



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 octobre 2022

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen inscription : KERENDIA 10 - 20 mg (CT-19845) - BAYER HEALTHCARE SAS

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Dominique Chauveau, bonjour. Je suis chargé d'excuser Pierre Cochat qui n'est pas là. Il est en réunion cet après-midi, donc c'est moi qui assure la vice-présidence de la session. On va évaluer le médicament KERENDIA. Le chef de projet va présenter le dossier. On a deux experts ensuite, Dominique Chauveau de Toulouse et Patrick Naudet, l'expert interne. Il y aura également une contribution de la Fédération française des Diabétiques France Rein. On vous écoute pour la présentation du dossier.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens du Professeur Chauveau, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité KERENDIA finérénone au dosage 10 et 20 mg en comprimés pelliculés. L'indication de l'AMM revendiquée pour ce médicament est le traitement de la maladie rénale chronique au stade 3 et 4 avec albuminurie associée à un diabète de type 2.

KERENDIA a obtenu son AMM le 16 février 2022. L'indication AMM, c'est le traitement de la maladie rénale chronique au stade 3 et 4 avec albuminurie associée à un diabète de type 2, mais le laboratoire revendique un SMR plus restreint, à savoir le traitement des patients adultes atteints de maladies rénales chroniques associées à un diabète de type 2, avec un débit de filtration glomérulaire estimé compris entre 25 et 60 ml/min/1,73m² et une albuminurie en ajout au traitement standard optimisé.

Le laboratoire précise également que le traitement standard optimisé comprend un traitement par IEC ou ARA2 à la dose maximale tolérée pendant au moins quatre semaines et par inhibiteur du SGLT-2 si leur association est compatible avec le profil du patient.

Dans cette indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV et un ISP.

Je vous présente rapidement la stratégie thérapeutique, mais je crois que le Professeur Chauveau revient également dessus. En première intention, on retrouve les inhibiteurs du système de système rénine angiotensine, et en deuxième intention, les gliflozines, avec notamment la spécialité FORXIGA en ajout du traitement standard après la prescription d'une dose maximale journalière d'un IEC ou d'un ARA2 pendant au moins quatre semaines.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a soumis une étude, l'étude FIDELIO-DKD de phase III randomisée en double aveugle versus placebo, réalisée chez 5 674 patients en association au traitement standard sur la progression de la maladie rénale chronique à un stade avancé chez des patients atteints de diabète de type 2. Je laisse le Professeur Chauveau détailler les résultats.

Nous avons fait appel au professeur Dominique Chauveau, au Professeur Naudet et il y a deux associations de patients.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Dominique Chauveau, je vous donne la parole.

M. le P^r CHAUVEAU.- Merci beaucoup de m'entendre et de m'écouter. Je vais être assez concis. J'ai été d'abord assez déstabilisé par la demande du laboratoire qui est très différente de l'AMM obtenue. Je me suis appuyé sur les diapositives que l'on va voir ensemble.

Vous avez entendu la demande, donc je n'y reviens pas.

Si je situe le problème, la gravité de la population possible, les données de Santé Publique France indiquent qu'en 2020, il y avait environ 3,5 millions de diabétiques de types 2 en France. Selon les régions, l'incidence de la maladie rénale chronique dans cette population diabétique de type 2 varie de 20 à 40 % :

- Pour ceux qui sont en insuffisance rénale avancée entre les stades 3 et 5 dans la classification que nous utilisons (vous savez que le stade 3 correspond à un débit de filtration entre 30 et 60 et le stade 5 à un débit de filtration inférieur à 15), cela représente environ 11 % des patients diabétiques de type 2 sur le type de population dont nous pouvons disposer.
- Enfin, au bout de la chaîne, c'est-à-dire la forme la plus sévère, l'insuffisance rénale terminale, en France, environ un quart des patients qui reçoivent un traitement de suppléance rénal chaque année sont en lien avec une néphropathie du diabète. Parmi ceux-là, le diabète de type 2 est l'écrasante majorité avec plus de 95 %.

Environ 2 620 patients débutent chaque année, en France métropolitaine et outre-mer, un traitement par suppléance rénale.

À partir de là, le coût est important. Le coût de traitement de suppléance rénale a été estimé par la Cour des comptes à 4 milliards par an, un milliard concernant les patients diabétiques de type 2.

Le diabète de type 2 avec une maladie rénale chronique a aussi d'autres impacts, en particulier le risque cardiovasculaire qui est multiplié par six. L'espérance de vie est réduite dès le stade 3. Le délai de l'attente d'une greffe rénale éventuelle est long et l'impact psychosocial de la maladie rénale chronique chez le diabétique est considérable.

Pour toutes ces raisons, il y a de bonnes raisons d'identifier des molécules qui ralentissent la progression de la néphropathie du diabète de type 2.

Dans ce contexte, l'étude FIDELIO-DKD a été publiée dans *The New England Journal of Medicine*. Je ne reviendrai pas sur les aspects et les critiques méthodologiques qui ont pu être formulées avant son acceptation dans la revue.

Je voudrais insister sur trois points :

- Les patients inclus dans cette étude sont conformes à ce que l'on voit en pratique clinique en France, soit une majorité d'hommes âgés en moyenne de 65 ans.
- Une proportion importante, les deux tiers dans l'étude étaient d'origine caucasienne. Ils sont assimilables à la population française.
- Le débit de protéinurie était médian, de 0,8 gr/jour et la grande majorité de ces patients avait une protéinurie supérieure à 0,3 gr/gr, ce qui définit la macro-protéinurie chez le diabétique.

En ce qui concerne le traitement de référence, il était correctement appliqué dans les deux groupes de patients placebo et finérénone puisque IEC ou ARA2 ont été utilisés chez 99 % des patients.

En revanche, l'inhibiteur du SGLT-2 du transporteur du sodium glucose n'a été utilisé dans cette étude que chez 4 à 5 % des patients, que ce soit dans le groupe placebo ou dans le groupe du principe actif.

Cette diapositive montre les conséquences de ce qui est observé dans l'étude, qui a été prolongée en moyenne de 2,6 ans pour les patients dans les deux groupes, placebo et finérénone.

Le critère composite essentiel est un critère rénal qui combine insuffisance rénale terminale et/ou baisse durable de plus de 40 % du débit de filtration glomérulaire ou un décès de cause rénale.

Le bénéfice de l'utilisation de la finérénone apparaît après environ deux années de traitement. Il est significatif avec une réduction significative du risque de ces événements.

Le nombre de patients à traiter pour éviter un événement était de 29.

Dans ce critère composite, le seul item qui permet de donner une significativité à l'étude est le critère de baisse durable de plus de 40 % du débit de filtration glomérulaire.

Les autres critères, insuffisance rénale terminale et décès de cause rénale, ne sont pas discriminants et ne contribuent pas à l'amélioration.

Si on fait une analyse critique de cette étude, incontestablement, le critère composite mérite d'être interrogé. En effet, un critère de réduction de plus de 40 % est un critère intermédiaire biologique, qui est d'ailleurs différent des critères de filtration glomérulaire qui ont été utilisés dans les études récentes, dans l'utilisation des inhibiteurs de iSGLT-2, puisque dans ces études-là, c'était plutôt un seuil de 50 ou 57 % de critères de réduction du DFG qui était considéré, ce qui rend la comparaison des études un peu compliquée.

Les critères secondaires, c'est-à-dire la morbi-mortalité cardiovasculaire, sont clairement favorables à l'utilisation de la finérénone. D'une façon générale, quand on regarde les données complémentaires qui ne sont pas dans l'article publié mais qui font partie de ce qui a été accessible, la qualité de vie se dégrade sans différence significative entre les deux groupes.

Le troisième commentaire critique que j'ai envie de formuler, c'est que le comparateur est obsolète en 2022. Si on considère aujourd'hui que la stratégie thérapeutique actuelle de référence, c'est dans la néphropathie du diabète avec une maladie rénale chronique de stade 3 à 5, IEC ou ARA2 et inhibiteurs de iSGLT-2, il y a une espèce de tour de passe-passe qui incite à considérer le périmètre pour lequel le laboratoire Bayer sollicite une inscription.

En effet, on peut résumer les choses comme suit :

- En France, à la différence des recommandations européennes, internationales et nord-américaines, les iSGLT-2 ne font pas encore partie des recommandations dans la

néphropathie du diabète de type 2. Ceci changera peut-être, mais les recommandations publiées ne sont pas encore formelles sur ce point.

- Deuxièmement, dans FIDELIO, je vous ai dit que moins de 5 % des patients ont été traités par iSGLT-2. Le bénéfice de la triple association IEC ou ARA2/iSGLT-2/finérénone ne me semble absolument pas pouvoir être insérée des données qui ont été transmises.

Par conséquent, la proposition formulée par le laboratoire n'est pas étudiée dans l'étude FIDELIO. Sans faire une pirouette excessive, en conséquence, j'ai considéré que le SMR et l'ASMR dans le périmètre restreint revendiqué ne pouvaient pas être formulés sur une base médico-scientifique robuste.

Merci beaucoup de m'avoir écouté et je serai heureux d'écouter vos questions le cas échéant.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. Je cède la parole à Patrick Niaudet.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Merci Dominique. Je ne reviens pas sur la gravité et la fréquence de la néphropathie diabétique. Juste un petit rappel physiopathologique. Les récepteurs des minéralocorticoïdes sont exprimés au niveau de différents organes et tissus, en particulier le rein, le cœur et les vaisseaux. Physiologiquement, ils sont activés par l'aldostérone, ce qui entraîne une rétention de sodium et une fuite urinaire de potassium, ce qui permet de contrôler l'équilibre hydrosodé et la pression artérielle. Ces récepteurs des minéralocorticoïdes sont suractivés au cours de l'insuffisance rénale chronique et au cours de l'insuffisance cardiaque. Cela aboutit, outre à une rétention hydrosodée, cette suractivation va augmenter l'expression de différents gènes cibles impliqués dans les processus inflammatoires de fibrose, ce qui contribue à la progression de la maladie rénale chronique et/ou de l'insuffisance cardiaque.

Des essais randomisés avaient montré que les antagonistes stéroïdiens des minéralocorticoïdes (spironolactone et éplérénone) réduisaient le risque d'hospitalisation et de décès cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Cependant, l'utilisation de ces drogues a été fortement limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale en raison d'un risque important d'hyperkaliémie. La finérénone est un antagoniste non-stéroïdien sélectif des minéralocorticoïdes qui, potentiellement, peut bloquer les effets nocifs sur le cœur et les reins de la suractivation des récepteurs des minéralocorticoïdes.

Des études précliniques ont montré que la finérénone modifiait le remodelage tissulaire par des effets anti-inflammatoires, anti-fibrosant et antiprolifératif sur le cœur et les reins. Les premiers essais cliniques ont montré une baisse de l'albuminurie dose dépendante chez les patients diabétiques et des variations moins importantes de la kaliémie avec la finérénone qu'avec le spironolactone.

Je ne reviens pas sur l'étude qui a été résumée, l'étude FIDELIO-DKD. Dominique Chauveau vous l'a bien expliqué. Juste un petit point pour parler de la tolérance. Les effets secondaires sous traitement ou dans le groupe placebo ont à peu près la même fréquence. Par contre, les effets secondaires de type hyperkaliémie sont survenus plus fréquemment dans le groupe finérénone, 18 %, versus 9 % dans le groupe placebo. Ceci a entraîné un arrêt du traitement

chez 2,3 % des patients dans le groupe finérénone et 0,9 % des patients dans le groupe placebo. Ceci est une incidence relativement faible. Aucune hyperkaliémie rapportée pendant le traitement n'a été fatale. Comparée à spironolactone, c'est sûr que finérénone est un antagoniste qui n'a pas des effets hyperkaliémants aussi importants.

Cette étude montre un effet bénéfique modéré de la finérénone par rapport au placebo sur la progression de la maladie rénale chronique chez les patients diabétiques qui ont déjà une insuffisance rénale relativement avancée. De plus, un bénéfice cardiovasculaire, également modéré, apparaît précocement dès le premier mois et se poursuit avec le temps. Par contre, le bénéfice sur la progression de la maladie rénale chronique n'apparaît qu'au-delà d'un an.

Comme l'a dit Dominique Chauveau, l'étude FIDELIO, qui n'a inclus que 5 % des patients recevant également un inhibiteur de SGLT-2, ne permet pas de dire que cette association est recommandée avec finérénone. En conclusion, pour ce qui concerne le SMC, j'hésite entre important et modéré. Et pour l'ASMR, contrairement à ce que j'avais écrit dans mon rapport, une ASMR V me paraît justifiée par l'effet relativement modeste de finérénone sur la progression de la maladie rénale chronique.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Patrick. On a une contribution. Jean-Pierre.

M. le D^r THIERRY.- Je vais commencer par France Rein. C'est une grosse association agréée au niveau national avec plus de 6 000 adhérents. Elle s'appuie sur des données qualitatives auprès de patients et sur une étude quantitative dont on sait que c'est la même qui sera rapportée par la Fédération française du diabète puisque c'est le même nombre d'investigateurs principaux, qui donnera l'objet d'une publication réalisée en 2021 et dont le titre exact est : « Impact de la maladie rénale chronique sur la qualité de vie des personnes vivant avec un diabète de type 2 ».

France Rein a une association à la fois en termes d'impact sur la qualité de vie et présence de comorbidités qui associe le diabète de type 2 et la maladie rénale chronique. Ils ne donnent pas obligatoirement les seuils, mais on voit une dégradation quand la maladie rénale chronique devient plus grave, juste avant l'analyse qui est présentée comme une épée de Damoclès avec un impact supplémentaire. Cela se décline par de la douleur, de la fatigue, sur l'activité familiale, sexuelle et l'aide des conjoints.

Sur l'expérience thérapeutique, ils citent les IEC, les ARA2 et les SGLT-2 en citant la Société française de diabétologie qui a préconisé leur utilisation en première intention en 2021.

Sur la partie qualitative, ils citent les patients traités dans un centre investigateur. Ils signalent une stabilisation de leurs fonctions rénales sans effets indésirables supplémentaires. Ce sont des patients déjà lourdement polymédiqués. Ils soulignent la facilité d'usage du médicament. Ils disent néanmoins que les effets positifs devront être observés dans la durée pour obtenir une image juste des avantages de la finérénone sur la pathologie chronique. Sur le risque d'hyperkaliémie plus important que contre le placebo, ils le relativisent en disant que le risque est déjà connu et suivi par les professionnels. Voilà pour France Rein.

Chez la Fédération française des diabétiques, on retrouve le même constat précédent puisque c'est la même population qui a été interrogée. Ce qui ressort, s'il y a un impact de la maladie

chronique, en termes de qualité de vie, on le retrouve juste avant la dialyse. C'est cela qui ressort. C'est assez difficile de sortir un effet spécifique de la maladie rénale chronique. Ils citent aussi les IEC et les ARA2. On comprend que la DFG diminue en même temps qu'éventuellement, il y a des seuils de passage à l'insuline, c'est-à-dire une progression du diabète. Avec l'expérience et le médicament évolué, ils tiennent compte des études en cours, mais ils indiquent : « *Cependant, la Fédération ne dispose pas de compétences médicales suffisantes pour se positionner sur la qualité des études* ». Ils rajoutent plus tard : « *La finirénone semble intéressante parce qu'elle peut limiter la dégradation de la fonction rénale sous réserve d'une revue de la littérature des bénéfices risques effectués par les professionnels de santé* ».

Pour terminer, ils rappellent que même avec ce médicament : « *Il paraît essentiel que les traitements médicamenteux ne peuvent pas remplacer l'accompagnement des patients DT2 avec maladies rénales chroniques, notamment l'accompagnement nutritionnel, la prévention et la prise en charge du diabète* ».

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Jean-Pierre. Il y a une question de Jean-Christophe Lega, puis Jean-Claude Daubert.

M. le P^r LEGA.- J'ai entendu qu'il y avait un bénéfice sur les événements cardiovasculaires à un mois. Est-ce qu'il ne fallait pas entendre un an au vu des courbes de survie ?

Je voulais savoir sur les plans de développement, une question assez classique : Est-ce que c'était un développement concomitant avec l'autre classe thérapeutique ? On aurait pu imaginer un groupe contrôle un peu plus actif ou pas ?

M. le P^r CHAUVÉAU.- Bien entendu, le risque cardiovasculaire s'aperçoit très précocement, dès le premier mois et s'accroît au fil du temps.

Pour la deuxième question, c'est vrai qu'il y a eu un développement parallèle de la classe que l'on a mentionnée, les inhibiteurs de SGLT-2 et du produit finirénone, l'antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes dont on discute aujourd'hui. On voit bien que stratégiquement, le positionnement du produit est compliqué à imaginer en l'absence d'études spécifiques mettant en comparaison les deux classes médicamenteuses ou éventuellement leur association.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Albert Trinh-Duc, puis Jean-Claude Daubert.

M. le P^r TRINH-DUC.- Je voulais revenir sur les caractéristiques des patients. Lors de l'étude FIDELIO, l'AMM a été accordée pour des insuffisances rénales 3 à 4. Or, les seuils à 4 sont inférieurs à 29. À la base line, le pourcentage de patients – ils n'ont pas fait le même seuil, il est inférieur à 25 – est de l'ordre de 2 %. Est-ce qu'il ne serait pas raisonnable de le limiter au stade 3 puisqu'on n'a pas beaucoup de preuves sur le stade 4, d'autant plus que l'action se fait sur la diminution de l'aggravation de l'insuffisance rénale ? Forcément, on a plus de bénéfices quand l'insuffisance rénale n'est pas très importante que quand elle est très évoluée. Est-ce que ma théorie se tient ?

M. le P^r CHAUVÉAU.- Sur les conséquences rénales, on peut dire deux choses. Un, il faut du

temps pour que l'on arrive à détecter un bénéfice. Deux, si l'on considère que le bénéfice à venir est d'autant plus important que le traitement a débuté précocement, votre position est relativement logique.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je répète. Est-ce que vous pensez qu'il est légitime de laisser, tel qu'il est revendiqué dans l'AMM, le stade 4 puisque dans l'étude FIDELIO, cela représentait 2 % ?

M. le P^r CHAUVÉAU.- Ce n'est pas logique.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- C'est d'autant moins logique qu'il y a une baisse initiale du DFG et quand on voit les courbes de DFG, elles se rejoignent à peu près au bout de six mois, un an et ce n'est qu'au-delà d'un an, qu'on a un effet bénéfique. On peut se poser la question pour les stades 4 d'insuffisance rénale chronique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Claude Daubert.

M. le P^r DAUBERT.- Je voulais faire un commentaire sur l'étude FIDELIO, qui est une étude intéressante puisqu'il faut rappeler que jusqu'à présent, les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes étaient exclus de la prescription dans la maladie rénale chronique du fait du risque d'hyperkaliémie. Ce n'est pas inintéressant de voir qu'une institution ou une société a lancé un essai avec ce type de médicaments, avec la finérénone, dans cette indication particulière. Finalement, cela ne s'est pas trop mal passé puisqu'ils aboutissent à une efficacité, c'est vrai, modeste, et une tolérance qu'on va dire acceptable, encore que le risque d'hyperkaliémie est multiplié par deux.

Le problème, si on prenait ce médicament où est-ce qu'on le situerait dans la stratégie thérapeutique ? Est-ce qu'on le situerait par rapport aux gliflozines que l'on a adoptées avec une ASMR III il y a à peine un an et qui sont devenues maintenant de prescription courante. Même si elles ne sont pas recommandées par toutes les sociétés, elles apparaissent dans la plupart des sociétés de recommandations internationales. Comment placer ce médicament par rapport aux gliflozines ? Est-ce qu'on peut raisonnablement les associer, en seconde intention ou en première intention ? Clairement, on n'a pas la réponse dans cette étude FIDELIO, puisqu'il y avait moins de 5 % des patients qui avaient les deux médicaments. En revanche, on peut peut-être revenir sur un champ qui a été exploré plus intensément et plus tôt, qui est celui de l'insuffisance cardiaque. Dans des essais sur l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, une majorité des patients qui allaient être traités par dapagliflozine ou empagliflozine recevaient un ARM, en l'occurrence presque toujours de l'éplérénone, mais l'éplérénone est très proche des médicaments que l'on voit aujourd'hui.

Quand on regarde les analyses de sous-groupes pour l'efficacité, qui était le critère composite que vous connaissez bien dans l'insuffisance cardiaque sur lequel on ne va pas revenir, il n'y avait pas d'interaction, mais plus que cela, le hazard ratio pour le critère composite était strictement identique. Que les patients reçoivent un ARM ou qu'ils n'en reçoivent pas, il était de 0,74 dans les deux sous-groupes par la dapagliflozine, de 0,75 pour l'empagliflozine. Ce n'est pas la maladie rénale chronique, c'est l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, mais actuellement, nous n'avons pas la preuve d'une synergie positive entre les deux classes médicamenteuses. C'est juste une constatation que je voulais faire.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- La question du positionnement a déjà été posée. Je voulais savoir s'il y avait eu d'autres essais avec d'autres anti-aldostérone dans la prévention de la maladie rénale ? Est-ce que la spironolactone ou l'éplérénone n'ont pas été essayés du fait de la crainte de l'hyperkaliémie ?

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Non seulement de la crainte, mais de la démonstration de l'hyperkaliémie. Ces deux drogues sont beaucoup plus hyperkaliémantes que finérénone, qui est une autre classe de non-stéroïdien, alors que les autres sont des analogues stéroïdiens.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Pas de commentaires complémentaires à Dominique Chauveau ? Pas d'autres questions ? Une question de Hugues Blondon, puis on arrête là.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Est-ce qu'il faut réserver ce médicament aux contre-indications ou non-indications des gliflozines ?

M. le P^r CHAUVEAU.- Peut-être, mais ce n'est pas la question qui est posée. Tout du moins, ce n'est pas la question que l'on m'a demandée d'évaluer.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Tout à fait. Merci Dominique Chauveau. On va vous demander de vous déconnecter et nous allons finir de discuter. Merci à vous.

Je rappelle que nous avons à voter dans le cadre du traitement des patients adultes atteints de maladies rénales chroniques avec un diabète de type 2. Le débit de filtration glomérulaire est estimé entre 25 et 60 et une albuminurie, un ajout au traitement standard optimisé, IEC/ARA2 à la dose maximale pendant au moins quatre semaines et l'inhibiteur de la gliflozine, si leur association est compatible avec le profil du patient.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est la revendication du laboratoire. On se prononce dans toute l'AMM.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je ne vois pas très bien, comme le disait Jean-Claude, quelle est la place de ce médicament.

Patrick.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Je suis d'accord. En deuxième intention, c'est ce que disait Dominique Chauveau, c'est l'inhibiteur du co-transporteur qui doit être privilégié, dont il a été montré que le bénéfice sur la progression de la maladie rénale était d'un autre niveau qu'avec finérénone. Tel que c'est présenté là, il n'a pas sa place.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai deux questions. La première, je ne suis pas clair sur l'ASMR. Si l'on dit que c'est une ASMR V, cela veut dire que ce n'est pas mieux que le placebo. Si la taille de l'effet est moindre que les SGLT-2, on ne le sait pas d'ailleurs, est-ce qu'on ne peut pas le moduler sur le SMR tout en maintenant une ASMR IV ? C'est la première question.

La deuxième question concerne le périmètre du vote. Je me souviens d'un vote en pneumologie où l'industriel avait restreint dans la rhinite. À mon regret, la restriction n'avait pas pu être levée. Si l'industriel demande un périmètre restreint, est-ce qu'on peut dire que l'on vote dans tout puisqu'on avait dit à l'époque...

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'était pour un accès précoce, je pense.

M. le D^r KOUZAN.- Non, c'était pour le droit commun.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- On vote toujours dans tout le périmètre de l'AMM.

M^{me} KELLEY.- Dans le droit commun, oui.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est pour cela qu'on fait des miroirs quand on estime qu'il faut séparer le périmètre de l'AMM en plusieurs sous-catégories.

M^{me} KELLEY.- Dans l'accès précoce, on vote dans le périmètre du laboratoire ou de l'indication AMM.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Concernant la place dans la stratégie, je suis bien d'accord avec toi que c'est un des déterminants du SMR plutôt que de l'ASMR.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe.

M. le P^r LEGA.- Dans la crainte de mal comprendre, si le développement industriel était concomitant, est-ce qu'on ne devrait pas voter sans comparer SGLT-2 et finérénone ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On est d'accord. Si c'est concomitant, par conséquent, on ne peut pas dire qu'il aurait pu se comparer à. Je suis d'accord.

La revendication du laboratoire est exclue parce qu'on n'a absolument rien pour dire que le médicament peut être utilisé en association ou après.

M. le Dr TRINH-DUC.- Michel, elle n'est pas exclue sur tout parce qu'ils ont dit qu'il fallait que la clairance soit supérieure à 25, alors que dans l'AMM, les stades 4 sont inclus. Ils ont retenu les résultats au moins sur la population cible. Pour cette partie-là, je ne parle pas des gliflozines.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'il faut voter dans la totalité de l'indication de l'AMM. Il est vrai, comme tu le disais Jean-Christophe, que le développement a été concomitant. Il me semble que le SMR à prendre en considération dans la totalité est un SMR faiblement modéré. Et l'ASMR, il a montré qu'il y avait une supériorité par rapport, donc je mettrais une ASMR IV. J'aurais tendance à considérer que c'est un faible ou modéré et une ASMR IV. On peut discuter. On va voter et chacun va dire ce qu'il en pense. Il n'y a pas d'ISP. Je ne vois pas pourquoi on retiendrait un ISP.

Donc ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants :

- ISP : 22 voix contre
- SMR modéré : 20 voix
- SMR faible : 1 voix
- SMR : 1 abstention
- ASMR IV : 21 voix
- ASMR V : 1 voix

Donc pas d'ISP, SMR modéré et ASMR IV.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On ne l'adopte pas sur table.

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