



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 27 mai 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. LIUMJEV 100 - 200 unités/ml – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] est chef de projet et Nathalie Chabbert-Buffer est rapporteur.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous n'arrivons pas à la connecter. Les liens ne marchent pas. Elle a fait un lien avec ses remarques. [REDACTED] vous en fera part.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer au dossier, y compris M. Daubert.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une demande d'inscription d'une nouvelle spécialité à base d'insuline lispro, une insuline d'action rapide, sous deux dosages, 100 unités et 200 unités par ml. C'est une inscription sur les deux listes, dans le traitement du diabète des adultes.

L'insuline contient le même principe actif qu'Humalog, mais diffère par l'ajout de deux excipients, le tréprostinil et le citrate, qui permettent d'accélérer l'absorption de l'insuline lispro.

Le tréprostinil est un principe actif indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire, présent dans la spécialité Remodulin et d'autres spécialités sur le marché.

Pour cette insuline, le laboratoire revendique un SMR important, il ne revendique pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport à Humalog, une ASMR V, pas de revendication d'intérêt de santé publique et une population cible estimée à environ 312 000 patients.

Le besoin médical en insuline d'action rapide est actuellement couvert, notamment par Humalog et d'autres spécialités à base d'insuline d'action rapide.

Dans le dossier du laboratoire, il y avait trois études cliniques réalisées chez des diabétiques de type 1 et de type 2. Les études PRONTO, qui étaient des études de non-infériorité par rapport à Humalog, dont le critère principal était la variation de HbA1c au bout de 26 semaines, et une 3^e étude, PRONTO-PUMP, qui avait pour objectif de comparer la compatibilité de Liumjev par rapport à Humalog. Chez le patient de type 1 porteur d'une pompe à insuline, les résultats de cette étude ont été intégrés dans la partie tolérance du document préparatoire que vous avez reçu.

Le laboratoire a également fourni différentes données de pharmacocinétique, notamment une étude montrant l'absence de passage dans la circulation systémique de l'excipient tréprostinil à la dose présente dans Liumjev comme excipient.

S'agissant des études de non infériorité, l'étude PRONTO-T1D chez le diabétique de type 1, qui a randomisé 1 122 diabétiques de type 1, a démontré la non-infériorité de Liumjev par rapport à Humalog, après 26 semaines de traitement. L'autre étude chez le diabétique de type 2 qui a randomisé 673 patients de type 2 a démontré cette non-infériorité de Liumjev par rapport à

Humalog au bout de 26 semaines. En termes de tolérance, les profils étaient similaires entre Liumjev et Humalog, avec toutefois davantage de réactions au site d'injection pour les patients traités par Liumjev, de l'ordre de 3 % d'événements au site d'injection rapportés, notamment des douleurs, qui étaient de sévérité faible ou modérée, alors que ce taux était inférieur à 1 % pour Humalog.

L'étude PRONTO-PUMP qui a randomisé 49 patients n'a pas mis en évidence de différence entre les traitements Liumjev et Humalog en termes d'incident dans la pompe. Pour ce dossier pour lequel le laboratoire ne revendique pas d'ASMR, j'avais demandé à Mme Chabbert de le regarder.

Elle a formulé deux remarques. La première sur l'excipient tréprostinil, qui est différent, et qui a été exploré dans des données de pharmacocinétique. M^{me} Chabbert signale que le composé n'a pas été évalué chez la femme enceinte dans ses autres indications de traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Elle dit que les contre-indications de la molécule à dose thérapeutique sont nombreuses, en raison de l'interaction avec le système vasculaire. Elle pensait qu'il faudrait mettre une contre-indication de principe à l'utilisation de Liumjev pendant la grossesse.

Elle a formulé une deuxième remarque sur une concentration différente de Liumjev. Elle est très défavorable aux concentrations différentes. Il y a un stylo à 100 unités par ml et un autre à 200 unités par ml, de la même insuline. Elle écrit que le monde entier s'est enfin entendu pour homogénéiser les concentrations à 100 unités par ml, mais ce n'est pas le seul exemple. Elle cite le cas de Toujeo, l'insuline glargine, qui a un dosage différent. Mais il y a d'autres insulines sur le marché avec d'autres concentrations.

Concernant la remarque sur la grossesse, le RCP de Liumjev mentionne qu'un nombre élevé de données a été recueilli chez la femme enceinte traitée par insuline lispro, plus de 1 000 grossesses. Aucun effet toxique n'a été mis en évidence chez le fœtus ou le nouveau-né. Le RCP de Liumjev permet l'utilisation pendant la grossesse si l'état clinique le justifie.

Voilà pour les remarques de M^{me} Chabbert qui, malheureusement, n'a pas pu se connecter.

M. LE PRÉSIDENT. D'accord. Tu as donné ses remarques principales. Pour la femme enceinte, je suis surpris, car ce serait la seule insuline que l'on déconseillerait. Elles sont toutes autorisées.

[REDACTED] pour la HAS. M^{me} Chabbert dit qu'il y a beaucoup de comparateurs disponibles et donc que cela ne pose pas de problème.

M. LE PRÉSIDENT. Les concentrations...

M^{me} le D^r DEGOS. C'est important. Ce sont des comas hypo.

M. LE PRÉSIDENT. Oui, je suis plus à même de faire ou dire quelque chose sur les concentrations.

M^{me} le D^r DEGOS. Je ne suis pas à même. Je pense que c'est indispensable.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, quand je dis cela, c'est anglo-saxon. Moi aussi, je le pense.

M. le P^r NIAUDET.- La différence avec Humalog, c'est l'excipient. A priori, c'était avec un but précis d'augmenter l'efficacité. Cela a-t-il été démontré dans les études ? J'ai l'impression que l'on montre la non-infériorité, mais y a-t-il un intérêt par rapport à Humalog ?

[REDACTED], pour la HAS.- Les deux études, chez les diabétiques de type 1 et 2, ont montré une non-infériorité par rapport à Humalog, et il n'y a pas de supériorité en termes d'efficacité.

M. LE PRÉSIDENT.- Ils n'ont pas réussi à prouver que les excipients avaient un intérêt.

M. le P^r NIAUDET.- C'est bien la question. Quel est l'intérêt de changer les excipients ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un produit concurrent. Je le vois comme cela.

M. le D^r LACQIN.- Sur les problèmes de concentration, cela paraît capital. Nous voyons trop de problèmes sur le terrain, de gens qui mélangent, etc. C'est fondamental. Il faut être vigilants. Concernant la grossesse, peu sont contre-indiqués, mais s'il y a le moindre problème, s'il y a un risque, nous voyons arriver les femmes enceintes au bout de quelque temps et on continue leur insuline. On ne peut pas l'anticiper. S'il y a le moindre risque, il faut que les précautions soient prises en amont.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord.

M. le P^r CLANET.- En ce qui concerne la contre-indication des femmes enceintes, je pense que c'est l'ANSM ? Nous pouvons dire quelque chose, mais il faut le dire à l'ANSM.

M. LE PRÉSIDENT.- Et il faudrait le justifier. Il n'y a pas de justification. Aucune autre insuline n'a cette contre-indication.

M. le P^r GUEYFFIER.- Vous n'entendez ?

M. LE PRÉSIDENT.- Mal, mais un peu.

M. le P^r GUEYFFIER.- Les insulines de type 2... *(suite de l'intervention inaudible)*.

M. LE PRÉSIDENT.- Peux-tu téléphoner à Mathilde pour donner cet avis ou poser la question ? Nous n'entendons rien, François.

M. le P^r GUEYFFIER.- D'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons à la question de Serge sur la lipodystrophie. Tu fais allusion au fait que les excipients pourraient les diminuer.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, je me demandais si ce n'était pas pour diminuer l'effet sur la lipodystrophie. L'avons-nous retrouvé ? Je n'ai pas regardé le dossier, j'avoue.

M. LE PRÉSIDENT.- Bonne remarque. Tu as la réponse, [REDACTED] ?

[REDACTED], **pour la HAS.-** Je n'ai pas vu de données à ce sujet dans le dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est dommage.

M. le P^r GUILLOT.- C'est important, ce problème de grossesse. C'est un excipient à effet notoire. S'il y a une activité non évaluée chez la femme enceinte, c'est à cause de l'excipient que cette insuline serait contre-indiquée, non pas de l'insuline elle-même. Je suis d'accord avec Michel. Cela dépend de l'ANSM. Qu'a-t-elle fait ? Il y a normalement un pictogramme sur la boîte pour répondre à M. Lacoïn, pour éviter des accidents. Il faut nous en préoccuper, même si ce n'est pas de notre compétence, il faut s'assurer que l'ANSM est au courant du problème et a pris les décisions qui s'imposent. S'il n'y a pas de décision à prendre, parce que le produit n'est pas néfaste, tout va bien, mais il faut tirer cela au clair.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous le verrons dans l'adoption.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, je vais donner mon avis sans preuve. Ce n'est qu'un excipient, mais tu as raison. Il faut l'indiquer. Mathilde, François a-t-il pu faire état de sa remarque ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, je l'ai contacté, mais il ne m'a pas répondu.

M. LE PRÉSIDENT.- François, tu nous entends ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Oui. Dans le diabète de type 2, l'hémoglobine glyquée n'est plus du tout un critère de jugement raisonnable. *(Suite de l'intervention inaudible.)*

M. LE PRÉSIDENT.- Je crois comprendre que François distingue le diabète de type 1 et de type 2. Il l'a écrit. Pour le diabète de type 2, l'HbA1c n'est plus un critère de jugement pertinent. Je ne vois pas comment utiliser cette remarque dans notre avis sur l'insuline. Il a raison. Avez-vous d'autres remarques ?

M. le P^r MERCIER.- Je vais faire la remarque. On m'a demandé d'évaluer Toujeo. Il y a un problème sur les présentations. Il y a un deuxième problème. Nous nous demandons pourquoi on nous sort de nouvelles insulines, alors que jusqu'à présent, elles étaient fonctionnelles. Nous avons l'impression que c'est un problème de compétition. Ce n'est pas un problème d'amélioration d'un médicament.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pourquoi il aurait été intéressant d'avoir ce renseignement. Serge en fait. C'est une remarque intéressante de savoir si l'excipient diminue l'hypodystrophie.

M. le P^r MERCIER.- Tout à fait. M^{me} Chabbert n'a pas pu se connecter. Nous n'avons pas la réponse.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas dans l'essai, les résultats cliniques. Nous pouvons le mentionner dans l'avis rendu et le suivi du médicament. Nous aimerions avoir des renseignements confortant l'intérêt du produit. Nous pourrions formuler quelque chose de ce genre.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED], peux-tu rappeler si l'excipient est différent de Humalog ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y en a deux.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez souligner dans la stratégie que bien que le RCP ne mentionne pas de contre-indication, et [REDACTED] tu peux relire ce qu'il y a dans le 46, de l'insuline de Liumjev, il n'y a pas de données particulières de cet excipient dans le cadre d'une grossesse.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a deux points. Dans le cadre de la grossesse, il faut surveiller, et il y a l'intérêt que cela peut avoir. Il faut être positif dans l'évaluation des lipodystrophies. La surveillance permettrait d'avoir une réponse complémentaire sur le produit.

M. MARTIN, pour l'ANSM.- Le RCP ne mentionne aucun risque sur la grossesse.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai sous les yeux le RCP du tréprostinil : « Pas de données suffisantes sur l'usage du tréprostinil chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal sont insuffisantes pour déterminer les effets sur la grossesse. Le risque potentiel pour l'espèce humaine est inconnu. Remodulin ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse que si les bénéfices attendus contrebalancent les risques potentiels pour le fœtus. » C'est bizarre de l'ajouter comme excipient si cela ne sert à rien.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as lu quel texte ?

M. le P^r GUILLOT.- Le RCP de Remodulin. Une contraception est recommandée en cas de traitement par Remodulin. Je ne sais pas quelle est la dose. C'est contestable, sans démontrer l'intérêt sur l'efficacité, ni les effets secondaires ou rien. À quoi sert le produit ? Humalog est-il en rupture de stock ? Sont-ils en tension d'approvisionnement ? C'est bizarre.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour le produit utilisé dans l'HTAP, les excipients sont-ils à même concentration ?

M. le P^r GUILLOT.- Non, c'est le principe actif du Remodulin, la tréprostinil. C'est le seul principe actif qu'il y a dans cette action sur l'HTAP qui a été ajouté comme excipient dans l'insuline.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne retire rien au problème de fond. Il faut distinguer un excipient qui a une concentration très faible d'un principe actif utilisé à visée thérapeutique.

M. le P^r GUILLOT.- C'est sûr. Je ne suis pas sûr que ce soit indépendant.

M. le D^r KOUZAN.- Il est dit dans le dossier qu'il n'y a pas de dosage systémique du tréprostinil.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne m'inquiète pas. L'intérêt d'avoir une insuline supplémentaire peut se poser, mais c'est à condition que nous en restions à une concentration de 100 et non pas 200.

Si nous prenons le produit, il faut donner cette surveillance et ce point d'alerte, même si ce n'est qu'un excipient, et parler des concentrations. Voulez-vous voter sur SMR insuffisant ?

M. le D^r BLONDON.- Je n'ai pas compris d'où arrivait dans le débat le point sur les lipodystrophies. Est-ce demandé spécifiquement par le laboratoire justifiant l'utilisation des excipients de façon explicite ou est-ce quelque chose que l'on infère de nos débats ?

M. le D^r KOUZAN.- C'était une question que je posais pour savoir si cela ne diminuait pas les lipodystrophies, compte tenu de la présence du vasodilatateur comme excipient.

M. le D^r BLONDON.- Est-ce dit par le laboratoire comme étant le but de l'utilisation de cet excipient ou pas du tout ?

M. le D^r KOUZAN.- Pas du tout.

M. le D^r BLONDON.- Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vous propose de voter pour SMR suffisant ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vais vous lire le 4.6. que je cherche. Je peux vous lire l'AMM. Il est noté : « Un nombre élevé de données a été recueilli chez la femme enceinte traitée par insuline lispro. Aucun effet malformatif ou toxique n'a été mis en évidence chez le fœtus ou le nouveau-né. Liumjev peut être utilisé pendant la grossesse si l'état clinique le justifie. Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique, les besoins en insuline... » Ils parlent de l'insuline lispro. Liumjev peut être utilisé pendant la grossesse si l'état clinique le justifie.

M. le P^r GUILLOT.- C'est Humalog, c'est utilisé pendant la grossesse. Mais quelle est la concentration de cet excipient ? A-t-il un effet notoire ou non ? C'est plus le problème de l'ANSM que le nôtre. Je ne vois pas l'intérêt de le faire « me too » en ajoutant un produit qui est un principe actif, même à petite dose. Cela n'apporte rien. Ce produit n'a pas d'intérêt.

M. LE PRÉSIDENT.- Mathilde lisait ce qui concerne l'insuline lispro.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Bernard a raison, nous parlons de l'insuline lispro qui a été testée. Mais Liumjev, avec cet excipient, peut être utilisé pendant la grossesse, si l'état clinique le justifie.

M. MARTIN, pour l'ANSM.- Je n'ai pas la liste exacte des questions, mais la question du range, du créprostiril, a été évoquée au moment de l'évaluation de la qualité du produit, avec les taux acceptables.

C'est une question qui a été envisagée pendant l'évaluation. Maintenant, a-t-elle été évaluée sous l'angle de la toxicité ? Je pense que oui. Sinon, ils ne mentionnent pas le produit dans le reader guidance, mais je vais le vérifier et je vous donnerai la réponse. Je pense que le risque lié à

l'utilisation du tréprostinil dans les excipients a été pris en compte. C'est habituel dans l'évaluation. Je vous le dirai quand j'aurai le contenu exact de la liste des questions posées très en amont de l'évaluation.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je suis sur l'EPAR. Cela a été regardé. Ils disent que dans ce qui a été trouvé chez le rat et le lapin, les quantités de cet excipient ne sont pas toxiques pour la grossesse. L'EPAR soulève le point et considère que ce n'est pas très impactant.

Pour moi, il y a deux options. Soit vous voulez creuser plus en amont la preuve de toxicité, qui est plutôt du ressort du RCP et de l'ANSM, pour bloquer l'insuline sur un risque potentiel. Soit vous le mentionnez dans la stratégie thérapeutique, en expliquant qu'il y a cet excipient et que vous avez des warnings sur l'usage en vie réelle. Il y a plusieurs façons de gérer les choses.

M. LE PRÉSIDENT.- Le problème de principe reste posé. Bernard a raison. Les études précliniques et le rapport de l'ANSM et probablement les concentrations sont des éléments plutôt rassurants.

Il faudra demander une surveillance. Le problème, si nous donnons un SMR suffisant, est de savoir si nous ne l'autorisons pas chez la femme enceinte, mais je ne vois pas sur quel argument. Ce serait plus une surveillance énoncée dans la stratégie thérapeutique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez souligner que l'insuline lispro contient un excipient que n'ont pas les autres et qui pose question, notamment pendant la grossesse.

M. le P^r DUFOUR.- Il pourrait être mis dans l'avis qu'il n'y a pas de données robustes chez la femme enceinte. Il y a des précautions à prendre. C'est dans les RCP. Il faut préciser qu'il n'y a pas de données chez la femme enceinte avec cet excipient.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ne pouvons-nous pas demander à Marc un point et le voir la semaine prochaine ? Ce serait plus rigoureux.

M. le P^r CLANET.- Nous avons soulevé un point certainement important, mais dans l'évaluation du médicament par l'EMA et l'ANSM, il a dû y avoir des éléments en amont qui font qu'ils n'ont pas mis de contre-indication. Je ne sais pas si c'est notre travail de bloquer le médicament sur un sujet probablement discuté et qui sera peut-être malvenu pour l'ANSM s'ils ont déjà évalué de manière approfondie ce produit.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous demandons de préciser et nous adoptons la semaine prochaine.

M. MARTIN, pour l'ANSM.- Je vous envoie ce qu'il faut. Cela a été pris en compte. Je vois ce qui a été pris. Effectivement, comme le dit Mathilde, il y a bien eu des études de toxicité et de pharmacocinétique, en lien avec l'impact qu'aurait pu avoir cet excipient. Je peux vous faire un petit résumé pour la semaine prochaine de ce qui a été fait. Cela va résoudre la question.

M. LE PRÉSIDENT.- Je veux bien réserver le vote à la semaine prochaine. Je ne sais pas si c'est un facteur bloquant. Ce sera plus une notion à aborder dans la stratégie thérapeutique. Pour

l'accepter ou pas, je me demande si l'on ne peut pas se prononcer maintenant sur un SMR suffisant ou insuffisant et voir la semaine prochaine comment rédiger la stratégie thérapeutique.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'autre solution est de voter maintenant, sous réserve du document que fournira Marc la semaine prochaine.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce que je veux dire.

M. le P^r NIAUDET.- Ne pouvons-nous pas en profiter d'ici la semaine prochaine pour demander au laboratoire à propos des lipodystrophies ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne sais pas si nous avons le droit, quand c'est en cours d'examen.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si, bien sûr. Nous pouvons leur demander s'il y a eu un focus particulier, mais [REDACTED] a répondu que non, je crois. Nous pouvons demander confirmation. Nous pouvons le faire pour la semaine prochaine.

M. le P^r GUILLOT.- Sans sécurité sur la grossesse, je voterai insuffisant. Mon point de vue serait plus de dire que nous avons vu le dossier, nous attendons le complément d'information de l'ANSM. Nous l'avons la semaine prochaine. Nous votons la semaine prochaine avec les données de l'ANSM et nous adoptons sur table.

M. LE PRÉSIDENT.- Si tu veux.

M. le P^r GUILLOT.- À ce point, je voterai plutôt insuffisant, mais si Marc dit que c'est blindé, pas de problème.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons faire cela. Cela ne nous prendra pas beaucoup de temps. Le produit a été largement évalué et commenté. Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons dit. Ce n'est que la semaine prochaine. Mathilde ? Cela vous convient, Sarah, Claire, [REDACTED] ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Vous décidez.

M. LE PRÉSIDENT.- Alors nous décidons cela.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Nous referons un point la semaine prochaine.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.