On ne peut pas d'un côté promouvoir une classe pharmacologique qui a une activité cardiovasculaire quand elle est en sous-cutanée et s'abstenir d'avoir les preuves

cliniques de la forme orale.

François Diévert.- Je comprends tout à fait. Je suis d'accord avec vous. C'est un des problèmes posés. Maintenant, je vais raisonner à ma manière de clinicien. J'ai un patient qui a 9 d'hémoglobine glyquée au cabinet. Je voudrais baisser son hémoglobine glyquée. Peu importe ce que l'on pense de la glycémie au-delà de 9, on sait qu'on est probablement dans des situations de cétose. Je veux baisser son hémoglobine glyquée de façon fiable et certaine d'au moins un point. Est-ce que je prends un sulfamide, de la metformine ou du sémaglutide oral si le patient refuse l'injectable ? J'aurai plus de garanties de sécurité avec un bénéfice potentiel que je ne revendique pas en utilisant le sémaglutide oral, à mon avis de cardiologue, qu'en utilisant un sulfamide, où en plus du risque des hypoglycémies, ou en utilisant la metformine dont on ne sait toujours pas, et Rémy Boussageon avait fait une méta-analyse de référence disant qu'on ne peut pas exclure qu'avec la metformine, il y a un surrisque cardiovasculaire aujourd'hui.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Une question de Michel Clanet.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Sur la diapositive que vous avez montrée, je retiens aussi le fait que 19 % des patients n'ont pas le même taux plasmatique de sémaglutide qu'avec l'administration sous-cutanée. Tant qu'il n'y a pas pour moi de démonstration cardiovasculaire, des critères cliniques, cela reste compliqué.

La question que je voulais vous poser, vous avez fait référence à la difficulté d'utilisation au quotidien. Avez-vous des données d'observance, de compliance des patients dans la vie réelle puisque le RYBELSUS est utilisé dans d'autres pays européens ou aux États-Unis ?

Salima Patel.- Je peux répondre à cette question. Actuellement, le RYBELSUS est commercialisé aux États-Unis depuis un peu plus de huit mois. En Europe, on a très peu de recul sur l'utilisation actuelle du RYBELSUS. Malheureusement, nous n'avons pas de données robustes concernant la compliance des patients par rapport à notre traitement. Mais une étude est en cours aux États-Unis pour pouvoir évaluer ce paramètre.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Le temps d'échange est terminé. Merci beaucoup pour cette présentation et vos réponses à nos questions. Bonne journée à vous.

(Patrick Emiel, Salima Patel, Christine Massien, François Diévert rejoignent la séance)

Pierre Cochat, le Président.- OK, c'était bon. François Lacoïn, je suis désolé, mais j'essaye de maintenir le temps prévu. Peut-être que tu peux faire ta remarque maintenant.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Ce n'est pas grave. Je suis étonné par cette présentation où il insiste exclusivement sur hémoglobine glyquée qu'on essaye de sortir de ce schéma. Cela me chagrine beaucoup.

Pierre Cochat, le Président.- Bien sûr.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Pour moi, franchement, une barre à 1,8 que les autres sont à 1,3, je trouve que ce n'est pas admissible. Même si cela a été admis à une époque effectivement par les autorités, mais les autres ont fait le boulot en trois, c'est le premier point.

Le deuxième, je suis aussi étonné. Bien sûr que si on pose la question aux patients, préférez-vous les comprimés ou l'injectable ? Ils préfèrent les comprimés à l'injectable. Préférez-vous être riche ou pauvre ? C'est pareil, ils préfèrent être riches. Maintenant, si on leur demande s'ils préfèrent un injectable qui a un certain nombre de preuves, etc. contre des comprimés, qu'ils en ont moins et qu'il faut prendre dans des conditions précises, etc., il faut qu'on ait toutes les données. Parce que concrètement en pratique, finalement, quand on explique aux patients sur le terrain, je trouve que le refus de l'injectable est relativement rare.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tout à fait. Jean-Claude.

M. Daubert, membre de la CT.- Le problème, c'est la discussion entre les deux formes de sémaglutide. Parce qu'en termes de sécurité cardiovasculaire, les preuves sont exactement les mêmes pour la forme sous-cutanée, OZEMPIC, que pour la forme orale, le RYBELSUS. Ce sont deux études de même infériorité, avec une marge très large, 80, un effectif qui était limité par rapport aux autres études, environ 3 000 patients, et des durées de suivi qui étaient plus courtes que les autres études, aux alentours de 16 mois pour le RYBELSUS.

En termes de sécurité cardiovasculaire, c'est la même chose. Les données sont exactement les mêmes pour les deux formes. Ce qui pourrait différencier l'avis, ce sont les problèmes de biodisponibilité. Si les données qui nous ont été apportées aujourd'hui dans cette deuxième audition sont rassurantes en termes de biodisponibilité, à ce moment-là, il n'y aurait pas de raison de différencier les deux formes. Ou restent-elles préoccupantes ? C'est la question que je pose.

Pierre Cochat, le Président.- Peut-être que les chefs de projet ont les données plus précises.

Un chef de projet pour la HAS.- Il n'y a pas d'étude comparative de la forme orale versus la forme injectable de sémaglutide dans le dossier. Il n'y en a pas,

Un chef de projet pour la HAS.- Ils n'ont amené aucune nouvelle donnée par rapport à l'examen de décembre, qui aurait pu rassurer sur la comparaison avec OZEMPIC. Sur la biodisponibilité, ils n'ont apporté aucune nouvelle étude.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis complètement d'accord avec ça. J'avais tiqué sur la biodisponibilité, mais ce qu'ils nous ont montré à ce sujet, avec seulement 3 % de patients qui échappent et les autres pour lesquels finalement, il y a certainement des surdosages, ce n'est pas possible autrement, mais des surdosages sans conséquence. Finalement, ces exigences de biodisponibilité sont-elles cliniquement pertinentes ? Je ne sais pas. J'étais très bloqué là-dessus la première fois, je le suis un peu moins cette fois.

Madame Chevret, membre de la CT.- En même temps, les 3 %, personnellement, je n'ai pas compris d'où ils les sortaient.

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

Madame Chevret, membre de la CT.- J'ai l'impression que le niveau de preuve est... Je n'ai pas compris.

M. Daubert, membre de la CT.- La diapositive 5 avec l'échelle logarithmique est assez impressionnante.

Madame Chevret, membre de la CT.- Oui, elle est inquiétante, même.

M. Daubert, membre de la CT.- Elle est très inquiétante.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tout à fait.

Madame Chevret, membre de la CT.- Après, dire il y en a 3 % qui en bénéficient, non, je trouve que c'est vraiment un argumentaire très lointain. En plus, il n'y a pas de démonstration, ce n'est pas décrit. Je trouve que cela reste très vague.

Pierre Cochat, le Président.- Ils ne nous ont pas montré d'étude pharmacocinétique. On ne l'a pas. Le chef de projet a un commentaire ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, c'était justement sur le fait qu'il n'y a pas d'étude comparative des deux formes.

Pierre Cochat, le Président.- Valérie.

Madame Garnier, membre de la CT.- Oui, justement, c'était exactement ce que venait d'exprimer le chef de projet. D'une part, il n'y a pas d'étude forme orale versus forme injectable.

Ce qui m'inquiète, c'est l'extrême variabilité, non seulement inter-individuelle, mais intra-individuelle également. Ce qui m'interpelle également, c'est que quand on lit dans le RCP le passage de la forme sous-cutanée à la forme orale, ce qui peut être le cas en pratique pour quelqu'un qui voudrait passer de la forme sous-cutanée à la forme orale de sémaglutide, on n'a pas d'équivalence démontrée entre la forme injectable quand elle est à 1 milligramme par semaine, et l'équivalent en forme orale. Le dosage maximum à 14 milligrammes pour la forme orale correspond à 0,5 milligramme pour la forme sous-cutanée. Nous n'avons pas d'équivalence pour la posologie maximale de la forme injectable. Cette extrême variabilité a été confirmée par la diapositive où nous voyons une dispersion énorme.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. Serge.

M. Kouzan, membre de la CT.- Je reviens à cette diapositive. Je trouve qu'il n'y a absolument pas

de bioéquivalence. L'étalement des concentrations est énorme. S'ils avaient un dossier aussi béton qu'ils le disent, ils ne feraient pas l'étude SOUL qui sera le juge de paix.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. C'est sûr. OK. Le Bureau proposait de maintenir l'avis identique, c'est-à-dire le SMRI. Si vous voulez, on peut revoter pour ou contre le maintien de l'avis.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 19 votants, 18 voix pour le maintien des conclusions précédentes, 1 abstention.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. OK. Merci.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Souhaitez-vous une adoption sur table ?

Pierre Cochat, le Président.- Je ne vois pas d'inconvénient pour ce point.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Très bien.

Index

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

big wanings, 6

surroget, 9

dignides, 6