



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juillet 2023

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. KERENDIA - Examen – Extension d'indication

*(Monsieur le Professeur Dominique Chauveau rejoint la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Bonjour, Dominique. Merci de te joindre à nous pour évaluer KERENDIA.

**Mme LUZIO, pour la HAS.-** Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Chauveau en situation de conflit d'intérêts.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Nous aurons une contribution de l'association France Rein. Ensuite, Dominique, nous te passerons la parole, puis à Jean-Christophe Lega et Patrick Niaudet dans la commission. Merci à chacun d'être assez synthétique pour que nous ayons du temps pour discuter.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'extension d'indication de la spécialité KERENDIA, à base de finérénone aux dosages de 10 et 20 milligrammes en comprimé pelliculé.

Dans son indication d'AMM, KERENDIA est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2. Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR modéré, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Comme annoncé, il s'agit d'une extension d'indication.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique une indication dans le traitement de la maladie rénale chronique aux stades 1 et 2 (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2.

Pour rappel, vous aviez déjà rendu un avis dans l'indication initiale, à savoir le traitement de la maladie rénale chronique aux stades 3 et 4 (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2.

Pour rappel, dans la première indication, vous aviez rendu un SMR modéré, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et une absence d'ISP.

À l'appui de cette demande, le laboratoire a déposé une étude, l'étude FIGARO DKD, une étude de phase 3 comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité de la finérénone en association au traitement standard en termes de réduction du risque cardiovasculaire chez 7 437 patients.

Le critère de jugement principal était un critère composite qui comprenait le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'AVC non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le critère de jugement secondaire était le délai de survenue du premier événement parmi les événements rénaux suivants : l'insuffisance rénale terminale, la diminution durable du débit de filtration glomérulaire estimée supérieure à 40 % par rapport à sa valeur initiale pendant au moins 4 semaines, ou le décès d'origine rénale.

La qualité de vie était exploratoire.

En termes de tolérance, le profil était essentiellement marqué par des hyperkaliémies, des diminutions du DFG et de l'hyperuricémie.

Je pense que les différents experts sur ce dossier reviendront plus amplement sur les données, mais il y a eu 458 patients du groupe finérénone et 519 patients du groupe placebo qui ont obtenu le critère de jugement principal. Concernant le critère de jugement rénal, il était non significatif.

Je laisse la parole aux différents experts.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Nous allons peut-être d'abord écouter l'association France Rein. Je pense que c'est Jean-Pierre qui nous la présente.

**M. le Dr THIERRY, membre de la CT.-** Oui. France Rein est une association agréée forte de 6 500 adhérents, qui a des représentations régionales. Ils rappellent qu'ils avaient déjà contribué pour le même produit sur la maladie rénale chronique de stades 3 et 4. Ils reviennent sur des données épidémiologiques et de traitement que nous avons déjà vues, mais ils rappellent que même au stade 1-2 avec albuminurie, le fardeau est assez important, et notamment il y a beaucoup d'angoisse et de suivi, avec évidemment des possibilités de dégradation.

Évidemment, l'association du diabète de type 2 et de la MRC est un fardeau plus important, avec des risques cardiovasculaires plus importants. Tout ce qui peut avoir un impact significatif sur la progression de la maladie rénale chronique sans accroissement du fardeau du traitement, notamment si c'est des diabétiques de type 2, et sans effet indésirable, correspond à une attente.

Ils citent le cas d'un patient qui est sous le produit et qui voit son albuminurie diminuer, avec donc un effet positif sur la qualité de vie, mais ils rapportent un seul cas. Voilà ce que je peux dire. Ils insistent aussi sur le dépistage précoce, le traitement précoce, et ils sont en faveur de l'introduction de ce nouveau médicament.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Dominique, C'est à toi.

**M. le Pr CHAUVEAU.-** Merci. En effet, nous en avons déjà discuté puisque j'avais été sollicité pour l'expertise dans l'indication précédente, aux stades 3 et 4 de la maladie rénale chronique. Il s'agit maintenant de regarder les données dont nous disposons pour les stades 1 et 2, c'est-à-dire beaucoup plus précoces.

De ce point de vue, on peut dire trois choses. La prise en charge de la néphropathie liée au diabète de type 2 s'appuie en première ligne sur un bloqueur du SRA dès lors qu'il y a une microalbuminurie permanente, et deuxièmement sur l'utilisation d'une gliflozine — et en France, la seule est la dapagliflozine, le FORXIGA — si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 75 et supérieur à 25, d'une part, et si une microalbuminurie persiste en dépit d'un blocage du système rénine-angiotensine à la dose maximale tolérée. Il y a donc clairement un besoin médical qui aujourd'hui n'est pas comblé, pas couvert, pour les stades 1 et 2 de la néphropathie du diabète de type 2 avec protéinurie.

L'étude dont il est question est l'étude FIGARO, qui a inclus 7 437 patients à partir de septembre 2015. Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont un âge moyen de 64 ans, un lieu de résidence européen (pour 47 % d'entre eux), une proportion élevée de patients caucasoïdes (pour 72 % d'entre eux), une ancienneté de diabète d'environ 15 ans, une hémoglobine glyquée médiane à 7,5 %, ce qui est une valeur moyenne des patients diabétiques inclus dans les études du diabète de type 2, un IMC à 31, un passé tabagique pour un tiers d'entre eux et un DFG médian à 67 millilitres par minute pour 1,73 mètre carré.

Voilà ce que l'on sait des patients qui sont inclus dans l'étude. Je voudrais vous montrer quelques résultats succincts. Ce travail montre trois choses. D'une part, il y a une chose que je voudrais souligner dans cette étude qui est quand même extrêmement importante en termes de nombre de patients. Près de deux tiers d'entre eux, 62 % exactement, sont au stade 1 ou 2 de la maladie rénale chronique et la moitié d'entre eux ont un rapport albuminurie/créatininurie élevé, supérieur à 300 milligrammes par gramme.

Dans l'étude, l'objectif thérapeutique était d'utiliser la finérénone à 20 milligrammes par jour en s'arrangeant pour éviter de s'exposer à un risque d'hyperkaliémie importante et en commençant par 20 milligrammes pour les patients qui avaient un débit supérieur à 60 et au contraire par 10 milligrammes, avec une augmentation ultérieure, si le débit était inférieur à 60. J'ajoute que dans les critères de non-éligibilité à l'étude, était clairement affichée l'existence d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et surtout, la kaliémie supérieure à 4,8.

Après un suivi de trois ans et demi, ce que je voudrais souligner, c'est que la mortalité globale n'est pas différente dans l'un ou l'autre bras. C'est déjà un point important. Deuxièmement, en ce qui concerne l'objectif principal qui est cardiovasculaire, on voit en effet une diminution significative du risque d'événement cardiovasculaire. La réduction est de 13 % entre le bras placebo et le bras finérénone, mais la réduction des événements est surtout liée à une diminution d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Les décès cardiovasculaires et l'incidence des infarctus du myocarde ou des AVC ne sont pas différents dans les deux groupes dans cette étude.

Enfin, en ce qui concerne le nombre de sujets à traiter pour prévenir un événement cardiovasculaire, il est de 47 pendant 3,4 ans, qui était la durée de l'étude.

Voilà les événements cardiovasculaires.

Deuxièmement, sur l'effet rénal, je vous montre d'abord les variations du débit de filtration glomérulaire qui sont observées sur la droite de la diapositive. Comme beaucoup de médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine, on observe, en ordonnée, une baisse de la filtration glomérulaire modérée mais incontestable avec la finérénone. C'est la courbe bleue. À l'inverse, la pente de décroissance de la filtration glomérulaire du placebo, en rouge, est tout à fait stable au cours de l'étude. Vous voyez que les deux courbes se croisent au bout d'environ 30 mois de suivi.

Sur les critères qui ont été retenus dans cette étude FIGARO et que je ne répète pas, il n'y a pas de bénéfice rénal à l'utilisation de ce traitement.

Les qualités et la limite que j'ai évoquées sont bien illustrées ici. C'est une diapositive du New England, dans lequel le papier a été publié. Vous voyez qu'il y a une différence d'effet, mais que cette différence d'effet est finalement assez faible. Le point particulier est que la demande concerne les patients en stades 1 et 2 de la maladie rénale chronique et que sur ce point, nous ne disposons pas dans l'essai de données très claires limitées à ces stades de maladie rénale chronique.

J'ai donc essayé de regarder ce qui avait été publié parallèlement dans la littérature à partir de l'essai princeps, qui a généré un grand nombre d'informations. D'abord, l'étude FIDELITY a été publiée dans European Heart Journal en 2022 et cette étude est en fait conçue a priori et a regroupé les deux études, à savoir FIDELIO que je vous avais présentée il y a huit ou neuf mois, sur laquelle la commission avait porté un avis chez les malades de stade 3 ou 4, et les patients inclus dans FIGARO qui ont une maladie rénale beaucoup plus modérée.

À partir de FIGARO d'une part et de FIDELITY d'autre part, différents papiers ont été produits. Je vous montre ici ce qui figure dans les images complémentaires du European Heart Journal en ce qui concerne l'impact en fonction du débit de filtration glomérulaire initial. Ce qui nous intéresse là, c'est le débit de filtration (GFR) à baseline supérieur ou égal à 60 millilitres par minute pour 1,73 mètre carré. Vous voyez que l'impact de la finérénone est assez mince. Vous voyez aussi que quand on regarde de manière plus attentive en fonction de la protéinurie initiale, le bénéfice du traitement par sous-classe est beaucoup plus lâche et incertain, contrairement à ce qui était dit dans les articles correspondants où on nous dit que tout est favorable dans tous les sous-groupes préspecifiés.

Dans Kidney International a été publiée, plus tôt dans cette année 2023, une chose qui nous intéresse de près à partir des patients de FIDELITY, donc les deux études poolées qui comptent à peu près 13 000 patients. Vous voyez l'impact de la finérénone en fonction du débit de filtration glomérulaire. Vous voyez le nombre d'événements qui surviennent pour 100 années-patients pour le critère rénal et pour l'impact en fonction de la protéinurie à la baseline. Vous voyez que dans cet article, pour ce qui concerne la protéinurie, quand celle-ci est entre 30 et 300 milligrammes par 24 heures, l'impact de la finérénone semble assez incertain.

J'ajoute un point que j'aurais peut-être dû mentionner plus tôt, mais qui illustre bien une forme de confusion qui est dans les présentations de cette série d'articles. En effet, dans FIDELITY, contrairement à l'étude initiale FIGARO, l'un des critères principaux retenus pour le critère composite rénal est la diminution de la filtration glomérulaire de 57 %. Or, dans FIGARO, ce qui était marqué, c'était 40 %. Il est donc un peu difficile de s'y retrouver dans l'utilisation de ces différents critères. Quoi qu'il en soit, c'est certainement cette baisse de filtration glomérulaire qui est le principal vecteur du bénéfice rénal proclamé dans FIDELITY.

Je vous laisserai apprécier le jeu entre les différents critères. Ce qui me semble assez gênant, dans l'interprétation de toutes ces données, c'est que nous ne disposons pas en ligne directe des mesures de débit de filtration glomérulaire exactes. C'est-à-dire qu'on ne nous montre que des variations par rapport à la valeur initiale, ce qui est en soi important, mais je suis assez surpris que chez des patients qui ont plus de 60 de débit de filtration glomérulaire et une néphropathie diabétique identifiée, un certain nombre d'entre eux progressent jusqu'à l'insuffisance rénale terminale en moins de 3 ans. C'est une perte de plus de 20 points de débit

de filtration, ce qui est bien au-delà de ce qui est observé habituellement en pratique courante.

Voilà représentées à nouveau les pentes de variation de filtration glomérulaire.

Ici, dans le composite kidney outcome, on montre là aussi deux choses. Dans la partie haute de la diapositive, il y a le fait que quand le DFG est à 90, il semble y avoir un bénéfice à utiliser la finérénone et qu'au contraire, quand le DFG est entre 60 et 90, il ne semble plus y avoir de tendance favorable. Je trouve que ces données sont extrêmement hétérogènes en dépit d'un nombre significatif de patients (plusieurs centaines dans chacun des groupes, voire plusieurs milliers, pratiquement 2 000 pour ceux qui ont un débit de filtration glomérulaire entre 60 et 90), et on ressort du coup avec un sentiment de confusion quant à l'effet global du médicament.

Il y a deux points de vigilance particuliers dans l'utilisation de la finérénone qui avaient été soulevés au stade avancé, à savoir la perte de filtration glomérulaire. Dans cette étude, vous l'avez vu, elle est d'environ 4 ou 5 millilitres au tout début de l'initiation du traitement, avec une certaine hétérogénéité incontestable, mais quand la filtration glomérulaire est encore bonne, cela ne pose pas beaucoup de difficultés pratiques et on peut tout à fait accepter cela. C'est une constatation banale dans le fond avec les gliflozines et avant eux les bloqueurs du système rénine-angiotensine.

En revanche, l'hyperkaliémie est un motif de préoccupation. J'ai résumé ici les choses pour dire que finalement, on a observé deux fois plus d'hyperkaliémies dans le groupe finérénone chez les patients ayant un DFG supérieur à 60. En revanche, il est exceptionnel qu'une hospitalisation ou une interruption du traitement soit survenue. Vous voyez que pour ce qui concerne les niveaux de kaliémie qui étaient limites ou considérés comme graves avec une nécessité d'interrompre le traitement, plus de 5,5 ou plus de 6, le nombre d'observations est très faible. C'est donc globalement une bonne tolérance.

La dernière diapositive va vous indiquer ce que j'ai conclu dans mon rapport. Il me semble qu'il y a trois obstacles. Il n'y a aucun effet de ce médicament sur la mortalité, au moins aux stades 1 et 2 qui nous concernent aujourd'hui. Il n'y a pas de données tangibles sur les variations de débit de filtration glomérulaire. Je vous ai montré que l'impact était très incertain si le débit de protéinurie était entre 30 et 300. Ceci, ajouté au fait qu'il n'y a pas d'impact sur la mortalité globale dans ce sous-groupe particulier ni sur la mortalité cardiovasculaire, me laisse avec un peu d'incertitudes sur les recommandations à exprimer.

L'incertitude vient de ce qu'en particulier, des recommandations ont été formulées par des groupes internationaux. KDIGO pour la néphrologie et l'American Diabetes Association pour le diabète ont plutôt recommandé l'utilisation du médicament dès un stade relativement précoce. Les recommandations de KDIGO 2022 sont néanmoins extrêmement nuancées sur le juste moment et l'indication précise.

Pour terminer, concernant l'extension d'AMM sollicitée, je proposerais un SMR insuffisant ou au mieux mineur et une ASMR mineure. Je suis prêt à répondre à vos questions et je vous remercie de votre patience.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci, Dominique. Nous allons maintenant écouter Jean-Christophe Lega.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** On m'avait sollicité pour une expertise méthodologique en rapport avec des analyses en sous-groupes en fonction du débit de filtration glomérulaire et puis des réanalyses qui vous ont été présentées à partir des deux essais FIGARO et FIDELIO.

J'aimerais rappeler en préambule que pour qu'une preuve soit conclusive, il faut que les évidences soient présentes au-delà de tout doute raisonnable. Un Lyonnais, Claude Bernard, avait par ailleurs dit que l'empirisme était « un donjon étroit et abjecte où l'esprit emprisonné ne peut s'échapper que sur les ailes d'une hypothèse », mais finalement, un essai contrôlé randomisé, c'est de la médecine expérimentale. On a un a priori qui est présent — et jamais d'ailleurs complètement bien explicité — sur la probabilité pré-test avant l'essai que l'évidence soit présente, et puis le risque alpha, bêta, ainsi que le contrôle des biais, qui permettent d'avoir une probabilité post-test.

Quand on a un alpha à 0,05 en bilatéral avec une puissance de plus de 80 %, si le prérequis est présent, on considère dans le pipeline actuel que c'est 50 % de probabilité de pré-test et on obtient une probabilité post-test d'environ 0,95 % que la preuve soit bien présente. C'est ce qu'on appelle l'évidence au-delà de tout doute raisonnable.

Là, on a quelque chose de très particulier, puisque vous avez compris qu'il y avait une analyse hiérarchique qui était conduite sur un critère cardiovasculaire qui est atteint. C'était l'hypothèse principale du requérant. Après, l'analyse s'arrête parce que sur le critère rénal, l'intervalle de confiance comprend 1 avec une p-value supérieure à 0,05.

À partir de là, il y a tout un raisonnement qui est conduit à partir des événements en sous-groupes sur des tests statistiques supplémentaires, avec donc une inflation du risque alpha, qui conduit très clairement à des résultats parfaitement exploratoires et qui ne permettent pas, dans une perspective de health technology assessment, d'avoir la preuve qui est nécessaire à des conclusions basées sur un haut niveau de preuve.

Nous avons souvent parlé des sous-groupes. C'est lié à une inflation du risque alpha qui est extrêmement importante. On en fait une vingtaine. D'ailleurs, on ne sait jamais les hypothèses qui sont générées a priori, il n'y a jamais d'hypothèse basée sur le sens où les effets sont attendus. Il y a une puissance qui est clairement insuffisante. C'est ce que disait le Professeur Chauveau. Vous avez des intervalles de confiance générés qui sont extrêmement importants. On peut avoir, même sur les estimations ponctuelles, des variations d'effet qui vont de -10 % à +20 %.

En conclusion, à partir de là, au-delà de l'expérimentation FIGARO, tout est exploratoire et on ne peut pas dire plus que ce que dit cet essai, c'est-à-dire que dans les populations incluses, on a une réduction modérée des événements cardiovasculaires et pas d'effet sur le critère composite rénal. C'est là ma conclusion.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien, merci. Patrick ?

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.-** Je n'ai pas énormément de choses à ajouter parce que Dominique a bien résumé tout cela. Ce qui m'a frappé, dans l'étude du dossier, c'est qu'ils demandent l'extension d'indication sur les bases d'une étude FIGARO qui a inclus des patients aux stades 1 et 2, mais seulement pour 60 % des patients. C'est-à-dire que pour 40 % des patients de FIGARO, c'était des insuffisances rénales plus sévères, de stades 3 et 4. J'ai bien vu que Dominique avait été chercher dans d'autres publications pour voir si dans les sous-groupes on trouvait un effet, et c'est vrai que cet effet est pour le moins très modéré, si pour autant il existe.

Le critère secondaire composite n'atteint pas la significativité. On peut donc se demander comment ils ont obtenu l'AMM pour cette extension. Sur un critère qui d'après les experts est plus approprié, c'est-à-dire la baisse du DFG d'au moins 57 %, ils montrent dans l'étude FIGARO qu'il y a un effet significatif, mais là encore, on voit bien que ce n'est pas forcément le cas pour les stades 1 et 2 car cela n'a pas été analysé dans ce sens.

Je pense que le dossier qui nous est présenté est tout à fait insuffisant. Moi, j'avais proposé dans ma conclusion un SMR modéré et une ASMR V, mais initialement, en fonction du dossier, j'étais pour un SMR insuffisant, et je rejoins les avis des deux intervenants précédents dans ce sens.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Ok. Très bien, merci. Nous passons aux questions. Jean-Claude ?

**M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.-** Le laboratoire a choisi de faire son développement chez le diabétique de type 2 et non pas dans la maladie rénale chronique tout venant. Je m'interroge sur l'intérêt potentiel de la finérénone, mais pas seulement, les mêmes résultats ayant été observés avec l'éplérénone, dont nous ne parlons pas aujourd'hui. Je m'interroge sur l'intérêt de cette classe des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes dans cette population.

Je m'interroge surtout quand on connaît les résultats qui ont été observés avec les gliflozines, qui entraînaient une amélioration beaucoup plus costaud et homogène. Quel est l'intérêt potentiel de cette classe des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes dans cette population à l'ère des gliflozines ?

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.-** Puis-je dire quelque chose à ce propos ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Bien sûr, Patrick.

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.-** Il y a un article qui vient de paraître, qui est un travail expérimental chez des souris qui sont mutées pour une maladie qui est le syndrome d'Alport. Il montre que l'ajout de finérénone en plus des gliflozines et des inhibiteurs du système rénine-angiotensine a un effet supplémentaire sur la fibrose rénale. On sait que la finérénone pourrait intervenir dans les mécanismes qui conduisent à une fibrose au niveau du tissu rénal, donc c'est une possibilité qu'en ajoutant ce traitement, cela ralentisse la progression.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** On avait dit cela des IEC et des ARA2 aussi.

**M. le Pr CHAUEAU.-** Expérimentalement, effectivement, c'est un excellent anti-fibrosant. Or, on sait que la fibrose est un mécanisme de progression de la maladie rénale chronique quelle

que soit la cause de celle-ci. Patrick citait l'exemple du syndrome d'Alport. Toutes les glomérulopathies et d'autres variétés de néphropathie progressent à cause d'une fibrose extensive. L'idée est là. Le préalable, c'est de tester dans des petits groupes de patients en niche ou dans des grandes indications comme le diabète, où la fibrose fait partie des lésions qui sont observées, si on peut la ralentir.

Pour revenir à votre question sur la dapagliflozine, il faut quand même bien voir qu'il y a une vraie question pour nous. La marée montante des patients diabétiques de type 2 représente quand même 45 % des patients qui parviennent en insuffisance rénale terminale. Il y a le côté en termes de santé publique, comme évoqué par le représentant des associations, et cette insuffisance rénale est une vraie préoccupation individuellement pour les patients.

Il est vrai que si on avait des médicaments qui dès un stade précoce avaient un bénéfice, ils seraient véritablement les bienvenus. Il y a un besoin de santé publique qui n'est aujourd'hui pas couvert ou qui n'a pas été exploré, dans l'état des informations que nous avons, par les gliflozines au sens large. Il est certain que les gliflozines iront pour tester cette possibilité au stade précoce, mais qu'il faut certainement, pour avoir des critères robustes et acceptables pour les cliniciens et pour les méthodologistes, avoir des durées d'étude particulièrement longues avec un grand nombre de patients, des études qui peuvent durer 5 ou 6 ans, ce qui est toujours un aléa pour l'industrie pharmaceutique, bien entendu.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Jean-Christophe Lega ?

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.** - Dans les sous-groupes, puisque ce sont les seuls éléments cliniques que nous avons actuellement, avec encore une fois les limites des sous-groupes, les patients qui étaient sous anti-SGLT2 avaient une réponse sur le critère cardiovasculaire qui était, pour faire simple, similaire à ceux qui ne l'étaient pas. Il y avait 314 patients sous anti-SGLT2 versus 3 372 — il faut doubler, puisqu'on parle des bras — qui n'étaient pas exposés à ce médicament, en complément de la réponse de nos collègues.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? C'est vrai que je suis un peu surpris par le critère de jugement principal, qu'on aurait souhaité plus d'ordre rénal que cela, mais d'après ce que tu viens de dire, Dominique, on peut l'aborder aussi sous l'angle cardiovasculaire. Dans le contexte de la population des diabétiques, c'est tout à fait justifié.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.** - C'est vraiment une très bonne question, Pierre. Je n'ai pas compris pourquoi ils avaient modifié l'ordre hiérarchique dans l'analyse. Tu as compris, je ne m'étends pas. Je ne sais pas si mes collègues l'ont saisi. Dans une étude, c'était le rein puis le cardiovasculaire, et dans l'étude que nous voyons là, l'étude FIGARO, c'était l'inverse. Est-ce qu'ils n'y croyaient pas ? Je ne sais pas. Comme souvent, il n'y a pas de justification sur la hiérarchie. Il n'y a pas d'hypothèse précise.

**M. le Pr CHAUVEAU.** - La réponse est assez simple. Le patient qui a un diabète et une néphropathie débutante est exposé à long terme à une progression vers l'insuffisance rénale terminale, mais le risque cardiovasculaire est certainement bien plus important. Chez ces patients, par exemple, le taux d'événement rénal était de 1 alors que le taux d'événement AVC était de l'ordre de 3 ou 3,5, et celui d'infarctus du myocarde de l'ordre de 4.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, d'accord, mais est-ce que tu ne crois pas qu'on se positionne bien plus tard, en raisonnant comme cela ? Peut-être bêtement, je pressens que le bénéfice rénal pur, la filtration glomérulaire, précède le risque cardiovasculaire.

**M. le Pr CHAUVEAU.-** Oui, mais je ne suis pas sûr que quand la fonction rénale est encore bien conservée, Pierre, on ait les outils néphrologiques suffisamment fins pour détecter une susceptibilité particulière au médicament et une évolution plus favorable avant la survenue des événements cardiovasculaires. Les agences, tu le sais mieux que moi, et notamment l'agence américaine, regardent les événements cardiovasculaires et la mort globale.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je comprends très bien le côté pratique, mais il m'aurait paru plus logique d'analyser plus finement la dégradation de la fonction rénale en amont.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** Dominique, pour continuer la discussion, je regarde le critère composite cardiovasculaire. Les incidences étaient de 13 %. Sur le critère rénal, on était à 10 %. Cela fait 10 % de différence en absolu. On n'est quand même pas sur des différences majeures qui justifient la permutation d'un critère sur un autre. Est-ce qu'ils se sont dit « on va prendre l'événement le plus fréquent, comme cela nous aurons plus de puissance et nous aurons plus de chance de le montrer », ce qui n'est pas très satisfaisant sur un rationnel physiopathologique ou une pertinence clinique ?

**M. le Pr CHAUVEAU.-** Je pense que ce qui a été soulevé, c'était de regarder deux choses, d'une part si à un stade tardif il y avait un bénéfice rénal, parce que quand la néphropathie est avancée au stade 3 et 4 il peut être assez facile à saisir, et d'autre part si à un stade précoce au contraire cela avait un bénéfice cardiovasculaire global, mais avec des critères d'inclusion dans l'essai qui, pour FIGARO, ne sont pas très satisfaisants comme tu l'as souligné.

C'est-à-dire qu'on ne regarde pas les événements uniquement chez les patients aux stades 1 et 2, mais y compris chez un certain nombre de patients qui sont au stade 3 ou 4 et l'analyse en sous-groupes est à ce moment-là très compliquée et sujette à caution.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, mais si on compare avec l'étude qu'ils avaient faite avec les gliflozines, on avait bien d'abord l'impact sur la fonction rénale. Non ?

**M. le Pr CHAUVEAU.-** Oui. C'est peut-être une erreur de conception dans les essais, Pierre.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** Ce que je ne comprends pas, c'est le périmètre de l'indication. C'est le traitement de la maladie rénale chronique de stades 1 et 2. Je trouve que le thème est bizarre, en fait. Ce serait la prévention des complications cardiovasculaires dans une population similaire à celle incluse, donc un mélange de 1, 2, 3 et 4, avec une différence de fréquence sur la représentativité des différents patients.

**M. le Pr CHAUVEAU.-** J'aurais mieux entendu et compris la demande comme cela.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Dans l'EPAR, ils mentionnaient le fait que le laboratoire, de prime abord, voulait demander une indication dans la prévention cardiovasculaire, ce qui expliquerait peut-être le design de cette étude. Après, pourquoi l'ont-ils faite dans l'insuffisance rénale alors qu'ils voulaient la prévention cardiovasculaire ? C'est là qu'est la chose bizarre.

**M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.-** Cela avait été fait par le concurrent il y a longtemps déjà.

**M. le Pr CHAUVEAU.-** Oui, et parallèlement, le développement des gliflozines a eu un impact tout à fait majeur sur notre conception aujourd'hui et la finérénone a été prise de vitesse par les constatations concernant les gliflozines. L'essai que nous discutons aujourd'hui a été conçu il y a dix ans, puisqu'il a commencé en 2015.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Hugues Blondon ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** J'essaie de bien comprendre vos discussions. Ce que je retiens finalement, c'est que l'ajout de ce médicament à la longue liste des traitements que prennent les patients qui ont un diabète, une insuffisance rénale et probablement des pathologies cardiovasculaires associées, diminue le risque d'insuffisance cardiaque congestive, ce qui n'est pas très étonnant pour un diurétique, mais que finalement il n'y a pas d'autre effet démontré de façon robuste à part celui-ci.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** C'est exactement cela, dans cette population.

**M. le Pr CHAUVEAU.-** Exactement.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien. Je crois qu'il n'y a pas d'autres questions. Merci beaucoup, Dominique, pour ton analyse et tes réponses à nos questions.

*(Monsieur le Professeur Dominique Chauveau quitte la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Aviez-vous des commentaires complémentaires ? Non ? Je vous propose de voter, dans ce cas.

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.-** Comment se fait-il qu'ils ne l'aient pas demandé dans l'indication cardiovasculaire ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je suis d'accord avec toi.

**M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.-** Je pense que l'explication est que le concurrent, INSPRA, l'éplérénone, s'était développé dans le domaine cardiovasculaire avec des AMM anciennes maintenant et des résultats assez spectaculaires.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** C'est possible. Clairement, le Bureau n'était pas enthousiaste sur ce dossier et proposait un SMR insuffisant, mais suite à la discussion, je vous laisse apprécier le SMR et l'ASMR. Je crois qu'il n'y avait pas de demande d'ISP.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Non.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** Le libellé du vote, c'est le traitement de la maladie rénale chronique de stades 1 ou 2 associée à un diabète de type 2. C'est cela ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, c'est l'AMM.

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.-** Avec albuminurie.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, avec albuminurie entre parenthèses.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Mme LUZIO, pour la HAS.-** C'est un avis insuffisant par 19 voix et 1 abstention. Il y a une ASMR de niveau V par 19 voix et 1 abstention. C'est donc un avis insuffisant.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** C'est un SMR insuffisant. Très bien, merci.

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