



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 avril 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 - 25 mg (DT2) (10 ans et +)) (empagliflozine) (CT-20693) BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à JARDIANCE.

M^{me} LUZIO.- Il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Morin en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Denis. Merci de t'être libéré pour qu'on puisse venir ensemble JARDIANCE qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on aura une contribution de l'AGD. Ensuite, on te passera la parole et on aura le rapport écrit d'un de nos experts internes, qui n'est pas là aujourd'hui, qui est Jean-Christophe Lega pour la méthodologie.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous voyez le JARDIANCE à base d'empagliflozine, 10 mg ou 25 mg en comprimés pelliculés dans le cadre d'une demande d'extension d'indication. C'est une gliflozine. Le laboratoire demande une inscription en ville et en hôpital dans l'extension d'indication qui correspond à la possibilité de prescrire JARDIANCE aux enfants âgés de 10 ans et plus. Jusqu'à présent, JARDIANCE s'était réservé à l'adulte dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire ou d'une activité physique. Soit en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance, soit en association avec d'autres médicaments du diabète dans l'AMM sans précision sur le type de médicaments associés. Il s'agit d'une AMM en procédure centralisée de décembre 2020 pour l'extension d'indication.

Le laboratoire revendique un SMR important dans un champ restreint. Il ne sollicite pas le remboursement en monothérapie, uniquement en association en bithérapie avec le metformine ou en trithérapie avec le metformine plus insuline. Il revendique une ASMR mineure de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Je laisserai le Professeur Morin vous parler de la maladie et de la stratégie thérapeutique.

Je précise qu'il existe, en dehors de la metformine et de l'insuline, un certain nombre de médicaments qui ont l'AMM dans cette indication, mais ils ne sont pas remboursables faute de demandes de remboursement de la part des laboratoires concernés. Il y a notamment la dapagliflozine qui a une AMM depuis 2021, le liraglutide depuis 2019, l'exénatide depuis 2022 et le plus récent, dulaglutide (TRULICITY) en 2023.

Dans le dossier du laboratoire, il y a une étude de phase III, l'étude DINAMO, contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle. Dans cette étude, il y avait trois bras : un bras placebo, un bras linagliptine 5 mg qui n'a pas l'AMM dans le diabète de type 2 et bras empagliflozine 10 mg. Dans ce bras, les patients qui n'étaient pas équilibrés sous 10 mg, il avait une seconde randomisation prévue qui prévoyait de continuer à administrer l'empagliflozine 10 mg ou de passer à 25 mg.

Cette étude a inclus 158 enfants âgés entre 10 et 17 ans lors de la randomisation, traités par metformine avec ou sans insuline. Une majorité de patients avaient une monothérapie, 54 %,

et 40 % des patients avaient une bithérapie metformine/insuline. Seulement 5,7 % de patients n'avaient aucun traitement, l'empagliflozine était prescrite en monothérapie dans ce cas. C'étaient des patients obèses avec un IMC moyen à 36.

Le critère de jugement principal, c'était la variation de la HbA1c évaluée à 26 semaines. Il a été montré une différence statistiquement significative par rapport au placebo. Pour l'empagliflozine, c'est une différence tout dosage, 10 et 25 mg groupés, avec une différence par rapport au groupe placebo de -0,84 %. Le critère de jugement principal prévoyait ce test et de tester le groupe linagliptine qui n'a pas montré de différence statistiquement significative.

La méthodologie statistique prévoyait que si un des deux critères n'était pas significatif, on ne pouvait pas tester les critères de jugement secondaires. C'était le cas, ce qui a arrêté l'analyse des critères de jugement secondaires qui étaient hiérarchisés. Il n'y avait pas d'évaluation de la qualité de vie. En termes de tolérance, les effets indésirables qui ressortaient avec l'empagliflozine étaient des hypoglycémies, une augmentation des glycosés cétoniques et des infections fongiques.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Denis Morin. J'ai également demandé l'avis méthodologique de Jean-Christophe Lega sur l'interprétation du critère de jugement secondaire. Il y a aussi la contribution de l'association Aide aux Jeunes Diabétiques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Fatiha, la contribution

M^{me} BARKA.- C'est la contribution de l'association AJD, Aide aux Jeunes Diabétiques, une association agréée au niveau national, qui recense plus de 2 700 adhérents.

Concernant le fardeau de la maladie, l'association indique que le diabète de type 2 chez l'adolescent est une maladie émergente grave avec des conséquences en ce qui concerne l'impact au quotidien par rapport à la fatigue intellectuelle ou physique en lien avec les aléas glycémiques. Au quotidien, la maladie nécessite une attention constante à l'alimentation, à la prise de traitement pluriquotidienne et une autosurveillance glycémique. La scolarité et les activités sportives peuvent être limitées par la maladie et des douleurs articulaires sont en lien avec l'obésité. Il y a un fort impact de la maladie sur le patient, sa famille et les aidants.

Concernant les traitements disponibles, ils indiquent que les seules options thérapeutiques étaient l'insulinothérapie et la metformine. L'échec sous metformine chez ces patients survient en moyenne à deux ans du diagnostic, ne laissant guère le choix sur le recours de l'insulinothérapie chez ces patients. L'arrivée de nouvelles classes thérapeutiques change la donne pour les patients avec moins de recours précoce à l'insulinothérapie pure et quotidienne. Les premiers médicaments disponibles ne couvrent pas complètement les besoins des patients car leur mode d'administration et leurs effets indésirables sont vécus comme contraignants. Ils citent en exemple les injections quotidiennes pour le liraglutide. Par ailleurs, certains sont indiqués, mais non remboursés, ce qui crée un surcoût pour les familles.

Ils ajoutent, compte tenu de la gravité de la maladie à moyen et long terme, qu'il est indispensable de disposer de plus d'armes thérapeutiques possibles. Les SGLT2 ont pour avantage de pouvoir être donnés per os en une crise par jour et d'être combinés à d'autres

thérapeutiques. Ils concluent en indiquant qu'un traitement d'administration simple est à l'évidence utile pour limiter la charge liée à la maladie. Sa restriction doit être accompagnée d'une éducation thérapeutique du patient afin qu'il puisse comprendre sa maladie, les effets des traitements et les conduites à tenir en cas de déséquilibre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Fatiha. C'est à toi, Denis.

M. le P^r MORIN.- L'objet de mon rapport concerne la demande du laboratoire Boehringer qui concerne la possibilité d'inscrire au remboursement pour les enfants de plus de 10 ans porteurs d'un diabète de type 2 mal équilibrés par l'association des mesures non médicamenteuses, de la metformine et éventuellement de metformine/insuline.

Quelques points sur le diabète de type 2 et le diabète en général. On sait que l'incidence du diabète en pédiatrie augmente de façon régulière. Les données épidémiologiques en France sont assez maigres malheureusement, mais les quelques données montrent régulièrement une augmentation. On a une augmentation parallèle qui est encore plus difficile à chiffrer parce qu'on manque encore plus de chiffres objectifs, mais on a quelques données qui montrent que l'incidence du diabète de type 2 a tendance à augmenter parallèlement à l'âge de ces adolescents et à l'accroissement de la fréquence de l'obésité et surtout de sa sévérité. Ce qui fait que les rares chiffres que l'on a en France, c'est l'équipe de l'hôpital Robert-Debré qui a donné les éléments les plus précis avec une population du nord de Paris, bassin de population qui dépend de l'hôpital Robert-Debré, qui explique, sans doute du fait de l'origine ethnique de ces patients, une incidence augmentée du diabète de type 2 puisqu'ils vont jusqu'à évoquer environ un patient sur dix de plus de 10 ans qui serait porteur d'un diabète de type 2. Je parle toujours d'enfants de moins de 15 ou de moins de 18 ans. Dans d'autres chiffres en France, on a un registre de la région Languedoc-Roussillon qui nous montrait des chiffres moins importants, mais certainement pas pour le même type de population.

Ce qui est certain, c'est que ces jeunes patients porteurs d'un diabète de type 2, associés à une obésité parfois sévère, sont malheureusement la cible de complications micro et macro-angiopathiques à moyen et long terme. Il y a des papiers qui le montrent de façon très précise dans d'autres populations que les populations françaises, avec un risque de néphropathie bien connu et d'autres complications cardiaques, cardio-vasculaires, rythmopathies, etc. C'est sûr qu'il y a un risque majeur pour ces patients si on n'arrive pas à les équilibrer correctement.

La stratégie thérapeutique actuelle est basée essentiellement sur des mesures non médicamenteuses qui ne sont pas les plus faciles à appliquer dans le temps, la modification des habitudes de vie, surtout l'alimentation. Avec des IMC qui sont largement au-dessus de 30, on ne se fait pas du jour au lendemain et dans un contexte familial, on sait que c'est compliqué. L'activité physique, l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille, ce sont des choses qui sont nécessaires, mais pas toujours très faciles à appliquer sur le long terme.

Autrement, sur le plan médicamenteux, ces patients peuvent arriver dans des situations de relative décompensation qui motivent la mise en place d'un traitement par insuline. Dès que l'on peut, on va essayer d'arrêter cette insulinothérapie, une fois que l'on a confirmé le diabète de type 2, pour mettre en place un traitement par metformine avec une tentative d'arrêt de l'insulinothérapie relativement rapide. Un certain nombre de ces patients peuvent être équilibrés temporairement par la metformine, mais ce médicament n'est pas toujours

très bien toléré, en particulier sur le plan digestif, ce qui fait que cela aboutit parfois à des difficultés d'adhésion au traitement.

S'il y a une interférence à la metformine, comme cela a été bien précisé dans la présentation initiale, on pourra faire des analogues de GLP1 ou des inhibiteurs de SGLT2 qui ont une AMM, mais qui n'ont pas de remboursement à ce jour.

Si l'on est dans une situation d'impossibilité d'utilisation de la metformine par intolérance ou d'inefficacité de la metformine, avec une cible d'hémoglobine glyquée, il faut être exigeant, en dessous de 6,5 % chez ces patients, on a différentes possibilités : l'ajout d'insuline basale, si nécessaire, qui est remboursé ou des inhibiteurs de SGLT2 ou des analogues de GLP1 qui ont l'AMM dans cette indication, mais qui ne sont pas l'objet d'un remboursement.

Dans cette étude, le point qui peut être noté, c'est qu'il n'y avait pas de comparateur cliniquement pertinent. C'est un argument qui est déployé. L'étude a été réalisée en 2018. Cette étude a été faite sur plusieurs années pour des difficultés de recrutement certainement, le Covid aussi. Il n'y avait pas de comparateur. Ils ont préféré opter pour une option. C'est quelque chose qui a été discuté dans une publication. Étant donné la rareté des publications, je crois qu'il y en a une dizaine au cours des quinze dernières années dans le diabète de type 2, il avait été conseillé, d'un point de vue théorique, de mettre en parallèle deux antidiabétiques oraux sans qu'il y ait un effet de comparaison. C'est ce qui a été fait puisque l'on a une étude qui comprend l'empagliflozine d'un côté et le linagliptine de l'autre côté, le linagliptine n'ayant pas l'AMM pour le diabète de type 2 chez l'enfant de plus de 10 ans. C'est l'argument qui est utilisé et qui peut être recevable. Aujourd'hui, si une étude de même calibre était montée, il faudrait comparer cette molécule avec certainement un analogue GLP1 comme la liraglutide.

En termes de besoin médical, on a une réponse partielle pour ces patients porteurs d'un diabète de type 2 pour les raisons que j'ai rapidement évoquées concernant ces mesures non médicamenteuses difficiles à appliquer. Il est certain qu'il y a un besoin, même si la visibilité du mauvais équilibre chez les patients porteurs d'un diabète de type 2 se voit sans doute moins rapidement que sur un patient porteur d'un diabète de type 1 qui arrêterait son insuline, cela se passerait très mal très rapidement. Là, on est dans un effet plus long terme de mauvaise adhésion et une mauvaise efficacité des traitements. Le besoin médical, je pense qu'on peut dire qu'à ce jour, il n'est pas couvert.

Concernant cette donnée, la représentativité de la population pose question. C'est une population essentiellement américaine, nord-américaine (Canada, États-Unis et un peu Mexique), et quelques patients de l'Australie ou de l'Extrême-Orient. C'est une étude multicentrique qui aurait pu comprendre des patients ayant un phénotype plus proche du phénotype que l'on peut rencontrer en France. En tout cas, cela n'a pas été possible. C'est vrai qu'on peut se questionner sur l'efficacité dans cette population versus une efficacité dans une autre population diabétique de type 2 qui n'a peut-être pas exactement les mêmes problématiques en termes d'efficacité des traitements et de réponse aux méthodes non médicamenteuses de prise en charge.

Je l'ai dit, le choix du comparateur n'était pas possible. Il n'y avait pas de comparateur qui pouvait être déterminé. Par contre, l'étude contre placebo permet d'avoir une efficacité dans

le critère de jugement principal. Dans toutes les études portant sur l'efficacité de tel ou tel traitement en diabétologie pédiatrique, on a recours classiquement à la comparaison de l'hémoglobine glyquée, ici avec un placebo. Comme cela a été noté dans cette étude, si on regarde l'évolution de l'hémoglobine glyquée dans chaque groupe traité soit par linagliptine, soit par empagliflozine, en valeur absolue, il n'y a pas d'évolution positive de l'hémoglobine glyquée. Par contre, en comparaison avec le placebo, il y a une évolution significative pour l'empagliflozine.

Cette question peut poser un problème de la non-efficacité de la molécule sur une population de comparaison à l'inclusion versus 26 semaines. Pas de différence au niveau de l'hémoglobine glyquée. Par rapport au placebo, encore une fois, il y en avait, mais pas pour les patients traités. C'est un point que l'on peut relever en disant attention, ce sont des adolescents en période de croissance. L'insulino-résistance a plutôt tendance à augmenter. Cela dépend de l'âge du patient, mais elle existe et est réelle. La diminution de l'insulinosécrétion constatée chez les adolescents n'est pas la même que celle constatée chez les adultes dans les diabètes type 2. Il y a un certain nombre de paramètres pour dire qu'avoir une hémoglobine glyquée stable, c'est peut-être quelque chose de positif. On peut éventuellement avoir cette explication, mais on peut noter qu'il n'y a pas d'évolution positive dans le groupe traité. En plus, ce groupe est poolé, 10 et 25 mg, ce qui peut gêner l'interprétation. Un sous-groupe aurait été intéressant, mais ce n'est pas rendu possible par le faible nombre de patients inclus. On a repris quelques difficultés, même si le critère de jugement principal, objectivement, il y a une amélioration du taux d'hémoglobine glyquée à 26 semaines chez les patients traités et poolés 10 et 25 mg versus les patients traités par un placebo. On a un effet significatif.

Concernant la tolérance, on a des effets secondaires classiques avec ce type de molécules, les anti-LG-LT2, en particulier la glycosurie. On risque un peu augmenté d'infection urinaire, qui n'est pas significatif entre le groupe placebo et le groupe patient. Quand ils sont glycosuriques parce que mal équilibrés, ils ont aussi ce risque infectieux. Deuxièmement, l'hypoglycémie, qui n'est pas statistiquement significative, mais classiquement, ces signifiicateurs SGLT2 ne sont pas pourvoyeurs d'hypoglycémie significative chez ces patients.

En conclusion, à partir des données demandées, l'impact sur la morbi-mortalité dans cette étude à 52 semaines n'est pas possible. Je pense qu'il faut retenir que si on extrapole un tout petit peu, les anti-SGLT2 ont des vertus. Cela a été prouvé dans différentes études sur la néphropathie diabétique au stade d'installation de la néphropathie. Ce n'est pas complètement inintéressant de se poser la question de ce que cela peut donner à long terme chez les patients, d'être traités par ce type de molécules étant donné les risques qu'ils ont de micro et macro-angiopathie.

Sur l'organisation des soins, il n'y a pas de possibilité de mesure à ce stade de cette étude sur 52 semaines.

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans cette étude. L'évolution sur le poids n'est pas significative dans cette population traitée. L'amélioration du poids chez un groupe de patients obèses est certainement un facteur d'amélioration de qualité de vie. Là aussi, on est dans une problématique à laquelle l'étude ne permet pas de répondre. On aurait aimé avoir des sous-groupes plus précis, moins de 15 ans, voire un peu plus jeunes, des 15-18 ans. On sait que ces

enfants prennent 10 centimètres par an. S'ils ont pris 10 centimètres par an, dans l'année du traitement parce qu'ils sont en pleine période de poussée de croissance pubertaire, l'évaluation du poids doit être bien meilleure. Je pense qu'il y a des limites à cette étude en ce qui concerne les critères secondaires dans leur interprétation.

La place du médicament, ce médicament a l'AMM en monothérapie, mais la demande est en trithérapie, metformine/insuline plus empagliflozine.

Un mot sur la population cible, on manque énormément de données épidémiologiques sur le diabète de l'enfance, ce qui est loin d'être un non-problème. Je pense que c'est un vrai problème, mais c'est une autre question. La population d'enfants, telle qu'on peut l'imaginer, il y a certainement moins de 1 000 cas prévalant possiblement à traiter par ce type de patients, c'est-à-dire des patients porteurs d'un diabète de type 2 âgés de plus de 10 ans et non équilibrés par les mesures non médicamenteuses, metformine +/- insuline. Je pense que cela relève d'un très faible nombre de patients aujourd'hui. Il n'est pas du tout exclu, malheureusement, que ce nombre de patients augmente avec le temps.

Je m'arrête là. Je suis à votre disposition pour toute discussion ou toutes questions auxquelles je pourrais essayer de répondre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Denis. La chef de projet va nous lire le rapport de Jean-Christophe Lega sur le plan de l'évaluation méthodique.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous lire la conclusion. J'avais posé la question : est-ce qu'on peut interpréter l'efficacité de chacun des dosages dans l'étude ? Jean-Christophe Lega a fait une analyse détaillée que vous avez dans le rapport. Dans sa conclusion, il dit : « *On peut donc retenir que la supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo pour le contrôle de la réduction de l'HbA1c, sans pouvoir conclure sur la meilleure dose en l'absence de réponse initiale, on doit se limiter à une interprétation globale de l'effet de traitement pour les deux doses comme indiqué dans la question posée* ».

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Une première question d'Albert.

M. le D^r TRINH-DUC. Merci, Monsieur Morel, pour votre présentation. Je voudrais revenir sur la taille de l'effet. Vous nous avez dit que, pour essayer d'améliorer et augmenter les lignes thérapeutiques, on le faisait avec un seuil aux alentours de 6,5 %. Au-delà, on considère que l'enfant n'est pas bien équilibré. Avec ce traitement, la moyenne des enfants était une hémoglobine glyquée à 8. Avec le traitement à 52 semaines, ils passent en moyenne à 7,16 % d'hémoglobine glyquée. Considérez-vous cela comme un résultat pertinent cliniquement ?

M. le P^r MORIN. Je pense que la réponse est oui. On sait que les complications dégénératives du diabète sont corrélées à l'hémoglobine glyquée, même s'il peut y avoir des facteurs individuels plus difficiles à analyser. Cela a été montré dans pas mal d'études. À partir de là, il vaut mieux être à 7,12 qu'à 8, mais il vaut mieux être plus bas. Je ne dis pas que ce soit le meilleur traitement potentiel par rapport à d'autres qui existent, mais pour lesquels l'AMM existe. On pense à l'analogue GLP1. En tout cas, dans la possibilité actuelle et la demande d'aujourd'hui, il vaut mieux être à 7,12 qu'à 8. C'est cliniquement pertinent.

M. le D^r TRINH-DUC.- Combien y avait-il d'enfants passés en dessous de 6,5 % ?

M. le P^r MORIN.- Je n'ai pas tous les chiffres sous les yeux. Je pense qu'il est faible, il est très faible. L'objectif est d'être en dessous de 7 ou de 6,5. En matière d'équilibre du diabète, la norme de l'hémoglobine glyquée est à 5,6 %. Il y a actuellement des patients qui sont traités, je fais un petit écart, en boucle fermée avec de l'insuline pour les diabètes de type 1, ils arrivent à une hémoglobine glyquée normale. Ça doit être notre objectif comme traitant. C'est un vœu pieux. C'est sûr que le pourcentage de patients en dessous de 7,5 % est faible. Je n'ai pas le chiffre en tête, mais on peut le retrouver.

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

M. le D^r LACOIN, pour la HAS.- Merci pour votre intervention. Je voudrais revenir sur les chiffres que vous donniez. À 26 semaines, dans le groupe traité, on a une baisse de 0,17 % de l'hémoglobine glyquée. Dans le groupe placebo, on est à une augmentation de 0,68 %. On voit bien que l'efficacité sur l'hémoglobine glyquée est extrêmement faible. Vous avez parlé du poids, mais sans différencier les deux groupes. On sait qu'il y a beaucoup de critères et d'autres éléments qui interfèrent dans l'évolution de l'hémoglobine glyquée. Entre le groupe traité et le groupe placebo à 26 semaines, est-ce qu'on a des différences aussi en termes de poids et de taille ou pas ? Par rapport au départ, en termes de poids et de taille, est-ce qu'il y a une divergence entre ces deux groupes-là aussi ?

M. le P^r MORIN.- L'évolution n'est pas significative. En matière de mesure de la significativité de la différence sur le poids, ce n'est pas le cas entre les deux groupes. Le critère de jugement secondaire n'est pas noté, mais je pense que l'interprétation de cette donnée invite à être limitée parce qu'on n'a pas de données sur la taille du patient et l'âge des patients. Même si l'IMC prend en compte le poids et la taille, je pense qu'il est difficile de juger l'efficacité d'un traitement, quel qu'il soit, sur l'évolution pondérale d'un patient en période de croissance. Je ne sais pas si vous voyez ce que je veux dire. Je pense que ce critère perd de sa pertinence, mais c'est vrai qu'il n'y a pas d'évolution significative. Je peux reprendre les chiffres, je vais les retrouver.

M. le D^r LACOIN, pour la HAS.- On peut imaginer que l'augmentation dans le groupe placebo correspondait aussi à une augmentation plus importante que dans le groupe traité, par exemple.

M. le P^r MORIN.- Je peux reprendre des chiffres si vous me donnez deux secondes, mais la différence n'est pas significative statistiquement.

M. le D^r LACOIN, pour la HAS.- On n'a pas de données non plus sur l'activité physique, par exemple ?

M. le P^r MORIN.- Non plus. C'est sûr que c'est une étude très difficile à évaluer. L'autre paramètre qui bouge, c'est la glycémie à jeun. La glycémie à jeun est plus basse dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Il y a deux facteurs significatifs, l'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun. Ce sont les deux paramètres qui sont loin d'être inintéressants. En ce qui concerne le poids, la différence n'est pas significative.

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

Une chef de projet, pour la HAS.- Je voulais préciser le taux de patients qui avaient une HbA1c inférieure à 6,5 %, c'était 9 % pour le groupe placebo, 15 % pour la linagliptine et 21 % pour l'empagliflozine. Il n'y a pas de différence significative par rapport au placebo.

M. le P^r MORIN.- L'amélioration de l'hémoglobine glyquée est significative. Le BMI, dans le groupe placebo, on passe de 36 à 35, c'est certain que c'est faible, mais on manque d'éléments pour comparer. Il aurait fallu trois fois plus de patients et une analyse en sous-groupe des moins de 15 ans premièrement, les plus de 15 ans qui sont en général proches de leur taille adulte et leur poids d'adulte. Cette étude a duré trois ou quatre ans, certes en période de Covid, mais elle a eu un mal fou à recruter. Les études en pédiatrie sont toujours compliquées, vous le savez mieux que moi. Dans cette population, c'est également le cas. C'est sûr qu'on aurait préféré avoir un nombre de sujets à 450, des études en sous-groupes et répondre efficacement. On ne sait pas quelle est l'activité physique, s'il y avait des processus d'entraînement. Dans les mesures non médicamenteuses, on n'a pas d'éléments qui permettent de conclure. Pour ce qui est du poids, il y a une différence très modeste, -0,75 d'un côté. Ce sont des différences très modestes sur un IMC très élevé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais une question sur le design de l'étude. En regardant le schéma, il y a deux randomisations. Je passe sur la troisième qui est sur le bras placebo après 26 semaines. Je n'ai pas bien compris pourquoi il y a deux randomisations. La deuxième randomisation, qui est à la semaine 14, fait que l'exposition à la dose 25 mg est relativement courte. Je voulais savoir quelle était la philosophie de cette double randomisation. D'autre part, est-ce que l'efficacité thérapeutique de cinq à six semaines est suffisante pour que la gliflozine passant de 10 à 25 exerce un effet tangible ?

M. le P^r MORIN.- Pour la première partie de votre question, l'objectif était de voir chez les patients initialement dans le placebo, liraglutide à 5 mg et empagliflozine à 10 mg, il y avait ceux chez qui on avait constaté un défaut d'efficacité, donc on est passé à 25, ce qui explique. D'autres chez qui c'était efficace, ils sont restés à 10 et d'autres, il y avait le choix de rester à 10 pour un dernier groupe de patients. À partir de là, est-ce que cette deuxième étape de randomisation était suffisante, c'est-à-dire est-ce que 10 mg pendant cette période était suffisante, on peut penser que sur quatre semaines, en termes d'efficacité de tel ou tel traitement, on a une visibilité sur l'hémoglobine glyquée. L'hémoglobine glyquée est la représentation des trois derniers mois en termes d'équilibre glycémique, mais majoritairement, ça porte sur les huit dernières semaines. Le fait qu'on ait, sur un minimum de six semaines, une évolution satisfaisante de l'hémoglobine glyquée ou pas, on peut juger que c'est un critère de durée suffisant, je pense.

M. le D^r KOUZAN.- C'est une re-randomisation sur des résistants, si j'ai bien compris.

M. le P^r MORIN.- Sur une partie, oui, des patients qui étaient considérés comme insuffisamment contrôlés par la dose d'empagliflozine à 10 mg.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'avais une double question, Denis. La première, c'est quelle est

la proportion de patients ? L'AMM nous parle de patients en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. Dans ton expérience, quel est le pourcentage de patients considérés comme intolérants à la metformine ? J'aurais une deuxième question.

M. le P^r MORIN.- Je pense que l'intolérance monte de 40 %, 30 %. C'est assez élevé. Selon mon expérience, on n'a pas 100 000 patients diabétiques de type 2. On sait que la linagliptine n'est pas remboursée, mais elle peut être efficace. Actuellement, on a plusieurs possibilités en termes d'AMM, moins de possibilités en termes de remboursement. Ça vient fausser un peu et quand on a une tolérance moyenne d'un médicament, on va peut-être changer plus vite aujourd'hui qu'on ne le faisait il y a six ans. Il y a six ans, il n'y avait pas d'autre possibilité que la metformine en termes d'AMM. Je ne sais pas si je réponds à ta question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait.

M. le P^r MORIN.- Le pourcentage de mauvaise tolérance de la metformine peut être aussi dose dépendante. On est dans une situation où l'on a envie de monter les doses, mais les patients me disent qu'avec la metformine, ils n'arrivent plus à manger. Il y a aussi une notion de dépendance en fonction de la dose. La dose, si on ne peut pas l'augmenter, ça aura moins d'efficacité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Deuxième question. Dans cette tranche d'âge, le passage de la monothérapie à la bithérapie, quelle qu'elle soit d'ailleurs, se fait bien sur l'HbA1c ? Il n'y a pas d'autres facteurs ? Et deuxième question qui est directement liée, ça prend combien de temps habituellement, ce passage de mon à la bi ? À part les problèmes d'intolérance, évidemment.

M. le P^r MORIN.- On n'a pas la possibilité de remboursement des autres paramètres. On essaie de le faire quand même. On n'a pas la possibilité de remboursement des capteurs qui viennent très largement compléter l'analyse de l'équilibre de l'hémoglobine glyquée. Je parle des diabètes de type 1. On se fie à l'évolution l'hémoglobine glyquée, mais on va se fier beaucoup plus, à la limite aujourd'hui, sur le pourcentage de temps que les patients passent dans la cible. La cible d'une glycémie correcte, pour les patients insulino-dépendants, c'est entre 0,7 à 1,80 gr. Pour les patients qui ont un DT2, on va certainement resserrer la cible. Le problème, c'est que théoriquement, ces méthodes de surveillance ne sont pas remboursées pour les diabètes de type 2, pas suffisamment. Ça pose des questions difficultés, donc on se fie à l'hémoglobine glyquée. C'est la première chose.

Après, à partir de quand va-t-on décider qu'une hémoglobine glyquée n'est pas suffisamment équilibrée ? Est-ce qu'on arrive à 7 %, voire à 6,5 % ? La notion de 6,5 %, pourquoi est-ce qu'on est prudent dans le diabète de type 1, c'est qu'il y a toujours eu cette inquiétude sur le risque d'hypoglycémie. Si on regarde dans le passé les objectifs d'hémoglobine glyquée pour les enfants les plus jeunes, ils étaient plutôt à 8 %. On est descendu à 7,5 %. Maintenant, on est à 7 % et on va aller vers 6,5 % parce qu'on a des techniques de traitement qui éliminent le risque d'hypoglycémie pratiquement à 100 %, et qui permettent d'être de plus en plus exigeants. Je réponds de cette façon à ta question en disant qu'au bout d'un an, si on n'arrive pas à avoir une hémoglobine glyquée correcte, on doit se poser la question d'un changement de thérapeutique, même si la metformine est bien contrôlée. Aujourd'hui, la solution est de

mettre une insuline basale. Derrière l'insuline basale, il y a toujours la crainte que celle-ci, par rapport au contrôle du poids, soit une difficulté surajoutée par rapport au fait que l'insulinothérapie puisse être un facteur qui vient contrebalancer les efforts en termes de contrôle du poids de ces patients.

Au bout de 12 mois, je pense qu'il est légitime – c'est ce qu'on essaie de faire – de modifier la thérapie de ces patients, mais mettre en place de l'insuline, on sait que ce n'est pas très facile, une injection par jour au début, des contrôles de glycémie un peu plus fournis. Dans la vraie vie, on est souvent amené à reculer un petit peu cette période où l'on se dit ça ne va pas, il faut qu'on change. Je ne sais pas si j'ai répondu à ta question.

M. le P^r COCHAT, Président. - Oui, c'est bon.

M. le P^r MORIN. - Tout cela est un tout petit peu empirique. Il faudrait faire, c'est ce que je suggère, mais je ne pense pas qu'il y ait quelqu'un qui ait le pouvoir de le faire – une étude d'une cohorte de patients traités par anti-SGLT2 et voir ce que cela donne. Il y a un besoin thérapeutique, c'est certain. Cela concerne peu de patients. Les anti-SGLT2 ont des vertus que tu connais très bien sur la préservation de la filtration glomérulaire, au-delà de la glycosurie qu'ils entraînent. C'est une molécule dont il faudrait juger de ces effets, pas uniquement quand les patients ont 18 ans et en cas de cinq ans de diabète derrière eux mal équilibré. Mais les études n'ont pas été faites.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Non. Denis, on te remercie pour ta présentation et tes réponses à nos questions.

M. le P^r MORIN. - J'espère que cela vous a éclairés.

M. le P^r COCHAT, Président. - Oui absolument. Merci et bonne après-midi.

M. le P^r MORIN. - Bonne continuation. Bonne journée, au revoir.

M. le P^r COCHAT, Président. - Est-ce que vous avez des compléments de discussion ? On est un peu embêté. On discutait en aparté avec Michel. Au départ, au niveau du bureau, on était plutôt partisans d'un SMR important, pas d'ISP et une ASMR V. En écoutant l'expert et en dépit même de la quantité d'effets qui a été soulevée par Albert, on hésitait avec un niveau IV compte tenu de l'amélioration du service médical rendu et du fait qu'il n'y a rien d'autre avant cette tranche d'âge. En plus, si je me rappelle bien, chez l'adulte, dans cette situation, c'était une ASMR IV ?

Un chef de projet, pour la HAS. - Oui, un niveau IV.

M. le D^r TRINH-DUC. - Oui, c'est un niveau IV parce qu'il y avait des effets sur les événements cardiovasculaires. Ça pèse quand même.

M. le P^r COCHAT, Président. - Tu peux ne pas les avoir.

M. le D^r TRINH-DUC. - Je suis d'accord, mais si on avait valorisé un niveau IV chez l'adulte, c'est parce qu'on a vu et revu qu'il y a des effets cardiovasculaires.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu as vu ce qu'il a dit, c'était aussi une façon de prévenir notamment les complications rénales. Il l'a rappelé.

M. le D^r NIAUDET.- La première évaluation chez l'adulte, le SMR était insuffisant. Ce n'est que quand il y a eu des études montrant l'effet réno-protecteur et l'effet cardiovasculaire qu'il a eu un SMR important.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je trouve qu'on peut justement s'appuyer sur cette évolution d'évaluation chez l'adulte pour l'étendre à une tranche d'âge proche de l'âge adulte.

Jean-Christophe ?

M. le P^r MERCIER.- Je crois qu'il y a un problème de philosophie. On est dans une situation où on n'a pas démontré quelque chose. Est-ce que par hasard, on aligne finalement sur l'adulte en disant qu'on ne pourra pas aller au-delà, ou au contraire il convient d'avoir un faisceau de preuves pour valoriser le médicament ? C'est vraiment une philosophie. Est-ce que c'est dans l'utilité que l'on aligne, ou au contraire c'est sur la qualité d'un dossier ? J'avoue que je suis hésitant entre les deux. Je peux tout à fait suivre votre recommandation.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- La différence avec l'adulte également, c'est que là, il n'y a pas de comparateur pertinent. C'est le seul médicament qui a l'AMM, en plus dans cette situation.

M. le D^r TRINH-DUC.- Pierre, avec une taille d'effets qui a ses limites, je ne sais pas si elle était de cette taille chez l'adulte, l'extrapolation que tu dis de l'adulte à l'enfant est vraie si tu as la même taille d'effets. Sinon, je ne vois pas comment tu peux extrapoler alors que là, on va gagner de 8 à 7.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sur la taille d'effets, je suis d'accord que c'est extrapolable dans ce cas-là, mais je n'ai pas la réponse.

Une chef de projet, pour la HAS.- Sur la taille d'effets, chez l'adulte, la diminution de l'HbA1c était modeste et l'effet sur la perte de poids aussi. Après, il y a eu une étude outcome qui a montré des effets cardiovasculaires qui ont fait pencher la balance vers un bénéfice, ainsi que les données sur le rein. Mais les données pures sur le diabète n'étaient pas extraordinaires chez l'adulte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous rappelle que dans les discussions qui ont été ardues sur le sujet, il y en avait qui disaient que ce n'était pas un très bon antidiabétique, mais que c'était excellent sur le plan de la prévention du rein et cardiaque.

M. le D^r LACON, pour la HAS.- Je suis surpris parce que je trouve que l'effet sur l'hémoglobine glyquée est très modéré. Par rapport à S0 et S24, on a un effet très modéré. En plus, on a des biais où on ne sait pas si c'est dû aux médicaments ou s'il y a des facteurs confondants sur le poids, la taille, l'activité physique. On n'a pas toutes ces données pour valider. On ne sait même pas si c'est l'effet du médicament. Je suis même surpris par le SMR important.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'entends bien ce que vous dites, mais je ne peux pas ne pas me positionner comme pédiatre. Je pense que si on a des progrès à faire, c'est très difficile parce

que confronter l'évaluation rigoureuse qu'on fait habituellement avec ce que je vais vous dire, ça ne colle pas. Mais il y a plein de situations, on a eu plusieurs exemples ces temps-ci, où on sait très bien, compte tenu de l'évolutivité de la maladie, on connaît tous le diabète de type 2. Un diabète de type 2 qui commence à 10 ans, on peut dire que le pronostic n'est franchement pas bon. Chaque fois qu'on peut avoir des traitements qui agissent sur un marqueur intermédiaire, certes avec une quantité d'effets probablement à peu près comparable à ce qu'on avait vu chez l'adulte, en sachant que chez l'adulte, on aura une protection rénale et une protection cardiaque, je ne vois pas quel est l'argument fondé cette fois-ci qui ferait dire que ça ne va pas marcher chez l'adolescent.

C'est peut-être une ouverture d'esprit que culturellement vous n'avez peut-être pas suffisamment, mais je vous avoue que je suis presque choqué de voir qu'on ne tient pas compte de l'histoire naturelle de la maladie, qu'on connaît parfaitement bien. La pédiatrie, c'est justement ça. On a tout le temps des maladies dont on connaît l'évolution à l'âge adulte et dont on ne tient pas suffisamment compte à l'âge pédiatrique. Je suis d'accord que les marqueurs dont on dispose, les exigences qu'on a habituellement ne sont pas au rendez-vous. Le seul qu'on a au rendez-vous, j'en crois ce que vient de dire le chef de projet, c'est un biomarqueur dont la quantité d'effets n'est pas colossale, mais elle est là quand même. Donnez-moi un design d'étude qui nous donne un critère clinique là-dedans. On n'en aura pas. Il n'y en a pas, il y a zéro critère clinique. Il n'y en a pas. Les gliflozines n'ont jamais eu aucun impact sur le poids, même chez adultes. Ce sont les agonistes du GLP1 qui ont une action sur le poids, les gliflozines n'en ont pas. Ce n'est pas ça qu'on aura comme marqueur pertinent.

Dominique, Serge, puis Sylvie.

M^{me} le D^r TREGOURES.- Dans les indications, je vois en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique. Je pense qu'on pourrait insister en proposant un suivi de programme d'éducation thérapeutique.

M. le P^r COCHAT, Président. La HAS y a contribué puisqu'on a sorti récemment des fiches.

M^{me} le D^r TREGOURES. De façon obligatoire parce qu'à cet âge-là, s'il n'y a pas de suivi.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait, ça fait partie des recommandations.

M^{me} le D^r TREGOURES.- On ne peut pas le mettre dans l'indication ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut le rappeler parce que la HAS s'est exprimée là-dessus. Oui, tout à fait. Je suis entièrement d'accord avec toi.

Serge.

M. le D^r KOUZAN.- D'abord, je voudrais dire que je suis 100 % d'accord avec Pierre en ce qui concerne l'extrapolation qu'on peut faire sans preuve clinique de *hard endpoint*. D'autre part, ce débat me rappelle le débat qu'il y avait eu à la Commission de Transparence il y a cinq, six ans. Il y avait eu exactement le même débat pour cette famille. Il y avait eu un SMRI pendant un certain temps simplement parce que l'HbA1c bougeait de manière modérée. Ce n'est qu'après, quand l'effet sur le rein et le cœur est apparu, qu'on a basculé. Je pense que, compte tenu de ce passé, on ne peut pas faire le même contresens pour les enfants et attendre un

effet clinique dans dix ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ça veut dire qu'un même patient diabétique, à 17 ans, aura un médicament qui aura une ASMR V, puis quand il aura 18 ans et un jour, il aura l'ASMR IV. C'est curieux aussi.

M. le D^r TRINH-DUC.- Ça n'empêche que l'effet cardiovasculaire se montrait chez ceux qui étaient diabétiques et ceux qui n'étaient pas diabétiques. Je ne sais pas quelle était la part du diabète avec l'empagliflozine.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai. Pour le rein aussi.

Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- Je veux dire qu'en mettant un SMR important, on reconnaît l'intérêt de ce médicament. L'ASMR IV, c'est qu'un avantage a été prouvé. Pour le moment, il n'est pas prouvé. En mettant une ASMR V, mais un SMR important, on permet à cette population d'avoir accès au médicament.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je trouve qu'il y a des éléments qui montrent que ça apporte un bénéfice.

M. le D^r NIAUDET.- Justement, en mettant un SMR important.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Patrick, il n'y a pas de comparateur. On est dans une situation où les patients sont en deuxième ou troisième ligne, ils n'ont pas toléré la metformine, il n'y a plus de médicament, donc il y a une amélioration du service rendu par rapport à quelque chose qui est inexistant puisqu'il n'y a pas d'autre comparateur. Il me semble que dans l'amélioration du service médical rendu, l'ASMR, on peut dire que ça fait un peu mieux que rien. Le rien, c'est le placebo. Bien sûr, il y a tous les autres aspects après, la prise en charge du diabète, etc.

M. le D^r NIAUDET.- En même temps, quand on avait évalué initialement il y a cinq, six ans chez l'adulte, on avait la même variation à peu près sur l'hémoglobine glyquée et on avait donné un SMR insuffisant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense que vous vous êtes trompé, Patrick. Je n'y étais pas, je ne peux pas le dire, mais finalement, on a perdu quatre ou cinq ans, puisque quatre ou cinq ans plus tard, on a mis une ASMR IV.

M. le D^r NIAUDET.- Oui, mais sur d'autres critères.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe, Sylvie, Charlotte et on arrête.

M. le P^r MERCIER.- je voulais juste s'insister sur ce que tu as dit tout à l'heure sur l'extension de ces maladies qui commencent dès l'enfance, dans lesquels il est difficile de mettre en évidence un effet. Regardez la mucoviscidose, nous avons fait par extension successive vers le plus jeune âge et nous savons que plus on intervient tôt, mieux c'est. La même chose, on va peut-être le voir tout à l'heure au niveau des médicaments contre les hypercholestérolémies

familiales. Là encore, on le sait parfaitement que plus on intervient tôt, mieux c'est pour l'avenir. Maintenant, la démonstration n'est pas forcément au rendez-vous tôt. Je plaiderai volontiers sur le concept d'extension de ce qui a été validé chez l'adulte en quelque sorte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais revenir sur les données parce qu'il me semble qu'on est là pour regarder des données. Quand je regarde les critères secondaires, je vous rappelle que les malades qui étaient non-répondeurs ont été rerandomisés entre « je reste à la même dose » ou « j'augmente la dose ». Dans les critères secondaires, ils mélangent les malades qui répondaient à 10, puis soit ils font une analyse en prenant ceux qui sont passés à 25, donc ils enlèvent ceux qui sont à 10, soit ils gardent ceux qui étaient répondeurs et ils mélangent avec ceux qui sont restés à 10. Ce qui est étonnant, c'est que l'effet on le montre, toujours sur ce critère principal – je n'ai pas d'avis là-dessus, admettons, on ne va pas attendre 10 ans d'avoir un effet sur un critère clinique, là n'est pas la question – mais sur ce critère qu'on va dire moins convaincant, de façon paradoxale, l'effet est significatif pour ceux qui sont restés à 10 et il n'est pas significatif pour ceux qui sont passés à 25. J'ai l'impression que tantôt ça marche, tantôt ça ne marche pas et ça me donne le sentiment que les résultats ne sont pas robustes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ou que la dose n'a pas d'importance dans ce cadre-là.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Si elle n'a pas d'importance, pourquoi tout d'un coup, alors qu'il y a plus de malades, ça devient complètement non significatif ? Ça me met mal à l'aise par rapport à la robustesse des résultats présentés sur le critère principal, sans aller chercher après. Après, c'est autre chose, mais je trouve qu'on frôle un peu les biais cognitifs.

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

M^{me} le D^r MASIA.- Une mini-reflexion que je me faisais en vous écoutant sur l'argument de dire qu'il n'y a pas de comparateur. Il y a un SMR important. De fait, ça embarque une amélioration du service médical rendu. Ce n'est pas parce qu'il n'y a pas de données, pas de comparateur, que de fait, on échappe à l'ASMR V et qu'on doit donner un niveau IV.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je suis d'accord.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sur ces bases-là, on va voter.

Madame la chef de projet.

La chef de projet, pour la HAS.- Je voulais dire que le SMR insuffisant avait été aussi porté par des événements de gangrène de Fournier et d'amputation. Il n'y avait pas que l'efficacité, il y avait aussi cet élément qui avait pesé dans la balance. Il y avait le soupçon d'un effet de classe. C'était aussi un sujet.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous propose de voter sur l'ISP, le SMR et la SMR.

M^{me} le D^r MASIA.- Pour le vote, il faut voter en monothérapie et en association. Vous pouvez voter monothérapie et association. L'association sera avec metformine ou

metformine/insuline. Mais il faut aussi voter la monothérapie. Vous pouvez faire un seul vote en disant monothérapie ou de bithérapie.

M. le P^r COCHAT, Président.- On veut partir du principe qu'on fait un vote global. Comme cela, on ne fait qu'un seul vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. le P^r COCHAT, Président.- On suspend une minute. Il y a un petit problème technique.

M^{me} le D^r MASIA.- Je voulais préciser que l'AMM est en mono et en association. Chez l'adulte aussi, il y a monothérapie et association. Chez l'adulte, monothérapie, c'est insuffisant parce que les données n'étaient pas probantes. Là, on n'a pas de données, non plus en monothérapie, très peu, c'était 5 % de l'effectif en monothérapie. Le laboratoire ne demande pas le remboursement en monothérapie. En monothérapie, normalement, c'est insuffisant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Mais là, c'est bi et tri avec metformine et insuline. C'est bi et tri que je propose de grouper, donc pas la mono, désolé. On est obligé de reprendre le vote. Il faut voter le miroir parce qu'il est dans l'AMM. Il faut voter le miroir pour la monothérapie qui, pour le coup, était insuffisante.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 19 votants. Concernant CSP, il est à 19 voix contre. Concernant le SMR, 17 voix pour important, 2 voix pour modéré. Le niveau d'ASMR, 15 voix pour le niveau V, 4 voix pour le niveau IV. Concernant le miroir, nous avons 19 voix pour insuffisant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc pas CSP, important, niveau V et insuffisant en miroir.

J'ai une requête un peu particulière à vous faire. On valide sur table tous les avis d'aujourd'hui parce que la prochaine CT sera dans trois semaines. La prochaine CT, du fait du 1er mai et du 8 mai, sera dans trois semaines. Si vous êtes d'accord, on va convenir que par défaut, sauf les auditions, on adopte sur table.