



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 janvier 2024

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen extension d'indication : JARDIANCE 10 mg (rein) (empagliflozine) (CT-20533) BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à JARDIANCE et on fait rentrer Dominique Chauveau.

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

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Dominique.

M. le P^r CHAUEAU.- Bonjour.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va voir ensemble JARDIANCE qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, tu auras la parole, puis on aura les évaluations de Jean-Christophe Lega et Patrick Niaudet, membres de la commission.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez aujourd'hui la demande d'extension d'indication de la spécialité JARDIANCE, empagliflozine à 10 mg en comprimés pelliculés. Pour rappel, l'empagliflozine est un inhibiteur du SGLT2. Cette spécialité demande l'inscription en ville et à l'hôpital. Pour ce dossier, JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique. Pour rappel, cette spécialité avait obtenu une AMM initiale en 2014 et l'extension d'indication date de juillet 2023. Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important dans un périmètre restreint que je vous présenterai juste après cette diapositive. Il revendique également une ASMR IV dans la prise en charge et un ISP.

JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique, mais le laboratoire sollicite un périmètre restreint, à savoir le traitement des patients adultes atteints de maladies rénales chroniques en ajout au traitement standard avec un débit de filtration glomérulaire estimé compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m², avec un rapport albumine créatine urinaire $\geq$ 200 mg/g, ainsi que chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 à la dose maximale tolérée.

Un bref rappel de la stratégie thérapeutique, mais je pense que le professeur Chauveau reviendra dessus. En première intention, il y a les inhibiteurs du système angiotensine, et en seconde intention, il y a les spécialités FORXIGA, INVOKANA ou KERANDIA que vous aviez précédemment évaluées.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé l'étude en EMPA KIDNEY, une étude de phase III de supériorité multicentrique randomisée en double aveugle comparative versus placebo chez

6 600 patients adultes atteints de maladies rénales chroniques à risque de progression rénale. Le critère de jugement principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite parmi les événements suivants : une progression de la maladie rénale chronique définie par une insuffisance rénale chronique terminale ; une diminution durable du DFG estimée $\geq$ 40 % par rapport à sa valeur initiale ; une diminution durable du DFG $<$ 10

mL/min/1,73 m² ; le décès de cause rénale. L'autre composant du critère était le décès de cause cardiovasculaire.

La supériorité de l'empagliflozine a été démontrée versus placebo. 432 patients du groupe empagliflozine et 558 patients du groupe placebo ont eu au moins un événement du critère de jugement principal composite avec un hazard ratio de 0,72. Le critère de jugement principal avait été majoritairement déterminé par la réduction du DFG ≥ 40 %.

Les critères de jugement secondaire, c'était le délai du premier événement parmi les événements cardiovasculaires suivants : l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès de cause cardiovasculaire ; le délai de survenue d'hospitalisation toutes causes et le délai de survenue de décès toute cause. Nous avons fait appel à Jean-Christophe Lega pour nous aider dans l'interprétation de ces critères et il est apparu que seul le délai de survenue d'hospitalisation toutes causes était significatif avec un hazard ratio de 0,86.

La qualité de vie était exploratoire dans ce dossier. Concernant la tolérance, selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquents chez les patients sous placebo que sous empagliflozine étaient la goutte et l'insuffisance rénale aiguë. Il y a eu des cas d'acidocétose plus fréquents sous empagliflozine chez 0,2 % des patients par rapport au placebo chez 0,1 % des patients. 28 patients ont eu une amputation dans le groupe empagliflozine versus 19 dans le groupe placebo. Cela concernait majoritairement des patients diabétiques, 23 sur 28 dans le groupe empagliflozine et 17 sur 19 dans le groupe placebo. Les amputations concernaient essentiellement des membres inférieurs, majoritairement les orteils. Le profil de sécurité générale de l'empagliflozine est globalement homogène par rapport aux différentes indications déjà disponibles pour cette spécialité.

Je laisse la parole au Professeur Chauveau.

M. le P^r CHAUX. - Merci beaucoup de votre couverture de cet essai. Le contexte est celui de la maladie rénale chronique et de sa prise en charge. La définition est celle que j'ai déjà rappelée à plusieurs reprises dans les deux dernières années qui viennent de s'écouler à propos de diverses études pour la néphroprotection. On estime que 6 millions de personnes sont atteintes de maladies rénales chroniques en France, avec un DFG inférieur à 90 et environ 40 % d'entre elles ont un diabète associé, conséquence directe ou non de la maladie rénale chronique.

Les trois principaux risques de cette maladie sont la progression vers l'insuffisance rénale chronique et terminale. Ce risque est réputé faible quand la maladie rénale est légère ou modérée, donc au stade 1 à 3A, c'est-à-dire quand le débit de filtration glomérulaire est ≥ 45 mL/min. Il est significatif et croissant au stade 3B, 4 et 5 de la maladie.

La maladie rénale chronique est associée à un impact incontestable sur la qualité de vie. On sait que la fréquence des complications cardiovasculaires est grosso modo similaire à celle du diabète et croissante avec la sévérité de l'insuffisance rénale, donc 5 à 100 fois plus prévalente que la population générale d'âges similaires.

La diapositive suivante résume la stratégie thérapeutique conventionnelle dans la maladie rénale chronique. Dans le fond, c'est :

- traiter la cause de la néphropathie ;
- traiter l'hypertension artérielle avec, en première ligne, un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un ARA II et une cible variable selon la cause de la néphropathie et l'abondance de la protéinurie, qui se situe entre 130 et 140 pour la systolique et 80 ou 90 pour la diastolique ;
- réduire l'abondance de la protéinurie ou de la micro- albuminurie, en première ligne la même classe médicamenteuse et les recommandations d'un régime limité en sel à 6 gr.

Dans les comparateurs potentiels pertinents de cette étude d'évaluation du JARDIANCE, deux choses doivent être mentionnées :

- D'une part, la dapagliflozine que nous avons regardée ensemble et qui aujourd'hui a une autorisation de mise sur le marché pour un DFG entre 25 et 75 et un rapport albuminurie sur créatininurie entre 200 mg et 5 g/gr.
- D'autre part, la finérénone, un anti-aldostérone indiqué aujourd'hui avec une restriction aux stades 3 et 4 avec protéinurie, de sorte que la couverture du besoin médical peut être élargie au stade 2, c'est-à-dire avec un débit de filtration entre 89 et 60 ou aux formes un peu plus avancées d'insuffisance rénale lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 25.

Dans l'étude EMPA-CKD que nous regardons ici, l'empagliflozine a été comparé à un placebo. Les patients à la ligne de base sont âgés d'environ 64 ans, 33 % sont des femmes. Il y a une bonne reproduction de la population générale en France à une réserve près, une fois de plus dans cette avec gliflozine, il y a très de patients d'origine africaine et 45 % environ d'entre eux ont un diabète essentiellement de type 2. Un des points qui ont attiré mon attention, c'est que la proportion de malades ayant une maladie cardiovasculaire était relativement faible, de l'ordre de 30 à 35 %.

Le débit de filtration glomérulaire, c'est le point très important à considérer, parce que la valeur moyenne est à 37 et ils ont proposé, dans cette étude, trois sous-groupes, moins de 30, entre 30 et 45 et plus de 45 mL/min/1,73 m². Je dois souligner que la proportion de patients ayant un débit de filtration ≥ 45 est modeste, à peine plus de 1 patient sur 5, soit 21 %, et que nous n'avons pas beaucoup d'informations sur la représentation des groupes ayant un DFG ≥ 60 .

En ce qui concerne les traitements utilisés à la ligne de base, environ 8 à 9 patients sur 10 sont traités par un bloqueur du système rénal angiotensine et les maladies rénales recouvertes sont conformes à la réalité des soins avec une exception, les patients ayant une polykystose rénale autosomique dominante n'étaient pas éligibles à l'essai.

Le critère de jugement primaire est conforme aux recommandations des agences

Commission de Transparence

Examen extension d'indication : JARDIANCE 10 mg (rein)
(empagliflozine) (CT-20533) BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

européennes et américaines. C'est un critère composite qui inclut la progression de l'insuffisance rénale, c'est-à-dire un abaissement confirmé du DFG de plus de 40 %, l'arrivée en insuffisance rénale terminale, celle-ci étant définie par la dialyse ou la transplantation, ou un décès d'origine rénale, ce qui représente les patients parvenant d'insuffisance rénale et pour lesquels un traitement de suppléance par dialyse ou greffe n'est pas entrepris. Le deuxième critère de ce marqueur primaire composite, un décès de cause cardiovasculaire. Dans ce groupe-là, incontestablement, l'effet observé est ample, de l'ordre de -28 % de réduction de risque et significatif. L'étude a été interrompue de manière prématurée en raison de l'impact détecté qui avait été estimé en avant de l'étude comme pouvant être une raison de suspension prématurée.

Deuxièmement, le critère de jugement secondaire est également composite et inclut l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, le décès cardiovasculaire et l'hospitalisation toutes causes confondues. Là encore, l'effet observé est significatif, moindre que ce qui est observé pour le critère primaire et ne doit être pris en considération que le nombre d'hospitalisations qui est assez significativement réduit.

Si on représente cela par trois schémas, en haut à gauche, c'est le pourcentage de patients ou la proportion de patients dans les deux groupes et vous voyez que la distinction se fait dès la première année de l'essai avec des courbes qui, au fil du temps, divergent. Le suivi médian est de deux ans puisque l'essai a été arrêté prématurément en raison du bénéfice qui avait été dépisté. Sur la droite, vous avez l'évolution de la fonction rénale dans le détail. Comme chaque fois qu'on donne une gliflozine, en jaune sur la courbe, il y a une chute aiguë brutale de 3 à 5 ml de débit de filtration glomérulaire et, après ça, une pente de déclin moins rapide sous le médicament testé par comparaison au placebo. C'est à partir de cette courbe qu'on imagine qu'il puisse y avoir un bénéfice durable et substantiel, si le traitement est utilisé très précocement dans le cours de la maladie. Enfin, le bas de la diapositive montre les valeurs utiles qui distinguent notamment la réduction d'hospitalisation, quelle qu'en soit la cause. Ce qui est intéressant, c'est que l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou maladie cardiovasculaire n'est curieusement pas identifiée comme sensible à l'utilisation de gliflozine, ce qui le distingue d'ailleurs de l'un de ses concurrents.

Sur ce schéma, c'est une analyse modeste en sous-groupe qui avait été prédéfinie. Le bénéfice existe que le patient soit ou non diabétique et quelle que soit l'estimation du débit de filtration glomérulaire initiale. En revanche, pour les patients qui ont une microalbuminurie ou une protéinurie de faible débit, en tout cas < 300 mg/gr, il n'y a pas de bénéfice observé dans cette étude.

Comme ça a été mentionné en amont, les aspects de sécurité sont acceptables. Il y a en effet un peu plus d'acidocétose chez les malades traités par l'empagliflozine. C'est conforme à ce que l'on connaît dans la littérature, dans l'insuffisance cardiaque ou le diabète. Il n'y a rien de très particulier à ce sujet-là, en tout cas pas de motifs d'inquiétude particuliers.

Quelques éléments de regard critique. Incontestablement, il y a une représentativité de la population étudiée pour ce qui concerne son application en France. Le choix du comparateur était adéquat au moment de l'initiation de cette étude. On pourrait la réinterroger aujourd'hui, mais l'objet n'est pas ici. La quantité d'effets observés est incontestable sur les critères que j'ai mentionnés et la tolérance est similaire au groupe placebo.

L'impact sur la morbi-mortalité est, je crois, incontestable. Est-ce qu'il est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins en termes de modification de la prise en charge ? Oui, certainement pour la maladie rénale chronique précoce et quand le débit est entre 20 et 25 mL DFG à l'initiation.

J'ai une certaine réserve sur deux aspects. À l'évidence, le médicament n'est pas indiqué si le DFG est < 20. Deuxièmement, si le DFG est bien maintenu, c'est-à-dire supérieur à 60 et stable, je ne suis pas sûr que le papier princeps nous donne les informations utiles pour considérer qu'il y a un mieux dans la néphroprotection dans ce sous-groupe.

Pour conclure, ma proposition serait de dire qu'il y a un service médical rendu qui est significatif et important. En revanche, l'amélioration du service médical rendu est assez modeste en regard du comparateur le plus pertinent, c'est-à-dire le FORXIGA. Je pense qu'il y a globalement un effet de classe très similaire avec l'un ou l'autre médicament et que le JARDIANCE élargit un petit peu les indications d'utilisation. Je vous remercie.

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

M. le D^r NIAUDET.- Je vais essayer d'aller assez rapidement parce que Dominique a bien expliqué la situation pour rappeler que la maladie rénale chronique est assez fréquente, 7 à 10 % des adultes en France. Elle augmente le risque de complications cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire, mais l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale concerne peu de patients par rapport à l'incidence de la maladie rénale chronique. En 2021, 11 437 nouveaux cas de patients ont débuté un traitement de suppléance.

Comme l'a rappelé Dominique, les traitements pour ralentir la progression de la maladie concernent les bloqueurs du système rénine-angiotensine, et plus récemment, les gliflozines et la finérénone pour lesquels la néphroprotection a été montrée dans la néphropathie diabétique.

La demande de la prise en charge de JARDIANCE, l'empagliflozine, repose sur les données de l'étude EMPA-KIDNEY, étude de phase III de supériorité internationale multicentrique randomisée qui a concerné plus de 6 000 patients, soit empagliflozine 10 mg par jour, soit placebo avec un nombre équivalent de patients dans les deux groupes. Je ne reviens pas sur les critères d'inclusion et le critère de jugement principal qui est un critère composite à la fois de progression de la maladie rénale chronique ou de décès de cause cardiovasculaire.

L'empagliflozine a un effet sur la maladie rénale chronique ou un décès de cause cardiovasculaire qui est survenu chez 13 % des patients sous empagliflozine versus près de 17 % des patients sous placebo, donc un bénéfice avec un hazard ratio de 0,72. Cela réduit le risque relatif de survenue de ces événements de 28 % versus placebo. Cet effet bénéfique sur le critère de jugement principal est retrouvé à la fois dans la néphropathie diabétique ou les autres causes, mais plus important dans la néphropathie diabétique, et est particulièrement significatif lorsque le traitement est débuté précocement avec un débit de filtration glomérulaire > 45 mL/min. Il est intéressant de noter que l'effet sur le critère de ce jugement est beaucoup plus important chez les patients qui ont une protéinurie importante, alors qu'il est très faible lorsque la protéinurie est pratiquement négative.

Je reviens sur la réduction significative de décroissance du DFG, cela a été rappelé par Dominique.

La qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire, mais aucune différence notable n'a été mise en évidence. Un épisode d'acidocétose est survenu chez 6 patients du groupe empagliflozine et un seul patient du groupe placebo, donc peut-être un peu plus fréquent pour l'acidocétose, de même que pour les amputations des membres inférieurs, 0,8 % versus 0,6 % dans le groupe placebo, mais aucune différence d'incidence pour les infections urinaires, les hyperkaliémies, l'insuffisance rénale aiguë, la déshydratation ou la fracture.

L'empagliflozine réduit le risque de progression de la maladie rénale chronique ou de décès cardiovasculaires de 28 % sans problème majeur de tolérance chez les patients en risque de maladie rénale chronique avec des niveaux de fonction rénale entre 95 et 20 mL/min corrigés du débit de filtration glomérulaire. La réduction de ce risque semble plus importante chez les patients qui ont un rapport albumine/créatinine plus élevé. Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV. Les meilleurs résultats observés avec FORXIGA sur le critère de jugement principal, sur la préservation du débit de filtration glomérulaire, le décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque peuvent expliquer que le laboratoire ne sollicite pas une ASMR III qui avait été obtenue pour FORXIGA. Les différences entre FORXIGA et JARDIANCE pourraient s'expliquer par les critères d'inclusion qui diffèrent entre les deux études, dans la mesure où le rapport albumine/créatinine n'était pas un critère d'inclusion dans EMPA-KIDNEY pour les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire entre 20 et 45 mL/min. On a vu que le rapport albumine/créatinine est un élément important de l'effet bénéfique.

J'hésite sur le fait qu'il faut aligner FORXIGA et JARDIANCE ou donner une ASMR moins importante à JARDIANCE par rapport à FORXIGA. C'est un élément de discussion.

M. le P^r COCHAT, Président. - Tout a fait. Merci. Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA. - Est-ce qu'on peut revoir les courbes de Kaplan-Meier ? On m'avait sollicité pour l'analyse du seuil des p-values pour une analyse groupée utilisant une méthode dont je vous épargne le nom. En vous entendant, ce n'était pas la question qu'on m'avait posée. Je me rends compte qu'il y a probablement un hiatus syntaxique sur le composite, c'est-à-dire que sur le plan statistique, il y a la succession de mots « un critère composite avec hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès, hospitalisation pour toutes raisons, décès toutes causes ». Ce n'est pas un composite pour les trois lignes que vous voyez, c'est un composite pour la première ligne. Pour répondre à la question qu'il m'avait été posé, la p-value 0,003 est bien prise en charge par la méthode utilisée par les investigateurs. Je n'ai pas plus de commentaires à faire.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ? C'est vrai que le fond du problème, c'est ce que Patrick a dit, est-ce qu'on a des éléments pour en faire une ASMR III ou une IV ? Jean-Claude Daubert.

M. le P^r DAUBERT. - Je m'interrogeais sur la portée des résultats cliniques. Certes, ils sont cohérents avec ce qu'on avait vu pour les deux autres gliflozines dans les mêmes indications. Cela dit, comme l'a souligné Patrick, ils sont plutôt moins bons. Quand on regarde les résultats

dans le détail, on voit que le bénéfice clinique est porté principalement, on pourrait dire totalement, par la diminution de la progression de la maladie rénale chronique, avec une réduction des diminutions de débit de filtration glomérulaire. Si l'on regarde les composants durs du critère primaire composite et le critère secondaire, qui sont l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, la mortalité d'origine rénale, la mortalité cardiovasculaire, la mortalité toutes causes, il n'y a strictement aucune différence. Je trouve que ces résultats, personnellement, sont un peu décevants.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Sur la maladie rénale chronique en plus, ce qui m'a frappé, c'est que c'est une diminution relative uniquement, mais sur les critères qui incluent le DFG inférieur à 10 mL/min par surface corporelle, il y en a très, très peu. Je voulais avoir l'avis de l'expert sur ce point parce que même sur la maladie rénale chronique, on voit qu'ils ont dissocié trois mesures du DFG, soit une variation absolue ou relative. C'est simplement celle qui est supérieure ou égale à 40 % uniquement qui est observée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dominique ou Patrick.

M. le P^r LEGA.- Je n'ai pas bien compris la question.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Dans le critère composite, on dit que tu as une progression de la maladie rénale chronique si tu diminues le DFG inférieur à 10 mL/min/1,73 m² et tu as une variation de plus de 40 %, soit tu as une diminution inférieure à 10 mL uniquement, soit tu as une diminution de plus de 40 % uniquement. Quand on regarde l'observation des premiers événements, c'est plus de 40 % uniquement. Ma question, c'est : Est-ce que c'est ennuyeux que personne n'ait diminué et soit passé à un DFG inférieur à 10 ml, comme mesure de l'efficacité, même sur le plan rénal ? On vient de le dire, sur un plan de décès de cause rénale, il n'y en a aucun, et de cause cardiovasculaire, c'est la même chose dans les deux groupes.

M. le P^r CHAUVEAU.- L'interprétation est la suivante. Pour qu'un événement solide de néphrologie survienne, notamment quand tu es malade avec un débit de filtration glomérulaire bien maintenu, 37 mL de débit moyen dans cette étude, il faut 5, 10, 15 ans. La probabilité de survie d'un événement rénal ferme est très faible, sauf pour le sous-groupe de malades qui est en insuffisance rénale avancée. Il est admis par les agences qu'une variation DFG de 40 % est significativement prédictive du risque de progression ultérieure vers l'insuffisance rénale terminale. Ça répond à votre interrogation ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Oui. C'est mieux que d'avoir un débit de filtration inférieur à 10 mL. Quand on a une variation de 40 %, on peut rester largement supérieur à 10 mL. C'est ma question. Est-ce que ce n'est pas problématique pour l'état rénal du patient ?

M. le P^r CHAUVEAU.- Non. Quand vous partez de 37 mL de débit de filtration glomérulaire et que vous avez une perte de 40 %, vous avez perdu environ 16 mL, donc vous êtes à 21 de débit filtration glomérulaire, ce qui permet de maintenir une vie où on n'est pas encore au stade de l'insuffisance rénale terminale ou de la greffe.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Dominique de ta présentation. Je voudrais savoir, à l'heure actuelle, quelle est votre stratégie de l'utilisation des gliflozines chez les patients qui ont un débit de filtration glomérulaire modéré. Est-ce que vous les considérez tous pareils ? Est-ce que vous avez tendance à prescrire les gliflozine ou est-ce que vous les prescrivez plutôt chez certains patients ? Comment stratifiez-vous ?

M. le P^r CHAUVEAU.- L'évidence des essais cliniques nous emporte plutôt, et celui-là vient s'ajouter au précédent concernant l'utilisation des gliflozines, dans l'idée qu'il faut utiliser ces médicaments-là. À titre personnel, je serai un peu plus discriminant, je l'ai mentionné dans la conversation, en particulier pour les malades qui ont déjà une longue histoire d'insuffisance rénale chronique, mais qui sont très stables, avec pas ou peu de protéinuries. Je ne suis pas du tout convaincu qu'il faille s'engager dans un traitement la vie durant par une gliflozine, quelle qu'elle soit. Cela dit, les recommandations nord-américaines ou européennes incitent beaucoup à utiliser ces médicaments-là. Dans la bonne conduite à tenir, la communauté néphrologique échappe difficilement à la perspective d'usage et de prescription.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Jean-Pierre Thierry.

M. le P^r THIERRY.- Je reprends ma casquette de représentant des usagers, très concerné par la polymédication des personnes âgées. Je comprends que la quantité d'effets est liée à la présence de protéinurie, éventuellement le diabète et d'autres facteurs de risques cardiovasculaires. Ce que je comprends aussi, c'est que le traitement doit être engagé assez tôt. Pour la population qui n'a pas de protéinurie, qui a une DFG qui va baisser et qui n'a pas d'autres facteurs particuliers, je me demande s'il n'y a pas un risque de sur-prescription. Ma question est liée au facteur âge dans la DFG qui ne ressort pas dans l'étude dans les causes de baisse de la DFG. Je parle des âges très avancés. Je voudrais savoir le nombre de patients à traiter pour avoir un effet au-dessus de 75 ans dans cette population. Ma question, c'est : Quid des limites en âge liées à la pertinence de cette prescription dans cette population ?

M. le D^r NIAUDET.- Je te laisse répondre, Dominique.

M. le P^r CHAUVEAU.- Je te remercie de ta finesse. Je ne sais pas répondre avec les données fournies dans cette étude. Je ne sais pas répondre à cette question-là. La polymédication est une préoccupation majeure pour tous les gériatres et pour les néphrologues parce que nous avons une population qui est largement supérieure à 70 ans en moyenne. Vous posez la question de la pertinence d'un médicament supplémentaire. Ce sont souvent des patients qui ont à la fois une maladie cardiaque et éventuellement un diabète. Pour ceux-là, qu'on soit dans une prescription assez large ne me trouble pas du tout en raison des bénéfices généraux attendus de la classe médicamenteuse, peut-être mieux, comme ça a été souligné par Patrick, avec le concurrent FORXIGA qu'avec JARDIANCE. C'est une réponse très modeste, mais je ne peux pas vous donner plus d'informations. Je crois qu'il y a à prendre en considération, si l'indication est la maladie rénale chronique, la probabilité raisonnable que cet événement parvienne jusqu'au stade terminal dans l'espérance de vie qui est celui d'un individu donné.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Dans le cadre de l'analyse des critères composites, c'est l'estimation ponctuelle qui fait foi et pas l'intervalle de confiance, surtout parce que c'est le critère de jugement principal. Pourquoi dans l'essai, on a voulu explorer des effets cardiaques dans les cas secondaires et autres scopes qui sont pris en charge pour la fonction de type 1 et pas le critère de jugement principal, je ne sais pas.

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

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est une question essentiellement pour Monsieur Chauveau. Vous mentionnez beaucoup FORXIGA comme comparateur et très peu INVOKANA. Est-ce que vous le considérez quand même dans la stratégie thérapeutique ? Il est indiqué et inscrit sur les listes. Est-ce que vous le considérez dans votre pratique plus prescrit que INVOKANA ?

M. le P^r CHAUEAU.- Oui, il est largement plus prescrit.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous considérez quand même INVOKANA comme un gliflozine que vous pourriez prescrire dans cette pathologie ?

M. le P^r CHAUEAU.- Peut-être un peu moins qu'avant.

M. le D^r NIAUDET.- INVOKANA, ce n'est pas uniquement la néphropathie diabétique ? Il n'a pas d'indication dans la maladie rénale chronique.

M. le P^r CHAUEAU.- Tu as raison, Patrick.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Monsieur Chauveau, est-ce que vous avez dans votre patientèle des patients qui pourront bénéficier de ce médicament qui ne l'ont pas déjà ? C'est un médicament au départ pour le diabète et souvent ils ont des complications cardiovasculaires, donc ce médicament a son indication. Est-ce qu'il y a encore des patients qui ne sont pas sous gliflozine ? C'était pour répondre à la question de Jean-Pierre qui disait « est-ce qu'il ne va pas y avoir une surprescription, mais la prescription de ce médicament est déjà en place chez cette population de patients diabétiques. Là, c'était 90 % de patients diabétiques. Vous avez expliqué qu'il y avait un lien étroit entre l'insuffisance rénale et le diabète. Est-ce qu'il y en a encore qui ne sont pas sous FORXIGA chez vous ?

M. le D^r NIAUDET.- Ce n'est pas 90 % de diabétiques.

M. le P^r CHAUEAU.- C'est 50 %.

M. le D^r NIAUDET.- Les maladies rénales chroniques en dehors du diabète, c'est beaucoup de patients. C'est principalement lié à l'âge aussi.

M. le P^r CHAUEAU.- Je partage ce que dit Patrick. L'intérêt de cette étude, c'est que 70 % des malades de cette étude ne sont pas diabétiques, c'est un point intéressant, et ils ont éventuellement une maladie rénale précoce et modeste, donc on ouvre là un champ qui n'est pas totalement couvert par l'empagliflozine. Il n'y a pas de doute que c'est un médicament

qui a un certain appoint dans la prise en charge de la maladie rénale chronique.

M. le P^r CHAUX. - Dominique, un grand merci pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

Est-ce que vous avez des questions ou commentaires complémentaires ? On n'a pas d'éléments de comparaison pour rebondir sur beaucoup des commentaires, y compris Jean-Claude. Personnellement, on ne sait pas si ce sont les mêmes patients. C'est compliqué pour se faire une idée de la comparaison entre les deux. S'ajoute à ça le fait que INVOKANA n'est pas très utilisé, d'après ce que nous a dit Dominique Chauveau, et on ne sait pas pourquoi, parce qu'il avait la même évaluation que FORXIGA. J'avoue que je suis mal à l'aise.

M. le D^r NIAUDET. - Pierre, INVOKANA n'a pas été étudié dans la maladie rénale chronique, c'étaient uniquement les diabétiques. Il ne faut pas mettre INVOKANA là. La grande question, c'est FORXIGA. Les patients inclus dans l'étude avaient une protéinurie importante.

M. le P^r COCHAT, Président. - Je suis d'accord, mais le fait qu'on n'ait pas de comparaison directe pour une décision comme ça me gêne beaucoup.

M. le P^r THIERRY. - J'ai une question, Pierre. C'était quelle population avec quelle incidence et prévalence des maladies cardiovasculaires qui ressortent, au-delà de l'insuffisance terminale rénale chronique, sachant qu'il n'y a pas d'effet sur la mortalité toutes causes ? Est-ce que c'est une population qui représenterait les facteurs de risque en France et l'incidence des maladies cardiovasculaires ? Si c'est une population américaine avec un BMI en moyenne de 30 % supérieur ou 40 %, ce ne sont pas les mêmes conclusions.

M. le P^r COCHAT, Président. - Oui, tout à fait. Jean-Claude.

M. le P^r DAUBERT. - Je n'ai pas en tête les caractéristiques précises, mais grossièrement, cela correspondait à la population française.

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

Une chef de projet pour la HAS. - Je voulais préciser que dans l'avis du 21 octobre 2020, INVOKANA avait eu un SMR important dans le traitement des patients adultes atteints de diabète de type 2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3, et une albuminurie en association au traitement standard. C'était un peu intriqué, donc il y avait quand même des données dans la maladie rénale chronique. Je comprends qu'on les hiérarchise, mais je voulais juste rectifier. Cela avait quand même été évalué aussi dans cette indication.

M. le D^r NIAUDET. - C'est la néphropathie diabétique, mais ce n'est pas la maladie rénale chronique en dehors du diabète.

M. le P^r THIERRY. - C'est la vraie question. En termes d'impact et en termes de prescription, parce qu'on parle des néphrologues, mais il ne va pas être prescrit majoritairement par des néphrologues, ce médicament. Il va être prescrit en médecine de ville par des généralistes.

M. le P^r COCHAT, Président. - Je pense que l'insuffisance rénale chronique, il y a toujours un passage par le néphrologue.

M. le P^r THIERRY.- Ah bon ?

M. le D^r TRINH-DUC.- Pierre, ce n'est pas possible, les néphrologues ne peuvent pas voir tous les patients qui ont une clairance à 40, ce n'est pas possible.

M. le P^r COCHAT, Président.- Peut-être que je suis décalé.

M. le D^r TRINH-DUC.- Non, ils n'ont pas la possibilité de voir tous ces patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- François.

M. le D^r LACOIN.- Pour les insuffisants rénaux, la consultation avec le néphrologue n'est pas si évidente que ça. Ça dépend beaucoup des sites et il peut y avoir une prescription par le généraliste sans passer par le néphrologue, à mon avis. Quand elle est à un stade évoluée, oui, la consultation du néphrologue sera systématique.

M. le P^r THIERRY.- En plus, l'efficacité est assurée si c'est prescrit tôt.

M. le P^r COCHAT, Président.- Raison de plus pour dire que c'est le généraliste qui va le faire.

M. le D^r LACOIN.- Exactement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe à un vote avec la question de l'alignement ou pas. On ne va pas le voter sous cette forme-là je ne pense pas, parce qu'on n'a pas d'éléments pour parler d'alignement. Mais je vous rappelle qu'on avait mis un SMR important et une ASMR III pour FORXIGA et là, la question se pose de mettre une ASMR III ou IV.

Une chef de projet, pour la HAS.- Et pour INVOKANA aussi.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui pour INVOKANA aussi. L'autre point, c'est qu'il y a une demande d'ISP et qu'on avait mis un ISP pour les autres.

Un intervenant.- On ne précise pas les indications, Pierre ?

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est-à-dire ?

M. le D^r TRINH-DUC.- Notamment la protéinurie ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne crois pas. On ne l'a pas fait pour les autres. Je ne sais pas si on a des éléments.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'étaient les indications exactes et les SMR qui avaient été votées pour chacune des spécialités. Pour protéinurie et INVOKANA, il y avait eu des précisions. Effectivement, on ne l'avait pas fait pour KERENDIA. On avait juste voté un SMR modéré et faible dans l'indication. C'était respectivement maladie rénale chronique de stade 1 et 2, puis de stade 3 et 4. Je projette le périmètre restreint proposé par le laboratoire par rapport à l'indication.

M. le P^r COCHAT, Président.- Avec un DFG entre 20 et 45 ou entre 45 et 90 avec ces deux groupes. Ça me va.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ça correspondait avec ce qui avait été précisé, qu'on n'avait pas de données chez les patients avec un DFG inférieur à 20. C'est comme vous voulez.

M. le P^r THIERRY.- Juste, la dose maximale tolérée d'IEC ou d'ARA, c'est un critère connu ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est bien pratiqué comme ça.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour FORXIGA, ça avait été précisé.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est classique, Jean-Pierre.

M. le D^r BLONDON.- Pour ce qui est de l'ISP, l'élément sur le parcours de soins, c'est que ça diminue le recours à la dialyse et l'insuffisance rénale terminale. Est-ce que c'est bien démontré en l'occurrence ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans cette étude-là, oui, il me semble. Patrick ?

M. le D^r NIAUDET.- De la même façon que pour FORXIGA.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, il me semble aussi.

M. le D^r BLONDON.- Est-ce qu'il y a des événements mineurs observés ? Si j'ai bien compris, il n'y a pas de baisse du débit de filtration observée en dessous de 10 dans cette étude.

M. le D^r NIAUDET.- Le problème, c'est la durée d'exposition au traitement. Dans cette étude, la durée moyenne d'exposition, c'est 22 mois. Il faut beaucoup plus de temps pour aboutir à moins de 10 mL/min.

M. le D^r BLONDON.- Donc c'est un intérêt putatif.

M. le D^r NIAUDET.- C'est un intérêt à long terme.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'est pas que putatif.

M. le D^r NIAUDET.- Avec un traitement de cinq ans, on va diminuer le nombre de patients qui arrivent en insuffisance rénale terminale, mais ce n'est pas possible de le voir sur la durée de l'étude qui a été faite.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est ce qu'avait dit Dominique Chauveau aussi. Le putatif, pas vraiment, parce qu'on sait très bien que c'est à un certain niveau de filtration glomérulaire que l'on passe les patients en dialyse. C'est une autre façon de l'exprimer, mais pour moi, c'est malgré tout clairement démontré.

Étienne

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Pour revenir sur la différence éventuelle qu'on ferait avec l'évaluation du dossier FORXIGA qui, en effet, ne concernait pas la même population, j'étais assez sensible à l'argument de Jean-Claude du fait que dans le dossier FORXIGA, je reprends l'avis, il y avait une supériorité par rapport au placebo sur les trois critères de jugement secondaire hiérarchisés, dont le critère de mortalité toutes causes. Cela change un petit peu la

donne sur l'évaluation qu'on pourrait faire. J'étais favorable à ne pas les aligner. D'ailleurs, la demande du laboratoire n'est pas la même ASMR que FORXIGA.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, nous avons 12 voix pour pas d'ISP, 9 voix pour et 1 abstention. Pour le SMR, 22 voix pour un SMR important. Pour le niveau d'ASMR, nous avons 20 voix pour une ASMR IV et 2 voix pour une ASMR III.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pas d'ISP, un SMR important et une ASMR IV.

Une chef de projet, pour la HAS.- On précise une ASMR4 dans la prise en charge à l'exclusion des autres gliflozines. Le libellé vous convient ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci.

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

M. le D^r NIAUDET.- Je me demande pourquoi on donne un ISP à INVOKANA et FORXIGA et qu'on ne le donne pas à celui-là. On n'est pas logique, on n'est franchement pas logique. Je ne comprends pas ce vote.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord, mais on ne peut pas revenir sur le vote. On verra s'il y a une audition, mais je suis de ton avis pas que sur ce sujet d'ailleurs.

M. le D^r NIAUDET.- Merci.

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