



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 3 juin 2020

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. LYUMJEV 100 - 200 Unités/ml — Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Vous vous souvenez. Nous en avons longuement discuté. Il ne s'agit pas de reparler du fond du dossier, mais il y avait un excipient qui posait question. Nous avons estimé, Bernard notamment, que cela posait question. Nous avons posé la question à l'ANSM. [REDACTED] nous dire ce qu'elle a appris.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Avant de vous dire ce que l'ANSM a dit, ainsi que le laboratoire, j'appelle M^{me} Chabbert qui sera en ligne avec moi sur haut-parleur.

(M^{me} Chabbert est jointe au téléphone.)

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Bonjour.

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Merci d'être présente.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Je vais parler du dossier Liumjev. C'est une insuline lispro sous deux dosages, 100 unités par ml et 200 unités par ml. C'est le même principe actif que l'Humalog avec l'ajout de deux excipients, le tréprostinil et le citrate qui permettent d'accélérer l'absorption de l'insuline lispro pour assimiler.

Il diffère pour son indication uniquement chez l'adulte, alors qu'Humalog peut être prescrit chez les enfants et les adultes.

Le laboratoire demandait un SMR important, pas d'ASMR, pas d'ISP revendiqué.

La Commission précédente avait vu les données cliniques, les deux études de non-infériorité chez le patient diabétique de type 1 et le patient diabétique de type 2. Il y avait un profil similaire à Humalog en termes de tolérance, avec davantage de réactions au site d'injection avec Liumjev.

Lors de la Commission précédente, trois points avaient été soulevés. Un point sur la présence de l'excipient tréprostinil, et l'administration de Liumjev en cas de grossesse, bien que le RCP de Liumjev ne contre-indique pas son administration chez la femme enceinte. Par ailleurs, les spécialités qui contiennent le tréprostinil comme comportent des restrictions d'administration en cas de grossesse.

Nous avons eu des réponses du laboratoire et de l'ANSM qui sont concordantes sur le fait que compte tenu que le tréprostinil est une molécule connue et que les études ont conclu à l'absence de passage dans la circulation systémique de cette molécule pour Liumjev dans laquelle il est intégré en tant qu'excipient, il n'a pas été jugé nécessaire de faire des analyses en lien avec le tréprostinil dans la catégorie spécifique de population. Aucune investigation supplémentaire

n'a été réalisée par le laboratoire. Il y avait un point sur la présence de l'excipient et le risque diminué de lipodystrophie.

Nous avons eu une réponse disant qu'aucune étude spécifique sur le lien entre la présence de cette molécule et la fréquence des lipodystrophies n'a été réalisée par le laboratoire. Par ailleurs, le RCP de Liumjev, comme celui d'Humalog, mentionne cet événement indésirable comme étant peu fréquent.

Il y avait un point sur l'existence de deux dosages différents. L'ANSM a dit qu'il n'y avait pas eu de question particulière sur ces deux dosages, mais le laboratoire a signalé que lors de l'évaluation au cours de l'AMM, il y avait eu une question posée sur ces deux dosages. L'EMA craignait un risque de mélange entre les deux stylos qui auraient, selon elle, une apparence similaire. Le laboratoire a apporté l'assurance que le risque était faible, avec un argumentaire signalant qu'il y avait des études qui n'avaient pas mis en exergue un tel risque.

D'autre part, le produit contenu dans les deux stylos a le même profil d'action dans le temps. Les deux stylos permettent un ajustement à la dose d'insuline limitant les risques en cas de confusion entre les deux stylos. Il n'y a aucune conversion de dose nécessaire entre les deux dosages, ce qui limite le risque de confusion.

L'EMA a accepté cette réponse sans formuler d'autres objections sur l'existence de ces deux dosages différents.

J'ai identifié un autre élément sur le conditionnement dans l'EPAR. Sur le conditionnement, la dénomination Junior KwikPen peut être confusante pour Liumjev, qui n'est indiqué que chez l'adulte. Junior KwikPen existe chez Humalog, mais il est indiqué chez l'enfant et l'adulte. L'EMA a accepté la dénomination, et le laboratoire s'est engagé à suivre les utilisations hors AMM chez l'enfant dans le cadre du suivi de pharmacovigilance de Liumjev.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, [REDACTED]. Je cède la parole au professeur Nathalie Chabbert-Buffet.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- (Inaudible)

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a des échos. Attention.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- (Inaudible)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous entendons très très mal. Désolée.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- (Inaudible).

[REDACTED], pour la HAS.- Nous allons demander aux membres de fermer les micros.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et les caméras.

M. LE PRÉSIDENT.- Allez-y.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- (*Inaudible*).

M. LE PRÉSIDENT.- Que se passe-t-il, [REDACTED] ? Elle est au téléphone.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Elle est au téléphone, Madame Chabbert.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne sert à rien.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Les membres ne vous entendent pas. Il y a un problème de transmission du son.

M. le D^r KOUZAN.- Peut-elle couper son haut-parleur ?

[REDACTED], **pour la HAS.-** J'entends très bien, mais apparemment pas vous.

(*Réglage du problème technique.*)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai Madame Chabbert au téléphone.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Cela va mieux ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce n'est pas mal. Allons.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Pour le problème n° 1, la présence de l'excipient qui pourrait avoir un effet vasculaire, même s'il est très faiblement dosé avec un passage vers le fœtus faible. Ce qui me gêne, ce sont les effets sur le placenta au début de la naissance notamment. Quand on connaît mal les effets d'une nouvelle insuline sur la grossesse, nous essayons d'utiliser plutôt des alternatives bien connues. En l'occurrence, l'insuline lispro initiale avec un excipient neutre peut être une alternative.

Nous utilisons pendant une grossesse une insuline mal connue que si elle est mise en place avant la grossesse et qu'elle permet un bon équilibre de la grossesse. Dans ce cas, la balance bénéfice-risque est en faveur du maintien du parfait équilibre du diabète.

Je ne sais pas et dans cette procédure, pour cette demande, on peut émettre une réserve en disant que l'on préfère une alternative bien connue pendant la grossesse. C'est un principe de précaution qui n'est pas inutile. Je n'ai pas de données scientifiques qui soutiennent ce que j'avance, c'est par mesure de précaution.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si je reformule pour être sûre que tout le monde ait bien compris, si on doit initier un traitement en cours de grossesse, il ne faudrait pas le faire avec celui-là, car on n'a pas de recul. Il faudrait une insuline lispro, ou une autre sur laquelle nous avons plus de recul. Mais pour les patientes équilibrées sous cette insuline et qui tombent enceintes, vous ne changeriez pas le traitement et vous le continueriez, puisque la patiente est équilibrée et que le risque de la déséquilibrer est supérieur au risque de cet excipient. C'est cela ?

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous distinguez le flux des patients du stock.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- C'est ce qui est fait habituellement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La Commission entend bien ?

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons bien entendu. Il était précisé par l'ANSM et le laboratoire que ce produit, cet excipient, ne diffusait pas. Vous dites, de toute façon, il faut appliquer le principe de précaution et c'est tout. C'est un excipient à faible dose.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Je ne sais pas sur quoi sont basés les résultats, nous appliquons ce principe de précaution à toute nouvelle insuline.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un principe de précaution général. Quand nous avons un nouveau médicament avec un excipient que l'on ne connaît pas tout chez la femme enceinte, on préfère utiliser ceux que l'on connaît.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- C'est un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, je ne sais pas quel impact cela a, notamment sur la vascularisation du placenta.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Je ne sais pas ce qu'en pense Dominique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dominique n'est pas là, mais peut-être que cela peut se manager en donnant le remboursement à cette molécule et on explique bien que c'est pour la continuité de traitement, mais qu'en initiation, vous préférez une autre insuline.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Oui.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a une floraison de différentes insulines avec des dosages différents, avec des ajouts, tels que celle-là. Quel est l'intérêt ? Cela permet-il aux laboratoires de profiter d'un marché important ? Pour nous différencier, nous rajoutons Fiasp d'un côté, Humalog, NovoRapid ? Quel est le but ?

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Le but de développer ces insulines ultra rapides, c'est qu'il y a la compétition entre les laboratoires, purement. Cela ne concerne pas les rapides, l'objectif était de supprimer les additifs comme la protamine neutre, pour les semi-lentes, c'est le zinc, qui était à l'origine de difficultés allergiques. Dans les rapides, le fait de passer de l'insuline native à l'insuline recombinante rapide, cela a amélioré la cinétique. Maintenant, on est ultra rapide. Elles agissent quasi instantanément pendant deux heures. Auparavant, l'insuline mettait 20 minutes à commencer son action et agissait durant six heures. La gestion des repas était compliquée.

Quand nous avons passé le cas de l'ultra rapide, la lispro qui a été la première commercialisée, puis tous les concurrents, les différents industriels, il faut améliorer la pharmacocinétique, la libération de l'insuline ultra rapide pour que ce soit encore plus rapide. Je ne sais pas si c'est significatif. C'est démontré dans leurs études. Il y a peut-être une supériorité en termes de pharmacodynamique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous avez entendu la réponse ?

M. Le P^r MERCIER.- Tout à fait. Vous m'avez demandé d'évaluer des insulines, chez l'enfant notamment, et je trouve que le paysage se complexifie, alors que dans le diabète, il faudrait avoir des molécules parfaitement connues et vérifiées.

Sur la nouvelle insuline Liumjev, il y avait un doute, et vous avez dit : « Le principe de précaution fait que je ne vais pas l'utiliser dans le doute. » Je suis quand même très perturbé par la multiplication à l'envie du nombre d'insulines probablement pour des problèmes de marché.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Je vois un avantage à étudier en laboratoire. Il y a d'autres formulations ultra rapides. Nous avons été en proie à des ruptures de stock par période. Il est bien d'avoir deux laboratoires concurrents. C'est comme cela. Pour l'insuline, il y en a deux principaux, les autres sont minoritaires. Je l'ai rencontré à Saint-Antoine et nous étions contents d'avoir deux fournisseurs distincts.

Après, je suis d'accord, il y a beaucoup trop de possibilités. Le monde entier s'était calé sur des concentrations à 100 unités par millilitre, et c'était homogène. De nouvelles formulations sont réapparues, il y en a une à 300 unités et pour cette même insuline, il y a deux concentrations différentes. Cela vient ajouter à la complexité.

Comme c'est dans des stylos, je ne sais pas si vous voyez comment cela fonctionne, mais nous réglons la dose avec une molette, nous en avons parlé, il y a moins de difficultés avec le problème de la concentration. Il ne faut pas que les gens s'amuse à prélever de l'insuline dans le stylo pour l'utiliser.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons soulevé le point. C'était la troisième question. Vous y répondez. Cela mérite tout de même une réflexion pour qu'un maximum de précautions soit pris.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Tout à fait.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est la réponse à la troisième question.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Comme la Commission alerte sur le risque de confusion lié au dosage multiple de cette insuline et le risque d'erreurs associé, cela paraît-il suffisant ?

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Oui. La dernière phrase de la réponse du laboratoire dit qu'aucune conversion de dose n'est nécessaire entre 100 et 200 unités, limitant les risques en cas de confusion. C'est bien « limitant » et non « annulant ». Il faut une limite.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous le dirons. Sur la lipodystrophie ?

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Vous avez posé la question en disant « un risque diminué de lipodystrophie ». Je n'avais pas pensé à cette question. Pensez-vous que cette molécule était susceptible de diminuer la lipodystrophie ?

M. LE PRÉSIDENT.- J'avais soulevé ce point lors de la Commission. C'est possible. Avec un vasodilatateur et une augmentation de la diffusion locale, il y a moins de risques d'accumulation locale de l'insuline et moins de risques de lipodystrophie liée au métabolisme local des graisses. Cela paraît farfelu. Nous n'avons pas de réponse.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Oui, ils n'y ont pas pensé. La lipodystrophie, je ne travaille pas en médecine pédiatrique, mais en médecine adulte, nous la contournerons. Il y a un souci pour l'équilibre du diabète.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai cru comprendre que sur un stylo, il est noté « junior insuline », alors qu'il n'y a pas d'indication pédiatrique approuvée pour le moment. Je ne comprends pas pourquoi c'est marqué « junior ». N'est-ce pas dangereux ? Quel est le but de l'industriel ? Quelle est votre opinion dessus ?

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Je ne sais pas si c'est le 100 ml ou 200 ml. C'est la seule explication. Un est moins concentré.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je crois que c'est cela. [REDACTED], c'est le 100 qui est junior.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, tout à fait. Il permet des délivrances de 0,5 unité. Ce sont des petites doses.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pour le petit dosage et cela permet d'administrer des doses inférieures, sachant que le terme « junior » peut faire penser à une indication pédiatrique, alors que pas du tout.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Nous récupérons les choses à l'envers. Pour les enfants qui auraient besoin de doses plus importantes, le fait d'utiliser quelque chose de plus concentré permettait d'injecter des doses moindres. C'est l'inverse quand il y a besoin de fortes doses. Je ne vois pas l'intérêt.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez souligner que vous ne comprenez pas le terme. Il incite à des erreurs d'interprétation. Vous invitez à un changement du nom.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai.

M. le P^r MERCIER.- Il se trouve que d'après Jean-Claude Carel et des diabétologues pédiatriques, ils ont fait un texte sur la prise en charge du diabète de type 1 chez l'enfant. Plus de 50 % des enfants sont maintenant traités par pompe avec des capteurs. Les insulines lentes, supra lentes, avec un ajustement prandial ou préprandial, tombent un peu... Elles sont utiles dans le diabète

de type 2. Nous avons de plus en plus d'adolescents qui ont des diabètes de type 2, mais pas dans celui de type 1.

Pour ces insulines de posologie ou présentation différente, il faut revenir à la simplicité. Chez l'enfant, mais c'est vrai aussi chez l'adulte, vous évoluez vers le pancréas artificiel, n'est-ce pas ?

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Tout à fait. Je ne connais pas encore une fois les enfants, mais chez l'adulte, avec les plus petites doses, quand il n'y a plus d'obligation d'injection, nous ne pouvons pas utiliser les pompes, parce que c'est trop faible. Il y a une niche « de la lune de miel ». Il faut des insulines injectables administrées à petites doses pendant la journée.

En revanche, l'insuline Liumjev ne devrait pas se positionner pour être utilisée dans les pompes, car ils se sont donné la peine de mettre au point un excipient qui permet une libération par le tissu sous-cutané accéléré. En revanche, deux dosages dans les pompes, cela pose un problème de risque de surdosage.

M. le P^r MERCIER.- Il faut ajouter ce point. Plus de 50 % des enfants avec diabète de type 1 sont traités par pompe. La multiplication des concentrations va aboutir à des erreurs.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela n'a pas encore l'AMM chez l'enfant. L'évaluation porte chez l'adulte. La remarque devra être faite lors d'une extension chez l'enfant ou quand nous verrons une insuline chez l'enfant.

M. LE PRÉSIDENT.- La remarque générale de la confusion de dose possible et donc administrée reste valable.

M. le P^r GUILLOT.- Si vous avez besoin d'une insuline lispro, vous avez Humalog. Si vous n'avez pas à disposition Liumjev, cela vous met-il en difficulté ?

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Moi non, pas du tout.

M. le P^r GUILLOT.- Merci.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Quand ça coince, on met une pompe.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED], tu veux ajouter quelque chose ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Elle dit qu'elle ne voit pas de progrès majeur.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Je ne l'ai pas utilisé personnellement au quotidien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vois un peu la réflexion de Bernard. Le point, c'est aussi que si le médicament fait comme les autres, même s'il n'y a pas de grand besoin, la énième statine qui fait comme les autres, il n'y a pas un gros besoin, ce n'est pas pour autant que vous bloquez les médicaments. La seule raison, c'est le seul fait que le besoin soit couvert. C'est un principe de précaution.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez été claire. Merci. Nous allons vous libérer. Nous vous remercions pour ces précisions que vous avez apportées et que nous apporterons dans le libellé de l'avis.

Merci beaucoup.

M^{me} le P^r CHABBERT-BUFFET.- Merci à vous. Bonne journée.

M. LE PRÉSIDENT.- Serge évoque la possibilité de rupture de stock. L'experte a éclairé. C'est un principe de précaution. Ce sont des concentrations faibles, mais il revient donc de préciser, je pense, ce qu'elle a demandé, le principe de précaution chez la femme enceinte.

Sur les dosages, il y a quelque chose à préciser pour éviter les confusions. Matrice va concocter quelque chose.

M. le P^r DUFOUR.- D'après ce que j'ai compris de la part également de l'expert, c'est que pour les patientes en cours de ce traitement avec cette insuline, celles qui sont équilibrées, on ne change rien. On modifie pour les patientes enceintes. Il faut être plus large, parce qu'on connaît rarement le début de la grossesse. Il faut dire qu'il ne faut pas donner chez les femmes en âge de procréer.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord, cela va très loin. Je vous laisse juger.

M. Le D^r BINARD.- Qu'a dit l'ANSM en réponse ? C'est sur avis d'expert, mais l'ANSM était rassurante.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y avait des études chez l'animal. D'autre part, le fait que ce soit une molécule connue, le tréprostinil était plutôt rassurant. L'absence de passage dans la circulation systémique, tous ces éléments avaient fait que, du côté de l'AMM, il n'y avait pas de problème particulier vis-à-vis de la grossesse.

M. LE PRÉSIDENT.- Et il y avait la faible dose 1 mμ/ml, le contrôle est assuré par des méthodes validées, et il n'y avait pas de problème sur le plan de la qualité. Elle était rassurante sur le problème de la dose. L'ANSM était très rassurante. Personne n'a émis de réserve.

Si nous voulons être logiques, Patrick a raison, c'est toute femme en âge de procréer, sans argument, si ce n'est un argument de principe sur la molécule.

M. le P^r DUFOUR.- Nous n'avons aucun argument. C'est difficile d'aller jusque-là.

M. Le D^r BINARD.- Je trouve cela lourd.

M. le P^r CLANET.- Moi aussi.

M. LE PRÉSIDENT.- Moi aussi.

M. le P^r GUILLOT.- Je vais expliquer mon vote, puisque je vais faire ma mauvaise tête. À partir du moment où les laboratoires mettent un excipient, qui est un principe actif, même en dose

minimale, la moindre des choses, c'est d'expliquer pourquoi mettre l'excipient. C'est le même fabricant, Humalog et Liumjev. Ils ajoutent quelque chose et n'apportent pas de démonstration que cela a un intérêt de le rajouter.

Nous avons par contre une petite musique et nous sommes sensibilisés par les temps qui courent sur les problèmes de grossesse et de médicament, sans démontrer l'intérêt. Pour moi, le médicament a un SMR insuffisant. J'expliquerai ma motivation.

C'est peut-être excessif comme position, mais comme elle sera minoritaire, ce n'est pas gênant.

M. LE PRÉSIDENT.- Peu importe. Tu as raison. Un vasodilatateur, c'est pour faciliter la diffusion d'un produit. Les anesthésiques locaux que l'on donne avec vasodilatateur associé, c'est pour faciliter sa diffusion locale. C'est le même principe. C'est le pharmacologue qui parle.

M. le P^r GUILLOT.- J'entends. Mais il faut exprimer l'intérêt par rapport à leur princeps, Humalog. Le rationnel, OK, mais ils ne démontrent pas qu'en favorisant la diffusion, cela permet de mettre de plus petites doses, d'éviter la lipodystrophie ou autre. Ils mettent un produit qui a une toxicité potentielle, même minimale, sans expliciter quoi que ce soit.

La porte ouverte à l'utilisation d'excipients qui ne prouvent pas leur intérêt alors qu'ils peuvent avoir une toxicité, c'est une porte dangereuse.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu parles d'un principe thérapeutique, et je te réponds au plan pharmacologique en théorie pour justifier ce choix, mais je n'ai pas plus de preuves que toi.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai la sensation d'être minoritaire. C'est pourquoi je me permets de l'être.

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'en sais rien, mais je réponds à ton argument.

M. le D^r BLONDON.- J'aurais aimé savoir sur quelles références se fonde l'avis de l'ANSM quant à l'absence de passage systémique de ce principe actif utilisé comme excipient administré par voie sous-cutanée. Y a-t-il des références données dans l'avis ?

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne décortiquons pas les dossiers évalués par l'ANSM. Nous avons suffisamment de travail. L'ANSM donne sa conclusion. Nous la prenons en compte ou pas. Je parle sous le contrôle de Mathilde et de [REDACTED]. Ce sont des arguments de pharmacologie précliniques. Nous prenons les conclusions de l'ANSM.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'ANSM travaille selon les mêmes méthodes que les nôtres. C'est une agence indépendante d'expertise scientifique. Vous pouvez avoir un avis différent, mais nous sommes dans son corps de métier. Ce n'est pas une société savante. C'est une agence qui travaille selon les mêmes standards que ceux de la HAS. Je ne crois pas qu'il y ait d'argument pour douter des conclusions de l'ANSM.

M. le D^r BLONDON.- J'entends, mais je voulais connaître les références éventuelles, et non remettre en cause l'avis de l'ANSM.

M. le D^r KOUZAN.- Dans le dossier, il y a eu des dosages plasmatiques, montrant qu'il n'y a pas de passage. C'est en dessous du seuil de détection.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] dit qu'il y a des études référencées dans le dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, il y a une phrase dans le document préparatoire, page 7, qui signale leur existence.

M. le P^r CLANET.- Il me semble que Bernard confond sa fonction à l'ANSM et à la Commission de la Transparence. Nous faisons un travail qui est plus du bénéfice/risque, de l'appréciation du bénéfice/risque, qui a déjà été fait avec les documents que nous pouvons retrouver dans le dossier. Par conséquent, ce n'est pas tout à fait dans notre position vis-à-vis de cela.

M. le P^r GUILLOT.- Tu as raison, mais je ne prendrais pas de risque par rapport à la grossesse.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu l'as dit.

M. le P^r GUILLOT.- Michel, tu as raison, comme Christian a raison sur la démonstration pharmaco, mais c'est une tendance délétère, à terme.

M. LE PRÉSIDENT.- Diane ?

M^{me} le P^r BRAGUER.- Rien de plus, j'ai noté le commentaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous préciserons ce qui doit l'être sur les trois points. Le SMR demandé par le laboratoire est important et l'ASMR est une ASMR V. Mais en dehors de cette évaluation classique, il faut savoir si, oui ou non, nous voulons apporter certaines nuances dans l'évaluation, mais dans la stratégie thérapeutique, Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est comme vous le souhaitez. Il y a deux options. Soit vous limitez le champ du remboursement, parce que vous avez les arguments vous poussant à faire cela. Soit vous accédez à la demande de remboursement du médicament dans son AMM et vous précisez dans la stratégie ce que M^{me} Chabbert a dit, que cette insuline ne doit pas être instaurée chez une femme enceinte et que la Commission encourage plutôt le recours, s'il faut initier un traitement chez une femme enceinte, aux insulines plus connues avec des excipients sur lesquels on a plus de recul.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons alors sur SMR et ASMR de façon classique.

M. le D^r BINARD.- Personnellement, je ne suis pas pour limiter de façon formelle l'indication. Dans la stratégie, nous devrions reprendre la position de l'ANSM et donner certains avis d'experts.

Il est difficile de donner tout à l'avis d'experts qui seraient plus forts que celui de l'ANSM. Que l'on en fasse état factuellement de ce qu'on nous a rapporté, et les cliniciens trancheront.

M. le P^r CLANET.- Je pensais que les avis d'experts étaient au moins des recommandations et pas l'avis d'un seul expert qui disait que c'était sa façon de faire. S'il y a des recommandations, nous pourrions dire « avis d'expert ». Là, ce n'est même pas « avis d'experts » au pluriel.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- M^{me} Chabbert est membre de la CT et pas juste expert externe. Elle disait que c'était un principe de précaution qui aurait été appliqué par tous. Je ne suis pas sûre qu'il y ait une recommandation qui explique qu'il faut faire preuve d'un principe de précaution qui l'écrit noir sur blanc chez la femme enceinte. Cela semblait dans la pratique de tous d'après son exposé.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 18 voix

SMR insuffisant : 1 voix

ASMR V : 19 voix

La proposition d'Aymeric est peut-être un moyen terme. Soit nous ne disons rien, puisque c'est un avis d'expert, ce sont des précautions théoriques, que je respecte. Je n'ai que des arguments théoriques. Il y a l'avis de l'ANSM qui est fort sur des publications. Cela ne me pose pas de problème, ces situations. Aymeric ?

M. Le D^r BINARD.- J'aurais mis, comme nous le faisons parfois, la position de l'ANSM en disant : « Cependant, certains experts suggèrent de prendre les précautions dans la grossesse comme l'endocrinologue l'a suggéré ». Cela met en balance les deux propositions. Cela permet de mettre les éléments de discussion dans la stratégie.

M. le P^r CLANET.- Ce qui me gêne, c'est que cela veut dire que nous allons un peu à l'encontre de ce que dit l'ANSM. Il faut peut-être voir comment articuler avec l'ANSM.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est notre rôle. Quand nous les avons interrogés, ils étaient surpris.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'ANSM s'est placée dans une échelle de bénéfice/risque. Elle a estimé qu'il y avait plus de bénéfices que de risques, sans démarche comparative. Elle n'a pas pris dans son évaluation du DR le fait qu'il y avait d'autres insulines qui n'avaient pas cet excipient. Ce n'est pas son rôle, mais le vôtre. Nous pouvons dire que l'ANSM a considéré que l'excipient n'a pas d'impact sur le fœtus chez la femme enceinte, mais la Commission rappelle qu'il y a des insulines disposant d'un recul plus important et que le principe de précaution pourrait encourager le prescripteur à utiliser des insulines qu'il maîtrise mieux, notamment en cas d'instauration de traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de mettre au vote la proposition d'Aymeric reprise par Mathilde. Nous allons voter. C'est plus simple. Ce sera limpide.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 16

Contre : 2

Abstention : 1

Je propose d'adopter la semaine prochaine, parce que la phrase doit être très travaillée.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous voulions le faire sur table. Nous pourrions attendre une semaine de plus.

M. LE PRÉSIDENT.- Non, je veux bien donner une précaution, mais il faut que ce soit mesuré.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Donc nous avons un SMR important et une ASMR V dans la stratégie. Dans la place dans la stratégie, nous proposons un résumé la semaine prochaine.

[REDACTED], pour la HAS.- J'avais une question sur les dosages et le libellé Junior KwikPen. Est-ce que j'intègre les remarques ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, tout le monde était d'accord sur la précaution à prendre sur le dosage, il faut le mettre.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Les deux recommandations alertent sur le conditionnement avec les deux dosages qui crée un risque d'erreur et en cas d'administration dans le cas des pompes, et la terminologie JuniorKwikPen ne paraît pas adaptée parce qu'elle est confusionnante et laisse penser que le médicament a une AMM pédiatrique, ce qui n'est pas le cas.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.