



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 septembre 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. Audition extension d'indication : KERENDIA 10 - 20 mg (TT maladie rénale chronique de stades 1 et 2 associée à un diabète de type 2) (Finérénone) (CT-20256) BAYER HEALTHCARE SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On a une audition. On va faire rentrer les gens de BAYER HEALTHCARE.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs, dames de BAYER HEALTHCARE. On va rediscuter du dossier KERENDIA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises pour votre présentation, puis on aura 10 minutes toutes aussi précises pour les échanges avec la commission.

Une chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'audition du laboratoire BAYER pour la spécialité KERENDIA, finérénone, en dosage de 10 et 20 mg en comprimés pelliculés.

Pour rappel, KERENDIA est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la maladie rénale chronique avec albuminurie associée à un diabète de type 2. Le périmètre de l'indication de cette audition est le traitement de la maladie rénale chronique au stade 1 et 2 avec albuminurie associée à un diabète de type 2. Pour rappel, la commission avait déjà rendu un avis dans le traitement de la maladie rénale chronique au stade 3 et 4 avec albuminurie associée à un diabète de type 2. Vous aviez octroyé un SMR modéré et une ASMR IV. Lors de l'évaluation de ce dossier, le 19 juillet, vous aviez octroyé un SMR insuffisant à ce médicament. Je vous ai remis un extrait de la place dans la stratégie thérapeutique.

Les résultats de l'étude FIGARO DKD, ayant démontré la supériorité de la finérénone versus placebo, tous deux associés au traitement standard, uniquement en termes de réduction du risque cardiovasculaire sur un critère de jugement principal composite, avec une absence de démonstration d'un bénéfice sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était un critère composite rénal (insuffisance rénale terminale, diminution durable du débit de filtration glomérulaire estimée > 40 % par rapport à sa valeur initiale ou décès d'origine rénale) ne permettent pas d'assurer que KERENDIA apporte un bénéfice dans la prise en charge des patients atteints de la maladie rénale chronique au stade I et 2 avec albuminurie associée à un diabète de type 2.

Par conséquent, KERENDIA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de maladies rénales chroniques au stade I et 2 avec albuminurie associée à un diabète de type 2.

Je laisse la parole au laboratoire pour présenter.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est à vous pour 15 minutes.

M^{me} DESTRE.- Bonjour, Mesdames et Messieurs. Je vous remercie de nous recevoir

aujourd'hui. Je suis Laurence Destré, en charge de l'accès au marché pour BAYER. Pour cette audition, je suis accompagnée du Docteur Sylvie Dejager, responsable médico-cardiovasculaire chez BAYER et qui est surtout diabétologue à la Pitié-Salpêtrière à Paris. Nous sommes accompagnés du Professeur Jean-Michel Halimi, néphrologue, chef de pôle au CHU de Tours, qui nous donnera son éclairage de clinicien.

Comme l'a rappelé le chef de projet, le projet d'avis fait état d'un SMR insuffisant dans la population de l'étude FIGARO. Il a été rappelé aussi que la Commission de la Transparence avait octroyé, pour les stades avancés de la maladie rénale chronique chez des patients diabétiques, une ASMR IV au regard du besoin médical dans cette pathologie. Aujourd'hui, notre demande est axée uniquement sur les stades 1 et 2, qui sont les patients maintenus dans l'étude FIGARO qui vous a été soumise.

Sur la base de ce dossier, vous avez attribué un SMR insuffisant. Nous avons bien pris connaissance de vos remarques. L'objectif d'aujourd'hui est de vous donner un nouvel éclairage sur ce qui vous a gênés, en particulier sur l'intérêt d'utiliser KERENDIA chez ces patients diabétiques de type 2 avec une maladie rénale chronique débutante à haut risque cardiovasculaire. Pour cela, nous sollicitons un SMR modéré et une ASMR IV.

Est-ce que c'est possible d'avoir les slides ?

M^{me} KELLY.- Habituellement, ce sont les industriels qui les présentent. Exceptionnellement, on va le faire.

M^{me} DESTRE.- Je passe la parole au Professeur Halimi.

M. le P^r HALIMI.- Merci beaucoup. Je vais d'abord me présenter. Les laboratoires BAYER m'ont proposé de venir discuter de l'étude FIGARO. Leur première motivation, c'est que je suis un clinicien. Je suis un néphrologue de terrain. Je m'occupe des malades. Je vois des patients. Beaucoup d'entre eux sont des diabétiques. L'autre raison pour laquelle on a fait appel moi, c'est parce que j'ai fait un certain nombre d'études localement, régionalement et surtout nationalement dernièrement sur les patients diabétiques avec maladies rénales chroniques, avec des données nationales que j'aurai la possibilité de vous montrer. C'est comme cela que je le comprends.

Ma motivation, c'est d'abord éviter une perte de chance aux patients diabétiques avec une maladie rénale chronique. Je fais tout ce qui est possible de mon point de vue pour éviter cette perte de chance. En l'occurrence, les patients qui sont dans l'étude FIGARO sont à un stade précoce. On a une frise, je ne vais pas tout détailler, avec la maladie rénale : stade 1, stade 2, stade 3, stade 4, stade 5. Stade 5, c'est une insuffisance rénale chronique terminale. Stade 1 et 2, c'est un DFG > 60 (débit de filtration glomérulaire). Le plan de développement a pris en compte les risques préconisant aux différents stades, c'est-à-dire que le critère de jugement a été rénal pour les stades les plus avancés, c'est l'effet FIDELIO que vous connaissez. Et le critère de jugement a été cardiovasculaire pour les stades les plus précoces, c'est-à-dire là où le risque cardiovasculaire est prédominant.

Sur la diapositive suivante, pour bien comprendre cette situation, en abscisse, ce sont les

stades de la maladie rénale chronique, puis en ordonnée, l'incidence des événements, qu'ils soient cardiovasculaires ou rénaux, c'est-à-dire la dialyse. Si l'on regarde l'insuffisance rénale terminale, tant que les patients n'ont pas de maladie rénale, au stade 1-2, l'incidence est extrêmement faible, à cinq ans ou plus, d'arriver en dialyse. Ce qui est prédominant, ce sont les événements cardiovasculaires avec un rapport très élevé entre le risque cardiovasculaire et le risque rénal. On voit bien que le rapport est excessif. Là, ce sont les patients FIGARO, alors que les patients FIDELIO, ce sont les patients qui sont plutôt stade 4. Le risque majeur, c'est l'insuffisance rénale terminale, mais le risque cardiovasculaire est évidemment présent. C'est de cela dont on va parler.

Dans la vraie vie, c'est là où j'interviens un peu plus personnellement, il se passe quoi ? C'est l'étude que l'on a sortie l'année dernière sur l'ensemble de la population française. Ce sont des données françaises. Ce ne sont pas des données internationales, ce ne sont pas des données d'études, c'est la vraie vie. On a pris les 11 millions de patients hospitalisés en France en 2012, on n'a pris que ceux qui avaient un suivi à cinq ans, donc il n'y en avait plus 5 millions, puis on s'est concentré sur ceux qui avaient soit une maladie rénale chronique, une insuffisance cardiaque, soit les deux. Les deux, cela s'appelle syndrome cardiorénal. Je n'ai pas appris à l'école le syndrome cardiorénal, mes étudiants non plus. Vous, je ne sais pas, mais en tout cas, on ne l'a pas appris.

Quand on regarde le devenir de ces patients-là, quand on 2012, ils ont été hospitalisés pour quelque chose, quand ils ont été hospitalisés pour une insuffisance cardiaque, à cinq ans, 50 % sont morts. Quand on parle de critères de jugement type hospitalisation pour insuffisance cardiaque en France, on est en train de dire que ces patients-là, pour 50 % d'entre eux, vont mourir dans les cinq ans, autrement dit, un risque supérieur à la plupart des cancers traités en France. Les courbes au-dessus encore, ce sont ceux qui ont le syndrome cardiorénal. Ils ont une atteinte rénale et en plus, ils ont une insuffisance cardiaque. On n'est pas à 50 %, on est plus à 70 %. Ce sont des données françaises que tout le monde peut aller vérifier.

Qu'est-ce qu'il se passe avec cette étude ? C'est une étude méthodologiquement très bien. C'est un essai thérapeutique randomisé de grande taille avec des patients extrêmement bien suivis et traités. Quand on regarde, ils ont une pression artérielle très bien contrôlée, une hémoglobine glyquée qui est très bonne. Ils ont tous un (inaudible son 4, 00'10'22) et à dose correcte. Finalement, dans une situation parfaite d'essai thérapeutique, qu'est-ce qu'on a comme résultat ? Les auteurs ont voulu poser une question qui est de dire : Est-ce que ces patients diabétiques avec maladie rénale chronique sont mieux protégés quand ils ont de la finérénone par rapport au placebo ? La réponse est oui. La réponse est significative, donc la question a été répondue. On a une réponse positive.

Il y a une question que j'ai vue dans les transcrits, quand cela a été présenté antérieurement, qui était valide et qui était de dire que certains des patients FIDELIO ressemblent parfois à des patients FIGARO. Qu'est-ce qu'il en est ? Est-ce que ce ne sont pas des patients un peu plus atteints sur le plan rénal qui bénéficient de la finérénone dans cette étude ? Pas du tout. Quand vous regardez ici, c'est toujours le critère de jugement principal, on ne parle que de ça sur le risque cardiovasculaire qui est significatif et ici stratifié en fonction du débit de filtration glomérulaire initial. Quand vous regardez, 3b-4, il n'y en a pas beaucoup, 3a, il y en a un peu plus et 1-2, c'est là où la majorité des patients se trouvent. Quand vous regardez, on n'a pas

l'impression que ce sont les stades les plus avancés qui bénéficient du traitement. C'est pareil partout. Ce n'est pas parce que certains patients ont un DFG un peu plus bas qu'on a un bénéfice. Le bénéfice est pour tout le monde, en particulier pour les stades 1-2.

L'élément important qui drive les résultats de cette étude chez le diabétique avec maladie rénale chronique, c'est l'incidence d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Je vous rappelle que si vous n'avez pas d'atteinte rénale à cinq ans, 50 % des gens décèdent. Si en plus, vous avez une atteinte rénale, c'est plus important. Ce critère de jugement étant très bon *surrogate* du décès toutes causes, c'est ce que l'on a vu avant, quel est l'effet ici de la finérénone par rapport au placebo ? Moins 29 %. Non seulement c'est significatif, mais c'est surtout une grande taille d'un effet très important et bénéfique pour le patient. Également important, c'est que pour l'immense majorité, ce sont des patients qui n'ont pas d'insuffisance cardiaque, donc c'est de la prévention d'assurance cardiaque de novo. D'ailleurs, on ne va pas le montrer ici, on n'a pas le temps, mais si l'on regarde l'analyse, quand on enlève les patients qui avaient une insuffisance cardiaque comme antécédent à l'initiation du traitement, ce n'est pas 29 % de diminution, c'est 32 %, donc c'est un bénéfice considérable.

Je ne vais pas raconter ce que va raconter Laurence maintenant, je voudrais faire la synthèse de comment je vois les choses par rapport à cette étude. C'est une étude qui correspond à une population à haut risque cardiovasculaire, on vient de le montrer. Le besoin n'est pas couvert. Ces patients arrivent dans le service avec des syndromes cardiorénaux toutes les semaines. Il y a toujours 20 % des patients qui sont dans le service avec des symptômes cardiorénaux, c'est-à-dire qu'ils sont diabétiques, s'ils font un problème cardiaque, le rein déconne ou un problème rénal, le cœur déconne. On est dans cette situation-là avec un risque cardiovasculaire qui n'est pas couvert actuellement, un médicament qui a montré un bénéfice, avec une étude de méthodologie adaptée et parfaite, sans problème de *safety* appréciable. Finalement, il y a un bénéfice pour ces patients dans une situation où nous n'avons pas vraiment d'alternative.

À titre personnel, je considère que ce serait une perte de chance de ne pas avoir ce médicament et c'est la raison pour laquelle je suis intervenu aujourd'hui.

M^{me} DESTRE. - Professeur Halimi, je vous remercie. Pour conclure cette audition, nous sommes revenus sur les patients diabétiques de type 2, sur cette maladie rénale chronique à des stades précoces et pour lesquels on voulait vous donner cet éclairage clinique du besoin de couvrir ces risques dans les stades tôt de la maladie. Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont déjà été valorisées par la Commission de la Transparence, mais vous savez qu'il y a encore un besoin médical non couvert pour ces patients. Certes, l'effet thérapeutique est limité, mais dans un *range* proche de celui de FIDELIO dans lequel vous avez octroyé une ASMR IV. Une ASMR V aujourd'hui, cela voudrait dire que le produit n'apporte rien. Or, on a vraiment besoin, pour ces patients en stade 1 et 2, d'apporter quelque chose. C'est à ce titre que nous sollicitons un SMR modéré et une ASMR IV pour KERENDIA, en particulier chez ces patients diabétiques qui souffrent de maladie rénale chronique de stade 1 et 2.

Je vous laisse la parole si vous avez des questions.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Jean-

Claude Daubert.

M. le P^r DAUBERT.- Merci. À la différence de produits de la même classe, je pense à l'éplérénone, qui a eu un développement d'emblée dans le cardiovasculaire, et plus spécifiquement dans l'insuffisance cardiaque, vous avez fait un choix différent. Vous vous êtes centrés sur la maladie rénale chronique et le diabète. Vous nous présentez aujourd'hui des données intéressantes sur le plan cardiovasculaire et sur le risque d'insuffisance cardiaque. D'après ce que nous a montré le Professeur Halimi, le risque d'évènements est plus lié au risque cardiovasculaire basal qu'à la maladie rénale chronique au stade I et 2. C'est du moins l'impression que nous donnent les courbes.

Je voulais vous demander aussi pourquoi n'avez-vous pas fait une étude d'empêchée chez les diabétiques à haut risque cardiovasculaire. Je voulais vous demander aussi si vous aviez un plan d'étude spécifique sur le cardiovasculaire, en dehors du diabète et de la maladie rénale chronique, en particulier dans l'insuffisance cardiaque.

M^{me} DEJAGER.- Je vais prendre la deuxième partie de la question sur le plan de développement. Il y a effectivement un plan de développement très large dans l'insuffisance cardiaque, avec une vaste étude qui est en cours dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou mi-préservée, c'est-à-dire au-dessus de 40. Tout un plan de développement est en train d'être lancé dans différentes situations d'insuffisance cardiaque qui vont de l'insuffisance cardiaque aiguë à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite qui couvrira l'ensemble du scope. Ces études sont en train de démarrer, alors que la grosse étude dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est déjà en cours et devrait donner ses résultats pour fin 25, début 26. Elle s'appelle FineHeart et elle est entamée depuis un moment.

M. le P^r HALIMI.- Je voudrais rajouter un mot. Les patients dans cette étude sont à haut risque cardiovasculaire parce qu'ils ont une atteinte rénale. Le Docteur Daubert nous a indiqué qu'ils étaient à haut risque cardiovasculaire et qu'ils pouvaient l'être pour d'autres raisons. Ce n'est pas ça. C'est parce qu'ils ont une atteinte rénale et qu'ils ont une albuminurie qu'ils sont à un risque cardiovasculaire. C'est comme ça qu'on les tague de manière relativement simple. Il a été montré, depuis très longtemps, que dès lors qu'on a une albuminurie, le risque cardiovasculaire augmente, quels que soient les facteurs de risque associés. Dès lors que le DFG diminue, pareil, le risque cardiovasculaire augmente. En l'occurrence, ces patients, pour l'immense majorité d'entre eux, n'ont pas d'antécédents d'insuffisance cardiaque. On est bien dans une situation de haut risque cardiovasculaire qui est amené par l'atteinte rénale, qui est déterminée soit par une albuminurie élevée, soit par un DFG un peu bas. C'est important d'avoir cela en tête. D'ailleurs, l'AMM du produit est parfaite parce que c'est la prise en charge du patient diabétique avec maladie rénale chronique. On n'est pas en train de dire qu'ils freinent tel ou tel événement. C'est la prise en charge globale d'un patient qui a un risque pour des phases tardives plus rénales et des phases précoces sur le plan cardiovasculaire.

Est-ce que je peux avoir la diapositive suivante pour vous montrer la vraie vie ? Ce sont des patients de Tours. Tours n'est pas le centre du monde, on est d'accord, mais c'est quand même intéressant. On a fait deux études. C'est Pinier et al., ainsi que moi, qui ai écrit ça. Qu'est-ce qui se passe ? On prend tous les patients qui arrivent en néphrologie en consultation, qui sont

diabétiques, 860, 861. On les suit au long cours et on voit ce qu'il se passe. Vous avez la maladie rénale, stade 1, 2, 3, 4 et 5, et vous avez le risque rénal, le risque cardiovasculaire. Vous voyez le risque cardiovasculaire qui augmente avec le stade. Si on avait l'albuminurie, on verrait exactement la même chose. Les stades précoces, c'est le risque cardiovasculaire et l'insuffisance cardiaque qui sont au premier plan. Et à un stade tardif, c'est l'insuffisance rénale terminale au premier plan et le risque cardiovasculaire de manière moins importante.

D'ailleurs, les recommandations internationales disent maintenant la même chose. Les recommandations internationales pour le rein, c'est ce qu'on appelle KDIGO, c'est l'acronyme ça veut dire les recommandations internationales dans l'insuffisance rénale. Pour la maladie rénale chronique du diabétique, la finérénone est proposée et indiquée. Quand on prend les recommandations des cardiologues, l'ESC de cette année, c'est-à-dire il y a un mois, le patient diabétique avec maladie rénale chronique, il est en catégorie C en indication A. Les recommandations d'hypertension artérielle européenne, j'ai un conflit d'intérêts puisque je suis un des auteurs, le proposent aussi en disant que les patients diabétiques avec une maladie rénale chronique, c'est aussi du 1a. Globalement, tout le monde a pris en compte cette situation qui est que le risque cardiovasculaire à un stade précoce est le risque prédominant, donc c'est celui sur lequel il faut essayer de travailler.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET. - Je voulais revenir sur votre demande. Votre demande concerne la maladie rénale chronique au stade 1 et 2. Précédemment, vous aviez sollicité le remboursement pour les stades 3 et 4 avec une étude montrant que cela jouait sur la progression de la maladie rénale chronique. Dans le libellé de votre demande pour les stades 1 et 2, vous parlez du traitement de la maladie rénale chronique au stade 1 et 2. Or, vous ne montrez pas que cela ralentit la progression. Vous montrez que cela a un effet cardiovasculaire, mais ce n'est pas sur ce critère-là que vous demandez un remboursement. Nous avons jugé que sur la progression, cela n'avait pas un effet significatif et c'est la raison pour laquelle nous avons jugé que le SMR était insuffisant.

M. le P^r COCHAT, Président. - Je confirme tout à fait ce que dit Patrick Niaudet.

M. le P^r HALIMI. - Je peux intervenir, même si ce n'est pas moi qui devrais le faire puisque ce n'est pas moi qui ai présenté les données initiales à la Commission de la Transparence. On est un peu intoxiqué dans cette histoire par la maladie rénale chronique. D'ailleurs, ce que vous venez de dire au départ, c'est-à-dire qu'on a donné un avis favorable pour la maladie rénale chronique. Ce n'est pas pour la maladie rénale chronique.

M. le D^r NIAUDET. - C'est sur la progression de la maladie rénale chronique.

M. le P^r HALIMI. - Progression chez le patient qui a une maladie rénale chronique. Encore une fois, on est en train de parler du patient qui a une maladie rénale chronique. Son risque majeur, quand il est à un stade avancé, c'est l'insuffisance rénale chronique terminale. Quand il est à un stade précoce, c'est le risque cardiovasculaire. Si on prend des patients qui sont au stade I-II, est-ce qu'on va montrer l'effet sur la dialyse ? On peut le montrer. Il ne faut pas attendre trois ans et demi comme dans cette étude, il faut attendre sept ans. Il ne faut pas 7

000 patients, il en faut 12 000. Évidemment, ce n'est pas possible de le montrer.

J'ai été méthodologiste puisque j'ai créé le CIC de Tours et je m'occupais d'évaluation des études. La question est de savoir, le critère *surrogate* versus le critère de jugement dur, c'est quoi la relation. Un papier fabuleux est sorti cette année dans *Nature Medicine* qui montre que si vous avez un effet sur la pente de DFG, on sait de combien ça se traduit sur les événements durs ultérieurement, en prenant 186 000 patients d'essais thérapeutiques. Maintenant, on le sait. Cela veut dire que quand on a des patients en phase précoce, ce serait un peu crétin de dire on va regarder l'effet sur la dialyse puisque par définition, on ne peut pas le voir. Ce que l'on pourra voir, ce sont des différences de pente, des diminutions de l'albuminurie, d'ailleurs qu'on obtient, mais pas les événements durs.

La question n'est pas tellement à ce stade est-ce qu'il montre une progression de l'insuffisance rénale, mais est-ce que ce médicament a un effet sur le risque prédominant de ces patients, qui sont les événements cardiovasculaires, en particulier l'insuffisance cardiaque, et non pas l'albuminurie et le DG. Évidemment qu'on n'a pas tellement d'effets là-dessus, mais ça a été fait pour.

M. le D^r NIAUDET. - C'est donc le libellé de votre demande qui n'est pas adapté.

M^{me} DEJAGER. - C'est un libellé spécifique à la maladie rénale, qui est le libellé de notre AMM européenne, mais ce traitement de la maladie rénale chronique englobe par définition les deux aspects. Le traitement de la maladie rénale chronique, c'est la prise en charge des deux risques cardiovasculaires et rénaux. C'est d'ailleurs dans l'AMM, spécifié ensuite dans le (inaudible son 4, 00'26'53) qui renvoie vers l'étude de prévention cardiovasculaire des stades plus précoces qui est FIGARO, et l'étude de prévention des événements rénaux en *primary endpoint* qui est l'étude FIDELIO. L'AMM européenne comprend ce libellé, mais le libellé de traitement de la maladie rénale chronique englobe ces deux aspects. C'est vraiment un problème de *rewording*. Le traitement de la maladie rénale chronique est le traitement de ces deux risques. Je pense que c'est là-dessus et c'est pour cela que c'est important que Jean-Michel nous présente son point de vue clinicien, cela correspond à une réalité clinique et à la progression de la maladie.

M. le P^r COCHAT, Président. - Albert Trinh-Duc.

M. le D^r TRINH-DUC. - Jean-Michel, merci pour ta présentation. Tu ne l'as pas dit parce que tu es modeste, mais tu es aussi un brillant enseignant de thérapeutique. Tu m'entends ou pas ?

M. le P^r COCHAT, Président. - On ne t'entend pas, Jean-Michel.

M. le P^r HALIMI. - Excuse-moi Albert, je n'ai pas entendu le début de ce que tu as dit.

M. le D^r TRINH-DUC. - Je disais que tu as été modeste et que tu n'as pas dit que tu étais aussi un brillant enseignant thérapeutique. Que dis-tu à tes étudiants pour ce profil de patient polyopathologique avec de multiples traitements ? Tu vas leur parler de ce médicament-là avec une taille d'effet relativement modeste, avec une durée de traitement qui va être très longue, avec les interactions que cela peut avoir, pour un bénéfice aujourd'hui qui reste somme toute assez limité, peut-être avec des priorités thérapeutiques qui pourraient être différentes et

qu'il y a peut-être des médicaments qui seront plus efficaces, en tout cas, qui apporteront un plus grand bénéfice que celui-là quand il s'agit d'étudier l'observance des traitements de ces patients-là. Je ne sais pas si je suis clair.

M. le P^r HALIMI.- Oui, tout à fait clair. Je vais essayer de répondre comme un thérapeute que je suis et que je suis fier d'être. Premièrement, quand on regarde un essai, il faut regarder s'il est de bonne taille, bien fait, etc. C'est le cas, il n'y a pas de discussion. Est-ce que c'est significatif ? Oui, ça l'est. Est-ce que la taille est pertinente ? À titre personnel, je considère que c'est le même ordre de grandeur que celui de FIDELIO en termes d'effets sur les événements cardiovasculaires et sur le critère de jugement principal. Est-ce que les patients ont des risques importants vis-à-vis de ce problème ? La réponse est oui. Est-ce que le besoin est couvert ? La réponse ne l'est pas.

Actuellement, comme tu l'as très bien dit, la prise en charge de ces patients-là, ce n'est pas simplement un médicament versus un autre, ce sont des mesures hygiéno-diététiques, le contrôle du diabète, le contrôle de la pression artérielle. D'ailleurs, dans cette étude, le diabète était bien contrôlé, la pression artérielle aussi. Ce sont aussi, comme tu l'as dit, d'autres médicaments qui existent et qui ont montré des choses. Je ne suis pas en train de dire que les inhibiteurs du SGLT-2, dont tu n'as pas parlé, n'existent pas et n'apportent pas quelque chose. Ce que je suis en train de dire, c'est que tout le monde n'a pas ces médicaments-là. Tout le monde ne les aura pas. S'ils n'ont ni l'un, ni l'autre, c'est quand même un problème majeur. S'ils les ont et qu'ils ont toujours une albuminurie et un DFG qui diminue, ne pas les traiter avec un médicament qui monte quelque chose, c'est un vrai souci. Les patients continuent à aller en dialyse, les patients continuent à avoir une insuffisance cardiaque.

Enfin, la vraie question sous-jacente, celle que tu ne poses pas, mais quand on parle à nos étudiants, on devrait poser cette question. Est-ce qu'on sait, par rapport aux inhibiteurs du SGLT-2, si c'est mieux, si c'est pareil, si c'est pire, si l'effet est conservé ? La réponse est claire. Pour l'instant, on ne le sait pas. Il faut être tout à fait honnête, on ne le sait pas. En revanche, on a des données dans FIGARO, FIDELIO et dans d'autres domaines où il a été montré que la réduction de l'albuminurie et la réduction de la pente – dont on sait maintenant qu'on est capable à partir de la pente, de définir le risque d'événements durs – sont conservées, que les patients soient sous inhibiteurs du SGLT-2 ou qu'ils ne le soient pas. Ces patients-là, je suis d'accord avec toi, il faut une prise en charge globale, adaptée, avec des mesures hygiéno-diététiques, le tabac, etc. Tout cela est très important, je ne dis pas le contraire.

Ce que je dis, c'est que si ce médicament n'est pas sur le marché pour s'occuper de ces patients à haut risque cardiovasculaire, ça peut devenir et ça sera certainement une perte de chance. Bien sûr, on attend tous d'avoir un essai qui nous dise inhibiteurs du SGLT-2 plus finérénone, est-ce que la finérénone ajoute quelque chose. On ne le sait pas. On a des critères majeurs. Si on allait un peu dans le fondamental, c'est toujours intéressant, avec les étudiants, on en a parlé, cela a un effet sur la fibrose rénale, ce médicament-là, et cela a même un effet ailleurs sur l'immunité. Pour ceux qui aiment l'immunologie, c'est mon cas, cela augmente les lymphocytes Treg qui jouent un rôle majeur sur la prévention cardiovasculaire. Si on fait de l'immunologie, ce qui est mon cas. On a plein d'éléments qui vont dans le même sens. C'est ce que je raconterais et déjà raconté à mes étudiants.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Le temps imparti est terminé. Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne journée. Au revoir.

Madame Dejager et Monsieur Halimi quittent la séance.

J'avoue que j'étais le premier à avoir insisté sur l'*end-point* rénal. C'est vrai que cela peut s'entendre, cette vision. L'indication de l'AMM, je vous le rappelle, c'est : « KERENDIA est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la maladie rénale chronique avec albuminurie associée à un diabète de type 2 ». J'avoue que l'argumentaire de Jean-Michel Halimi, considérant que c'est une globalité, que l'atteinte cardiaque dans ce contexte-là au stade II, à mes yeux, me semble understandable. C'est vrai que par ailleurs, on n'a pas de comparaison avec les IEC2, ni avec les gliflozines. Je ne sais pas s'il y a des recommandations dans cette situation, mais on peut tout à fait concevoir, qu'ils soient co-administrés ou administrés en première ligne. Il me semble que la finérénone peut avoir sa place comme alternative thérapeutique, d'autant qu'il y a une efficacité démontrée. La taille de l'effet est minime, mais il n'est pas inexistant.

Jean-Claude.

M. le Pr DAUBERT.- Effectivement, il n'y a pas de comparaison entre ce médicament et les gliflozines. Cela dit, Albert évoquait le problème d'une trithérapie chez ces patients. On fera remarquer quand même que les gliflozines sont aussi des médicaments du diabète et de la prévention rénale, alors que le finérénone n'a aucun effet sur le contrôle du diabète.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je n'ai pas bien compris, mais peut-être parce que je ne suis pas expert clinicien dans ce domaine. Je me tourne vers Jean-Claude. Il a dit que certains patients ne pouvaient pas être traités par les gliflozines dans cette catégorie. Je ne vois pas bien lesquels ne peuvent pas être traités, à part ceux qui ont déjà des problèmes de gangrène ou autres, mais on n'est plus au stade 1-2 de la maladie. Si on s'en tient au stade 1-2 de la maladie, je vois à peu près l'état de ces patients diabétiques. Qu'est-ce qui fait qu'il ne pourrait pas recevoir des gliflozines ? Il n'y a pas tellement de raisons évidentes.

M^{me} le Pr ASLANGUL.- Avec le recul, on sait que c'est plutôt un frein.

Une intervenante.- Sur le terrain, on en voit quelques-uns.

Une intervenante.- Des infections urinaires.

M. le Pr COCHAT, Président.- Les micros. Il n'y a pas de gangrène, à mon avis, au stade I-II de la maladie rénale chronique. Je n'ai rien contre le diabète.

M^{me} le Pr ASLANGUL.- On a du recul.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Claude, est-ce que les gliflozines sont recommandés au stade 1-2 actuellement ?

M. le Pr DAUBERT.- Il faut se tourner vers Patrick.

Une intervenante.- Oui, quel que soit le stade.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On peut considérer qu'il y a un développement concomitant dans le contexte ou pas ?

M. le P^r DAUBERT.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame la chef de projet.

Une chef de projet pour la HAS.- J'ai l'indication de FORXIGA : « *Traitement de la maladie rénale chronique chez l'adulte en association à un traitement standard optimisé comprenant les IEC ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, sauf contre-indication, avec un DFG compris entre 25 et 75 ml/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, par gramme, insuffisamment contrôlée malgré des thérapies thérapeutiques médicamenteuses bien conduites IEC ou sartans* ». L'AMM de FORXIGA concerne les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est quel que soit le stade final. Cela veut dire que tous ces patients sont déjà sous IEC, ARA II, et qu'ils sont déjà aussi souvent sous gliflozines. Cela veut dire que l'on souhaiterait un bénéfice de l'adjonction de la finérénone qui finalement n'est pas démontrée dans aucune des études puisqu'il n'est pas utilisé en adjonction des autres traitements.

Une chef de projet pour la HAS.- Je précise le profil des patients dans l'étude. 57 % des patients étaient traités par ARA II, 43 par IEC et seulement 8,5 par un inhibiteur du SGLT-2 à l'inclusion. On n'a pas de données...

M. le P^r COCHAT, Président.- ... qui permettent d'étudier l'association aux gliflozines.

Une chef de projet pour la HAS.- C'était déjà le cas dans l'autre étude.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu confirmes, Sophie ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Il y a un développement concomitant à l'étude pour KERENDIA débuté en 2015 et une AMM pour certaines indications (inaudible) qui datent de 2021.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela veut dire que l'on ne peut pas exiger la comparaison avec les patients traités aussi avec gliflozines. Avec IEC2, oui, mais pas les gliflozines. Tu dis quel pourcentage de patients sous ARA II ou d'IEC ?

Une chef de projet pour la HAS.- 57 %, ARA II, 43 %, IEC.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce sont les mêmes patients ou pas ? Est-ce qu'il y en a qui sont traités sous IEC2 ? C'est logiquement l'un ou l'autre. Ça veut dire qu'ils étaient tous sous IEC ou ARA II et cela veut dire aussi du fait du développement concomitant, qu'on ne peut pas exiger qu'ils aient été aussi sous 777. Ça a commencé en 2015. Cela veut dire qu'il y a quand même un petit bénéfice, certes, mais dans une population qui est déjà traitée par IEC. On n'a

pas l'expérience de l'association avec des gliflozines, même si c'est probablement ce qui se ferait actuellement.

Je vous propose que chacun s'exprime et qu'on vote sur maintien ou pas, le maintien étant le SMRI.

Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Avec Clémence, nous sommes en train de travailler sur la précision de la qualité du SMR. Sur une étude positive comme ça, on en reparlera quand on fera notre travail, mais on ne peut pas mettre insuffisant. Il y a une étude positive avec une taille d'effet. C'est au minimum un SMR modéré.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va voter sur le maintien ou pas. Ensuite, on reviendra sur le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Il y a 17 voix contre le maintien et 5 voix pour le maintien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc on revote, on refait un tour pour le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Pour le SMR, 10 voix pour un SMR faible, 8 voix pour un SMR modéré et 4 voix pour un SMR insuffisant.

Pour le niveau d'ASMR, 21 voix pour une ASMR V et 1 voix pour une ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Merci.