

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.

ONGLYZA 5 mg (saxagliptine (chlorhydrate de)) (CT-19194) ASTRAZENECA Audition Réévaluation SMR et ASMR

KOMBOGLYZE 2,5 mg/1000 mg (saxagliptine/metformine) (CT-19195) ASTRAZENECA Audition Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, le Président.- On va faire rentrer le laboratoire.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je vérifie tout de suite que la sténo est bien là. C'est bon.

Pierre Cochat, le Président.- Ils sont rentrés ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pas encore. Je regarde juste au niveau des déports. Il n'y a pas de déport sur ce dossier. On fait rentrer le laboratoire, ils sont deux.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

Sophie Kelley, pour la HAS.- On peut lancer la sténo.

(Lotfi Rachdi, Sébastien Bineau rejoignent la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Messieurs, Mesdames d'ASTRAZENECA. Je ne sais pas si vous êtes tous là. J'ai deux personnes, c'est cela ?

Lotfi Rachdi.- Oui, bonjour.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci de nous rejoindre. On va revoir les deux saxagliptine que vous faites. Dans un premier temps, cela va nous être présenté par nos chefs de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour nous faire une présentation, précisément 15 minutes. Ensuite, on aura dix minutes de questions-réponses. Je ne sais pas qui commence.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est moi qui vais introduire le sujet. Bonjour, c'est une audition qui fait suite à l'avis du 30 juin dans lequel la Commission a réévalué les spécialités à base de gliptines, cinq molécules, douze spécialités indiquées dans le diabète de type 2.

Dans cet avis, la Commission a estimé que le Service médical rendu des spécialités à base de saxagliptine, ONGLYZA et l'association avec la metformine KOMBOGLYZE est insuffisant.

La Commission a précisé que les gliptines se caractérisent par un effet modeste sur la baisse d'HbA1C, un effet pondéral neutre et un faible risque de survenue d'hypoglycémie. Dans les études sur des critères cardiovasculaires qui ont été faites avec l'alogliptine, la glimegliptine, la saxagliptine et la sitagliptine, aucune de ces quatre molécules n'a démontré de supériorité et ces études rassurent sur leur profil de tolérance cardiovasculaire.

La Commission a souligné un niveau de preuve moindre reposant sur une méta-analyse qui a été faite avec la vildagliptine, avec la démonstration d'une absence de différence sur le nombre d'évènements cardiovasculaires par rapport à un placebo ou d'autres antidiabétiques, sans démonstration formelle de non-infériorité.

En l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport au placebo dans ces études, ces molécules n'ont pas démontré d'intérêt clinique dans la prévention des évènements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2, à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les glyphosines et deux analogues du LD1 0.30.47, dulavuside et derafuside ont apporté des preuves de bénéfice clinique dans ces populations à risque.

Sur le plan de la tolérance, le profil des gliptines reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite et un risque rare, mais grave, de faire inaudible 0.31.04, à l'exception de la saxagliptine pour laquelle un surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été identifié.

La Commission a estimé que compte tenu du surrisque identifié d'hospitalisation avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, alors que ce surrisque n'a pas été mis en évidence avec les autres gliptines, après un recul d'utilisation important, dans un contexte où le diabète de type 2 favorise la survenue d'insuffisance cardiaque, ONGLYZA et KOMBOGLYZE n'ont donc plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, au regard des alternatives disponibles.

Je laisse la parole au laboratoire.

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

Lotfi Rachdi.- Je vous remercie. Je partage mon écran, si vous voulez bien, pour afficher la présentation que l'on vous a fait parvenir.

Bonjour à tous. Bonjour mesdames et Messieurs. Merci de nous recevoir virtuellement pour cette audition concernant les projets d'avis ONGLYZA et KOMBOGLYZE.

Je suis Lotfi Rachdi. Je suis responsable du pôle accès au marché Biopharma. Je suis accompagné du Docteur Sébastien Bineau, qui est notre responsable Aire thérapeutique, Diabète et Rein. Nous sommes tous deux chez AstraZeneca France.

Sans trop tarder, nous vous sollicitons ici, au regard de cette décision de la Commission, d'attribuer un avis défavorable au maintien du remboursement des deux spécialités KOMBOGLYZE et ONGLYZA. Nous avons bien pris connaissance des éléments des projets d'avis, des discussions sur la place des gliptines notamment, mais plus singulièrement sur saxagliptine. Ces éléments, à notre sens, ne suffisent pas à justifier la décision de déremboursement. Nous allons tâcher de vous apporter le rationnel qui sous-tend cette demande de maintien du périmètre actuel de remboursement des deux spécialités mentionnées.

La présentation, très simplement, s'articulera en trois temps. Il y aura :

- les données de sécurité cardiovasculaire qui seront rappelées pour la saxagliptine,
- un focus rapide sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. On verra ce que peut dire cette donnée,
- enfin une synthèse qui reprend l'ensemble des data disponibles, que ce soit les essais cliniques, les données observationnelles, les données de pharmacovigilance. Nous essayerons de tirer des conclusions.

Avant d'apporter nos réponses et en lien avec ce qui avait été rappelé par la chef de projet, nous souhaitons rappeler ce qui a motivé l'avis de déremboursement au regard de ce qui est disponible dans le projet d'avis. Il est fait référence à un surrisque identifié dans l'étude SAVOR, qui avait déjà été évaluée en 2015, pour rappel. On verra que les données accumulées à notre disposition prouvent le contraire sur le plan de l'identification d'un surrisque.

Une fois cette mise en contexte effectuée, je cède la parole à Sébastien Bineau pour la suite.

Sébastien Bineau.- Merci Lotfi. Avant de rentrer dans le vif du sujet sur la discussion sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, je vous propose rapidement de reprendre les éléments clés, une mise en perspective de l'étude SAVOR-TIMI 53.

L'étude de SAVOR-TIMI 53 est une étude robuste qui a été *designée* et qui a été construite pour répondre aux exigences et attentes des autorités réglementaires internationales, FDA, EMEA, pour démontrer la sécurité cardiovasculaire de la saxagliptine. C'est une étude opti-robuste, car elle est randomisée, contrôlée versus placebo en double aveugle. Elle est robuste par le nombre de patients inclus, plus de 16 000 patients diabétiques de type 2 à haut risque, ou à très haut risque cardiovasculaire, avec une durée médiane de suivi d'un peu plus de deux ans.

Le plan d'analyse statistique correspondait tout à fait aux attentes des autorités réglementaires, en incluant comme critère primaire le critère classique dans ce type d'étude le MACE trois-points, c'est-à-dire les événements cardiovasculaires majeurs, à titre de décès cardiovasculaire, ou infarctus du myocarde non fatal, ou AVC non fatal, et un critère secondaire, MACE trois-points enrichis, en rajoutant les hospitalisations pour encore instable, ou pour revascularisation coronaire, ou pour insuffisance cardiaque.

Nous allons vous montrer maintenant le résultat principal de l'étude. La saxagliptine n'a pas été associée à une augmentation des éléments cardiovasculaires dans cette étude. On vous remontre les courbes de Kaplan-Meier, issues de la publication dans le *New England Journal of Medicine*, le critère primaire et le critère secondaire. Vous pouvez voir une quasi-superposabilité des deux courbes d'événements saxagliptine et placebo. Un *hazard ratio* oscuratif qui est à 1.00 ou 1.02 et une non-infériorité qui était statistiquement très significative. L'étude a atteint son objectif, qui était de rassurer et de démontrer la sécurité cardiovasculaire de la molécule.

Il y a eu aussi l'observation d'une augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. C'est assez classique dans ce type de grand essai où évidemment le plan d'analyse statistique ne se limite pas à juste le critère primaire et le critère secondaire. On rajoute dans le panel statistique un certain nombre de critères d'intérêt qui sont pré-spécifiés, mais qui sont analysés de manière exploratoire, sans ajustement pour les comparaisons multiples.

Vous avez là la liste des critères et on retrouve pour l'hospitalisation, pour insuffisance cardiaque, un déséquilibre numérique en défaveur de la saxagliptine. Tout l'intérêt de la discussion avec vous aujourd'hui, c'est de vous démontrer que de manière très *evidence-based medicine*, sur les faits, la probabilité que cette augmentation en défaveur de la saxagliptine, qu'elle soit liée au hasard, est bien plus importante que la probabilité que cette différence soit imputable à la molécule.

Evidemment, le but n'est pas du tout de nier l'observation. C'est un constat. On l'a décrit. Il y avait une augmentation dans le groupe saxagliptine. Mais pour nous, ce qu'il est important de rappeler d'un point de vue méthodologique, c'est qu'une observation qui était inattendue sur un critère exploratoire ne peut pas être considérée comme un risque identifié ou un risque établi. On comprend bien évidemment que dans une étude de sécurité cardiovasculaire, on porte sûrement un œil un peu plus attentif sur des signaux potentiels d'atteinte cardiaque ou d'atteintes vasculaires, mais nous allons vous démontrer qu'on est très loin d'un risque identifié.

Pourquoi ? D'abord le critère d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, dans l'étude, c'était le huitième des dix critères listés dans le inaudible 0.38.04 statistique. On est vraiment dans un contexte évident de comparaison multiple. Il a été analysé en dehors de l'analyse hiérarchique séquentielle. Cette analyse hiérarchique séquentielle prévue au protocole ne concernait que les trois premiers critères : le critère de jugement principal, le critère secondaire et la mortalité toute cause.

Il n'y a pas eu d'autres méthodes de protection contre le risque d'inflation du risque alpha associé à cette multiplicité des tests. Vous savez bien que plus on fait des tests, plus on augmente la probabilité de conclure à une différence, alors que cette différence n'existe pas et est liée au hasard. L'analyse statistique est purement exploratoire.

Autre point très important, ce résultat était totalement inattendu et sans rationnel physiopathologique sous-jacent. Depuis 2013, dans la littérature, il y a eu un certain nombre de papiers qui ont étudié, qui ont cherché à voir ce lien, voire un lien causal, ou au moins un lien entre la saxagliptine et une attaque cardiaque. Il y a des concepts et des hypothèses mécanistiques, mais rien n'a vraiment été étayé et validé.

Ce qui est important à garder en tête, c'est aussi en accord avec la doctrine de la Commission, que d'un point de vue vraiment *evidence-based médecine*, tout ce qui sort d'une démarche hypothético-déductible, propre, robuste, le niveau d'évidence est plus que faible. Selon nous, on se place dans ce cas de figure actuellement, avec la considération de cette augmentation pour les insuffisances cardiaques.

A l'arrivée, cette observation ne peut pas être considérée comme une preuve établie. Si on fait une analyse, le degré de significativité sera uniquement nominal. On ne peut pas conclure d'un point de vue statistique. Au mieux, on pourra générer des hypothèses. Sur ce faisceau d'arguments méthodologiques que je viens de vous exposer, il y avait donc un intérêt à essayer d'aller confirmer ce signal, confirmer cette augmentation dans d'autres sources, d'autres analyses afin d'éliminer que cette différence ne soit finalement pas liée tout simplement au hasard.

L'observation, c'est qu'on a été regardé si dans d'autres contextes cliniques des deux RCT ou les études opérationnelles ont confirmé l'observation. Cette observation n'a pas été confirmée. Vous retrouvez dans ce tableau qui est extrait du projet d'avis, quatre études qui sont de méthodologies différentes : observationnelle, clinique, méta-analyse en réseau ou méta-analyse directe. Elles étoffent et apportent de la variabilité, mais aussi de la richesse sur l'évaluation de ce surrisque. Il n'y a pas d'association avec la saxagliptine pour l'insuffisance cardiaque.

On notera la méta-analyse en bas de tableau, Kongwatcharapong, qui a retrouvé en effet une augmentation. Pour nous, elle n'apporte pas une information complémentaire additionnelle à SAVOR, parce que dans cette méta-analyse, plus 70 % des patients sous saxagliptine étaient issus de l'étude SAVOR. Quand on voit les résultats sur les trois autres études dans le tableau, on voit que les risques relatifs sont tout près de 1 et non significatifs.

Autre façon de voir si on peut confirmer cette observation, c'est évidemment à partir des données de pharmacovigilance dans le plan de gestion des risques de la saxagliptine, le PGR européen, suite à SAVOR, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et l'insuffisance cardiaque ont été prises en compte, mais ne font pas partie des risques identifiés. Sur la base des PSUR, des PBRER, les rapports périodiques d'évaluation du bénéfice-risque de la molécule, on est maintenant à date à pratiquement 9 millions de patients années. C'est une longue et large exposition. Il n'y a pas eu de signal supplémentaire, pas de signal qui ont corroboré ces morts, pas de risque identifié et le signal a été clos par l'EMA en 2017.

Autre perspective intéressante, cela peut aussi être en pratique. Ces spécialités, cette molécule est-elle intéressante ? Est-ce une option thérapeutique pour les médecins ? Une manière de le regarder, c'est en regardant tout simplement, à partir du GERS, les données de vente, les données de prescription. On voit qu'en 2020, on était aux environs encore de 50 000 patients DT2 traités par des spécialités à base de saxagliptine, ce qui est loin d'être négligeable.

Lotfi Rachdi.- Si on regarde ce qui a été retenu maintenant dans le projet d'avis. C'est un projet d'avis de réévaluation, comme vous le savez, sur l'ensemble des inhibiteurs DPP-4, des SMR différents ont été attribués pour les différentes spécialités.

Pour les spécialités à base de sitagliptine : un SMR modéré. On a pris acte du changement d'intérêt pour ces spécialités. Sur la saxagliptine, c'est cette fois un SMR insuffisant, alors que l'étude SAVOR a confirmé la non-infériorité par rapport au placebo sur ce critère MACE d'événements cardiovasculaires majeurs en trois points.

Le déséquilibre numérique sur l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ne s'est pas vu confirmé depuis l'évaluation qui avait déjà été faite de cette étude en 2015. L'accumulation des preuves va plutôt dans le sens de l'avis de 2015 et la décision déremboursement, prise par la Commission, ne semble peut-être pas proportionnée à la mesure de cet élément.

Sur la vildagliptine, cette fois, il n'a pas été fourni, comme cela a été rappelé, de données issues d'essais cliniques randomisés. L'insuffisance cardiaque n'a pas été étudiée avec le même niveau de preuve. Si on ne peut pas conclure à l'existence d'un surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque pour la vildagliptine, on ne peut méthodologiquement pas tirer de conclusions pour la saxagliptine au regard de *l'evidence-based medicine*. On fait pourtant face à une évaluation dont les conclusions diffèrent, avec un SMR faible pour la vildagliptine et un déremboursement pour la saxagliptine. C'est un élément que l'on souhaitait formuler et en faire part à la Commission.

En synthèse, nous avons partagé plusieurs éléments. Les données exploratoires de l'étude ne permettent pas de dire qu'il y a un surrisque méthodologiquement. Les auteurs d'ailleurs, disent bien dans la publication, dans le *New England Journal of medicine* que je vais essayer de citer : « *Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque doivent être considérées dans le contexte des tests multiples qui peuvent avoir donné lieu à un résultat faussement positif.* » Autrement dit, on ne sait pas si cela n'est pas le fruit du hasard.

SAVOR est une étude qui a été évaluée par la Commission en 2015. Depuis, les données de suivi que nous avons accumulées, que ce soit cohorte, méta-analyses, pharmacovigilance, n'ont pas permis de dire qu'un risque est identifié. J'insiste sur le mot. Le sujet de signal n'a rien donné. Les données confortent plutôt le SMR suffisant de l'avis de 2015. Il nous semble que nous ne sommes pas en situation dans un contexte *d'evidence-based medicine* qui justifie une décision de déremboursement par la solidarité nationale, au regard de la démarche hypothético-déductive de la doctrine de la Commission.

Je crois que nous avons à peu près tout partagé. Je vous remercie pour votre attention. Nous nous tenons à votre disposition.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci d'avoir bien respecté le temps. Il y a des commentaires de François Gueyffier, d'abord.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Bonjour. Merci pour cette présentation. Je voulais juste insister sur le fait qu'effectivement, le contexte de démarche hypothético-déductive est majeur dans la doctrine de la CT, mais pour ce qui est de la démonstration d'efficacité. Pour ce qui est de l'évaluation de la sécurité, certes, les études auxquelles vous faites allusion, SAVOR en particulier, étaient des études à visée de sécurité et de non-infériorité. On peut considérer tout à fait justement qu'il n'y a pas de démonstration du surrisque d'insuffisance cardiaque, mais il y a tout de même un signal. Ce signal, vous l'avez mis en contexte avec les différentes méta-analyses, les études observationnelles.

La première méta-analyse de Guo est un peu particulière. C'est une méta-analyse en réseau avec plein de petites études et à mon avis, elle n'est pas forcément très méthodologiquement inattaquable.

La dernière méta-analyse que vous avez montrée dans votre tableau, par contre, est effectivement une méta-analyse des essais randomisés qui apporte des informations non biaisées et qui ne permet pas d'éliminer cette notion de surrisque potentiel. Par contre, la mise en perspective avec des données observationnelles n'est pas satisfaisante non plus dans la mesure où on constate régulièrement que les données observationnelles sont biaisées, qu'elles ne permettent pas d'annuler le biais d'indication.

Je voulais juste dire que nous sommes complètement conscients que cette prise en compte du surrisque ne correspond pas à une démonstration. Mais c'est un signal qui n'est pas complètement négligeable, et qui en perspective avec les essais randomisés, les études permettant d'avoir une bonne maîtrise des biais des facteurs de confusion, on ne reste pas complètement rassurés.

C'était juste la lecture de ce surrisque que nous avons partagé au sein de la Commission.

Lotfi Rachdi.- Merci Professeur Gueyffier. En effet, pour compléter, on vous rejoint sur la démarche hypothético-déductive entre efficacité et sécurité. Mais c'est vrai que le point vraiment majeur, c'est qu'on se retrouve devant un signal unique dans une étude qui était inattendue, qui n'a pas de rationnel médical, pas d'explication physiopathologique, retrouvée sur un critère exploratoire, sans ajustement et qui n'a pas été confirmé après d'autres sources. Ces sources ont aussi leur force et leur faiblesse. C'est l'accumulation des évidences observationnelles, pharmacovigilances, cliniques, qui fait qu'on se retrouve vraiment avec quelque chose qui a été très isolé, non expliqué, exploratoire. Du coup, pour nous, cette notion de surrisque d'ailleurs, n'a pas été reconnue par le NIMIER 0.48.14 et le signal a été clos. En termes de preuve, on se retrouve vraiment devant une preuve d'un niveau vraiment très faible, selon nous.

Sébastien Bineau.- Oui, je crois que ce sont des éléments qui sont importants, parce que si on s'attarde sur la sécurité, c'est une notion un peu différente de la tolérance. Sur la sécurité, si on regarde le dernier PBRER, le dernier rapport périodique d'évaluation de suivi de la pharmacovigilance, il est clairement établi qu'il n'y a aucun élément permettant de supporter et d'expliquer ces éléments. C'est la raison pour laquelle le suivi de signal qui avait été initialement ouvert a été arrêté.

Ce qui reste aujourd'hui, c'est de la pharmacovigilance classique, et tant mieux, c'est-à-dire un élément qui est repris dans le RCP. C'est un élément qui est suivi dans le plan de gestion de risques. Mais effectivement, dans l'ensemble des rapports périodiques de PV, il n'y a pas eu de risques identifiés et le terme est important. Ces éléments figurent bien d'ailleurs dans le projet d'avis qu'on nous a fait parvenir.

En ce qui concerne l'étude de Kongwatcharapong, je n'ai plus le chiffre en tête, mais on peut

l'afficher. Ce qui est important aussi, je crois, c'est qu'elle reprend massivement, pour 38 % des données sur des gliptines issues de l'étude SAVOR. Il y a une influence large de SAVOR dans les résultats, mais surtout, 76 % de cette méta-analyse provient des données de l'étude SAVOR. C'est donc un duplicata de l'information, et je crois qu'il n'y a pas d'information additionnelle.

Par rapport à ces éléments, à l'issue de l'avis de 2015, les éléments qui ont été portés à notre connaissance, c'est plutôt les trois autres études, et elles sont de nature à être plutôt rassurantes et à confirmer l'avis de la Commission de 2015.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Serge Kouzan.

M. Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. J'avais deux observations. La première a déjà été faite par François Gueyffier. C'est vrai qu'on ne peut pas, en ce qui concerne la tolérance, aborder selon la même méthodologie que pour l'efficacité. Le simple fait qu'il y ait un signal doit déjà susciter la vigilance. Je peux vous citer des médicaments qui ont été interrompus. Il y a, par exemple, un antibiotique et dans les années 2000, la tromafloxasine qui avait été arrêtée parce qu'il y a eu des atteintes hépatiques qui n'étaient pas en nombre suffisant lors d'un dossier pourtant très fourni. Ou plus récemment, les effets secondaires concernant la vaccination Covid qui, bien que rares, sont réels. On ne peut pas avoir le même cadre de lecture en disant : il faut le négliger parce que c'est le huitième critère. Je ne fais que redire ce qu'a dit François Gueyffier.

D'autre part, je voulais signaler que, quand il y a des signaux de ce genre, même si sur le plan physiopathologique, nous n'avons pas d'explications, le meilleur moyen de régler le problème est de faire une étude dédiée. Je vais vous donner comme exemple le diotropium dans un domaine complètement différent qui est un parasympholytique. Il y avait l'ombre d'un doute de tolérance cardiovasculaire et l'industriel a fait une étude pour dédouaner complètement le diotropium en ce qui concerne un risque cardiovasculaire.

Sébastien Bineau.- Merci pour vos commentaires. Sur le deuxième, ce qui est important, c'est qu'en 2015, quand la saxagliptine a été revue une première fois par la Commission, en effet, il y avait une description de cette augmentation. Il était notifié clairement qu'une évaluation réglementaire par les agences qui sont justement responsables, notamment en termes de sécurité sanitaire et de pharmacovigilance, était en cours. C'est ce qu'on a voulu aussi rappeler.

Depuis 2015, il n'y a pas eu de nouveau signal. Il y a eu une analyse avec l'EMA, avec l'organisme pharmacovigilance de l'EMA. Le signal ne s'est pas transformé en risques identifiés. Le signal a été plus haut, et des suivis de pharmacovigilance classique de type routine, remontée de pharmacovigilance et mesures de minimisation de risques, comme la mention dans le RCP ont été mises en place. Je pense qu'en effet, ce signal a été identifié, il a été analysé par les autorités et il n'a pas été reproduit depuis. On est plutôt plus que rassurés, même si la surveillance continue, comme tout signal.

Lotfi Rachdi.- Sur le signal que vous mentionnez, qui a été soulevé et qui nécessite un suivi de vigilance, c'est effectivement ce qu'on appelle. Le signal a été suivi, bien que clôturé, il figure dans

le plan de gestion de risque du produit. En ce qui concerne la vigilance, elle est faite.

La question ici, c'est la décision de déremboursement par la solidarité nationale qui se justifie ou non au regard de ces éléments. Pour un autre inhibiteur de DPP-4, il n'y a tout simplement pas d'information avec un niveau de preuve d'un essai clinique disponible et les décisions diffèrent quant à l'accès à ces traitements.

Sébastien Bineau.- Juste pour compléter Lotfi, ce point est important parce que pour la vildagliptine, vous l'avez bien mentionné, il n'y a pas eu d'essai de sécurité cardiovasculaire dédié pour répondre à la demande des autorités. On est juste sur une accumulation, d'une méta-analyse de phase II, phase trois, de petits essais avec peu de patients, beaucoup moins à risque, moins d'évènements, moins de suivi.

On a aussi cette méta-analyse pour la saxagliptine. Elle a été faite dès 2018 et elle était d'ailleurs très rassurante. Le niveau de preuves apporté par la saxagliptine, sur le critère primaire, sur l'étude, est plus que rassurant. C'est vrai qu'on ne comprend pas ce traitement entre la delagliptine sans niveau de preuve et la saxagliptine avec un niveau de preuve évident et une très faible valeur méthodologique d'un signal, un critère exploratoire non reproduit, analysé par les autorités sans nouvelle donnée et jamais confirmé.

Lotfi Rachdi.- Il a plutôt été infirmé.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori, pas. Merci beaucoup, Messieurs, pour votre temps et vos explications. Maintenant, on va discuter et voter. Merci de vous déconnecter. Bonne journée.

Lotfi Rachdi.- Merci à vous.

Sébastien Bineau.- Merci à tous.

(Lotfi Rachdi, Sébastien Bineau quittent la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Claude.

M. Daubert, membre de la CT.- J'ai été un peu embarrassé par cette audition et par cette discussion. C'est le problème des révisions de classes d'un médicament, où on cherche des arguments pour les classer les uns par rapport aux autres. Finalement, on se rend compte que la décision de SMR insuffisant a été prise sur un argument qui sort un peu de notre doctrine habituelle. Même s'il explore plus la sécurité que l'efficacité, l'argument insuffisance cardiaque sortait de l'analyse hiérarchisée, n'était plus contrôlé par la détermination du risque alpha.

Cela me gêne a posteriori de maintenir cet avis insuffisant sur un argument, et je crois que le laboratoire a raison, qui est essentiellement un argument exploratoire. On peut penser ce qu'on veut des gliptines, on en a déjà longuement parlé entre nous, ce n'est certainement pas une classe

d'actualité, une classe d'avenir. Mais par équité, cela me semblerait normal, étant donné les études qui ont été faites, et en particulier de l'étude de sécurité cardiovasculaire qui était la plus large faite avec une gliptine et qui démontrait une non-infériorité, de rétablir un SMR suffisant pour ce produit.

C'est mon point de vue, et je crois qu'on est sorti un peu de notre doctrine, quand on a utilisé cet argument pour donner un SMR insuffisant. Je l'ai donné comme les autres, mais à la réflexion, cela me semble un peu excessif.

Pierre Cochat, le Président.- François.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Je ne suis pas complètement d'accord, parce qu'il faut bien mettre en perspective aussi ce signal de sécurité aussi ténu soit-il ou rassurant quand on le met en perspective avec d'autres choses, aussi rassuré qu'on puisse être, avec le fait qu'il n'y a aucune démonstration de supériorité. C'est aussi cela qui est le nœud du problème avec les gliptines en général, c'est vrai.

L'argument principal n'est pas sur l'existence du signal, mais sur l'iniquité par rapport notamment à la vildagliptine qui, elle, n'a pas fait d'étude de sécurité cardiovasculaire puissante. C'est là où je trouve que notre position est la plus compliquée. C'est le fait de dérembourser la saxagliptine qui a fait cette étude et qui a ce signal, dont on peut discuter sans fin la réalité et la valeur. Et la vildagliptine pour laquelle il n'y a pas de signal, mais il n'y a pas d'étude sérieuse.

C'est vrai que ce qui me paraît le plus contestable, c'est d'avoir un SMR insuffisant pour la saxagliptine et faible pour la vildagliptine. Personnellement, mais ce n'est pas le lieu forcément aujourd'hui, mais la vildagliptine ne devrait pas avoir de SMR.

Pierre Cochat, le Président.- Soit on nivelle sur la vildagliptine, soit on nivelle sur la saxagliptine. C'est le problème. Serge avait un commentaire.

M. Kouzan, membre de la CT.- C'est le même commentaire. Je suis perturbé par la vildagliptine. Effectivement, soit on met les deux insuffisants, soit on met les deux faibles.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ça. Patrick Dufour.

M. Dufour, membre de la CT.- Cela va dans le même sens. Je pense qu'il faut plutôt aligner sur vildagliptine, sinon il faut faire revenir l'autre produit. On ne peut pas le déclasser comme ça. Je rejoins les remarques de Jean-Claude et de Serge sur cette présentation. Il y a un produit qui bénéficie d'un meilleur SMR alors qu'il n'a pas fait d'étude dans le domaine. Effectivement, c'est un manque de justice.

Pierre Cochat, le Président.- Pour vous rassurer, c'est exactement la conclusion à laquelle est arrivé le Bureau qui propose un SMR faible pour aligner sur la vildagliptine, et non pas revoir la vildagliptine pour l'aligner sur saxagliptine. On a tous fait un peu la même analyse. Jean-

Christophe Mercier.

M. Mercier, membre de la CT.- Même réaction et même analyse. Les gliptines, c'est *has been*. Il y a d'autres produits, d'ailleurs le *New England of medecine* date de 2013, mais il y a un problème d'équité. Je trouve que leur argumentation a été particulièrement bien construite, même si effectivement il y a des arguments faibles pour utiliser ces médicaments.

M. Gueyffier, membre de la CT.- C'est *has been*, mais pas tellement en termes de prescription. Aujourd'hui, ce n'est pas vraiment..., d'où d'ailleurs l'intensité de la remarque.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. On est influencé quelque part par la consommation, c'est sûr. Le Bureau proposait de revaloriser un peu et de passer à un SMR faible.

M. Mercier, membre de la CT.- Vous me suivez finalement.

Pierre Cochat, le Président.- Si vous voulez, on peut voter sur insuffisant ou faible.

M. Mercier, membre de la CT.- Oui, mais si on met insuffisant, il va falloir aligner toutes les gliptines.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais il faut qu'on vote. Je suis bien d'accord avec toi,

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il faudra qu'on revoie toutes les gliptines, oui.

Pierre Cochat, le Président.- On démarre le vote.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Est-ce qu'il faut spécifier que l'on fait une ASMR V ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui tu as raison, tu as parfaitement raison.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Et pas d'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Non pas d'ISP.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 19 votants. Nous avons 15 SMR faible, 1 insuffisant et 3 abstentions. Par rapport à l'ASMR, nous avons 17 votants, nous avons 15 votes en faveur de l'ASMR, V et 2 abstentions.

Pierre Cochat, le Président.- Donc faible V.

M. Mercier, membre de la CT.- Malgré la charge de travail supplémentaire, ne faut-il pas suivre les avis de Jean-Pierre Thierry et de Patrick Niaudet d'une revoyure des victimes pas trop tardives ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, ce n'est pas une mauvaise idée, mais peut-être pas tout de suite non plus, peut-être d'ici deux ou trois ans.

M. Mercier, membre de la CT.- Pas au mois d'août.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Pourquoi que des gliptines ? Je pense que le problème majeur qui est posé, c'est le fait qu'il y a deux classes qui sortent du lot, les glyphosines et les analogues du GLP1. Avec une démonstration de réduction du risque cardiovasculaire. Le problème, c'est l'ensemble des autres médicaments avec les gliptines qui ont une démonstration difficile à contourner d'absence d'augmentation et d'absence de réduction aussi du risque cardiovasculaire. Les autres médicaments insuline, sulfamide et metformine, on peut aussi demander à les réévaluer sur le même plan et on s'apercevra qu'il n'y a pas grand-chose.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a des projets d'études en cours qui répondront peut-être à la question, mais on peut se donner une marge peut-être de trois ans, non ?

M. Daubert, membre de la CT.- De toute façon, il n'y aura pas de données nouvelles sur les gliptines.

Pierre Cochat, le Président.- Dans les trois ans, si, peut-être.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On peut suivre la consommation.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

M. Mercier, membre de la CT.- D'ailleurs, vous avez remarqué que la consommation baisse à partir de 2015. C'est cela leur vrai problème.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, il y a une baisse sensible, absolument.

M. Daubert, membre de la CT.- C'est vrai qu'il y aura peut-être une évolution des mentalités des diabétologues.

Pierre Cochat, le Président.- Peut-être, il faut être patient. OK.

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. OK.

Index

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

delagliptine, 10

derafuside, 3

dulavuside, 3

glimagliptine, 2

glyphosines, 3, 13

NIMIER, 8

oscuratif, 4

tromafloxasine, 9