



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 10 juin 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. TOUJEO – Extension d’indication

M. LE PRÉSIDENT.- Le chef de projet est [REDACTED]. Le rapporteur est Jean-Christophe Mercier qui voulait nous présenter quelques diapositives de façon très synthétique, mais sans doute très intéressante. Je vous cède la parole.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Je signale qu’il n’y a pas de dépôt pour ce dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Elisabeth. J’avais oublié.

[REDACTED], pour la HAS.- TOUJEO : il s’agit d’une extension d’indication pour cette insuline glargine dosée à 300 UI/ml, extension d’indication dans le traitement du diabète sucré chez l’enfant à partir de six ans et l’adolescent.

Il s’agit d’une formulation à libération prolongée d’insuline glargine, donc trois fois plus concentrée que les médicaments à 100 UI/ml que sont LANTUS et son biosimilaire ABASAGLAR.

La Commission a vu TOUJEO en octobre 2015 dans le cadre de son inscription chez l’adulte. Elle avait octroyé un SMR important et pas d’ASMR par rapport à LANTUS compte tenu des données disponibles qui étaient des études de non-infériorité versus LANTUS.

Le SMR important était confirmé lors de la réinscription en avril 2018.

Dans le cadre de l’extension d’indication, le laboratoire revendique également un SMR important dans l’indication de l’AMM et ne revendique pas d’ASMR par rapport à LANTUS ni d’ISP.

La population cible est estimée à environ 23 000 patients.

Le besoin en analogue en insuline humaine à longue durée d’action est actuellement couvert par LANTUS et ABASAGLAR, qui peuvent être prescrits dès l’âge de deux ans. Il y a LEVEMIR, insuline détémir, et TRESIBA insuline dégludec. Les deux peuvent être prescrites dès l’âge d’un an.

Ces quatre insulines ont toutes un SMR important dans l’ensemble de leur AMM et elles n’ont pas d’ASMR.

Dans le cadre de cette demande d’inscription, le laboratoire a fourni une étude clinique de non-infériorité versus LANTUS, EDITION JUNIOR, réalisée en ouvert, démontrant la non-infériorité sur la variation de l’HbA1c après 26 semaines de traitement. Elle a porté sur des enfants âgés de plus de six ans et des adolescents diabétiques de type 1.

Le laboratoire a également fourni une extrapolation en vue d’établir l’efficacité de TOUJEO chez les enfants et adolescents diabétiques de type 2. C’est une extrapolation basée sur les études chez les adultes diabétiques de type 1 ou 2 et les données de l’étude EDITION JUNIOR. Les résultats de cette extrapolation, de faible niveau de preuve, ne peuvent pas être pris en compte.

Je précise que pour les autres insulines que je vous ai mentionnées tout à l'heure, elles n'ont pas fourni de données spécifiques chez l'enfant ou l'adolescent diabétique de type 2.

Sur le plan de la tolérance, les profils étaient similaires entre TOUJEO et LANTUS. Il y avait toutefois un peu plus de douleur au site d'injection avec TOUJEO.

Je laisse la parole à M. Mercier qui a regardé le dossier. Je vais partager les slides.

M. Le P^r MERCIER.- Ce ne sont pas les mêmes.

[REDACTED], pour la HAS.- Quelque chose s'est passé avec le partage.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez débiter.

M. Le P^r MERCIER.- Oui, sauf que c'est comme dans l'audiovisuel. C'est difficile d'être déconnecté.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous avez les slides, vous pouvez partager. Je vais rechercher en attendant.

M. Le P^r MERCIER.- Voilà ! Merci beaucoup.

Vous vous souvenez que nous avons discuté récemment au niveau des insulines et la Commission était un peu gênée par les différentes concentrations et les différents types d'insuline. C'est pourquoi avant de repartir de TOUJEO, je souhaitais remettre en place les développements d'insuline.

Ceci a été sorti de l'*American journal of medicine* de 2014 avec ce dessin qui montre qu'on a isolé l'insuline par Banting et MacLeod en 1922. On a fait des préparations animales. On a fait l'insuline retard NPH (insuline lente) puis les insulines recombinantes humaines en 1977, puis les rapides actives, et maintenant des analogues des insulines basales. Il y a eu un développement sur un siècle des différentes formes d'insuline pour traiter au mieux les diabétiques de type 1 et aussi de type 2.

Ici, vous avez la formule de l'insuline avec ses deux chaînes et des substitutions d'acides aminés. Dans l'insuline glargine, on a remplacé par une glycine. Cela donne l'insuline glargine. C'est TOUJEO ou d'autres.

Puis, il y a l'insuline détémir avec un acide aminé en B30 remplacé par une lysine en B29. C'est LEVEMIR.

Puis il y a dégludec où l'acide aminé en B30 est enlevé et est remplacé par un acide glutamique, d'où le nom « dégludec » : TRESIBA évalué il y a quelque temps par la Commission.

Puis, il y a les insulines rapides, la lispro où le proline en B28 est remplacé par une lysine.

Vous avez une insuline glulisine et une insuline asparte, toute insuline que nous allons évaluer.

Finalement, les laboratoires ont modifié par les substitutions d'acides aminés pour avoir des insulines qui ont des caractéristiques différentes.

Vous avez ici les recommandations publiées dans l'*Annals of Internal Medicine* de 2017. Pour résumer, il faut avoir un self-monitoring blood glucose (SMBG). Nous pouvons couvrir les besoins par des MDI ou au contraire par une pompe. Ce qui est important, c'est le mot sous-cutané. Les muscles sont très vascularisés et vont donner des absorptions rapides de l'insuline alors que dans le tissu sous-cutané, c'est lent.

Le but ultime, c'est d'avoir une Hb1Ac inférieure à 7 % (et pour les « accrocs », inférieure à 6,5 %) pour prévenir les complications macrovasculaires et microvasculaires que sont la rétinopathie, la neuropathie et les lésions diabétiques vésicales.

La majorité des patients de type 1 doivent être traités par des MDI, c'est-à-dire des injections multiples, ou par la pompe. La majorité des patients doivent utiliser des insulines très rapides afin de réduire les risques d'hypoglycémie. L'insuline qui est la base de la thérapeutique dans les diabètes de type 1 est typiquement en partage entre 0,5 UI/kg d'insuline basale et 0,5 UI/kg de prandial. On joue en permanence entre la balance prandiale/basale, pour que les posologies d'insuline s'adaptent à l'absorption de glucose.

Ce tableau donne les propriétés pharmacocinétiques des différents types d'insulines.

Nous allons avoir un débat sur la position du traitement du diabète de type 2 qui commence à l'adolescence. Voici la dernière position de l'American Diabetes Association de 2018. Vous avez les définitions. Il est difficile de trancher entre diabète de type 2 et diabète de type 1. On dose les anticorps. S'ils sont positifs, nous sommes plutôt dans un diabète de type 1. S'ils sont négatifs, nous sommes plutôt dans un diabète de type 2.

Dernière diapositive, vous avez ici différentes insulines concentrées pouvant aller jusqu'à 500 unités, glargine 300 (TOUJEO), dégludec 200, lispro 200.

Toutes ces insulines sont injectées par des stylos, appelés en anglais « pen », qui ont été fabriqués pour essayer de donner la quantité minimale en termes de volume dans le tissu sous-cutané en adaptant la concentration. Quelque part, il faudra avoir des aiguilles extrêmement fines, relativement peu profondes, de façon à diminuer les inconvénients de lipodystrophie, etc.

Si nous utilisons les stylos dont la concentration est adaptée, nous nous éloignons des restrictions de la Commission qui était embêtée que ce soit départi de la concentration de 100 UI/ml, parce que c'est en stylo.

Maintenant, nous revenons à la demande d'extension de TOUJEO. Comme l'a dit [REDACTED], ceci repose sur un essai de non-infériorité randomisé de type IIIb multicentrique international. Cette étude a été conduite dans 100 centres, dans 24 pays, entre avril 2016 et décembre 2019. Il a fallu du temps pour faire cette étude.

Je n'insiste pas sur les critères d'inclusion et non-inclusion. Il y avait quatre périodes de deux semaines pour sélectionner les patients, de six mois pour comparer les deux traitements TOUJEO versus LANTUS, qui sont tous les deux des insulines glargines lentes. Les ajustements de posologie ont suivi des critères corrects habituels, en augmentant ou diminuant par palier les concentrations d'insuline. Le critère de jugement principal était de juger si le taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion était modifié de la même façon ou non. Critère de tolérance : nombre de patients, je n'insiste pas.

Dans mon rapport, tout à fait à la fin, nous nous apercevons que la posologie d'insuline basale ou d'insuline post-prandiale entre TOUJEO ou LANTUS, c'est pareil. Le critère de jugement principal, c'était la variation d'HbA1c : 8,65 % à l'inclusion, 8,25 % à 26 semaines dans le groupe TOUJEO ; 8,61 % à l'inclusion, 8,21 % dans le groupe LANTUS.

C'est du pareil au même. Ils ont donc conclu à la non-infériorité de TOUJEO par rapport à LANTUS en termes de variation du taux d'HbA1c, critère principal. Cela valide TOUJEO. Même si la concentration est un peu différente de LANTUS, peu importe. L'important, ce sont d'avoir des instruments permettant de contrôler les diabètes.

Là où c'est plus compliqué et plus contestable, comme l'a dit [REDACTED], c'est qu'autant nous avons une étude pour dire que TOUJEO est égal ou similaire à LANTUS dans le diabète de type 1, autant nous n'avons rien de tel dans le diabète de type 2. Dans le diabète de type 2, par extrapolation, nous disons que c'est pareil. Autant je pensais que nous pouvions attribuer à TOUJEO un SMR important, une ASMR V chez l'enfant au-delà de six ans et l'adolescent comme chez l'adulte, autant pour le diabète de type 2, c'est extrêmement aléatoire. J'étais partisan d'un SMR insuffisant vu la faiblesse de démonstration d'équivalence par extrapolation des données de l'adulte.

Puis, j'ai fait parvenir un autre document sur le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent. Depuis que l'American Diabetes Association a défini le diabète de type 2, puisqu'aux États-Unis, l'obésité est considérable, vous avez les mêmes recommandations, et surtout, nous avons une étude remarquable, cohorte TODAY, qui a suivi des enfants avec diabète de type 2. Elle a mis en évidence que 26 % de ces enfants étaient dans le cas de *binge-eating* (« bouffe en permanence »). Les obésités propres à l'Amérique (et dans d'autres pays) faisaient que le traitement du diabète de type 2 repose essentiellement sur la réduction calorique et la reprise de l'activité physique, si cela ne suffit pas, par l'introduction de metformine, et en dernier recours, l'insulinothérapie. Ce n'est en aucun cas un traitement de fond. Le traitement de fond est la réduction pondérale, d'où l'importance d'une prise en charge multicentrique et plus par les gens qui s'occupent d'obésité que de diabète.

Par conséquent, il est difficile de mettre un SMR insuffisant à TOUJEO pour la prise en charge du diabète de type 2. Il y a un certain rôle qui est certainement mineur par rapport au problème de l'obésité et au problème général du diabète de type 2.

Voilà mes conclusions et recommandations. Je suis prêt à répondre aux questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Tu as fait un exposé très détaillé. Merci d'être revenu sur le problème d'extrapolation des données, des indications pour permettre le traitement des enfants atteints de diabète de type 2.

Au début, j'étais aussi réticent, mais je partage complètement ton avis final : nous n'avons pas de raison de nous opposer au traitement des enfants atteints de diabète de type 2, pour la raison évoquée et par rapport à ce qui se passe avec les autres insulines et aux effets observés avec TOUJEO chez l'adulte dans le diabète de type 1 et 2.

Je ne vois pas comment on peut séparer ces deux types de diabète. Je trouve que la revendication du laboratoire est justifiée : un SMR important et une ASMR V comme tu sembles le souligner.

M. Le P^r MERCIER.- Dernier point important, mes amis de Robert Debré m'ont expliqué que pour la majorité de ces diabètes de type 2 chez les adolescents, c'est extrêmement compliqué de faire plusieurs injections. Ils envoient tout balader. L'utilisation d'insuline lente permettant de longues durées d'action permet de limiter. C'est un diabète de type 2, rien à voir avec le diabète de type 1. Cela permet de couvrir les besoins sur à peu près le nyctémère. Il y a une seule injection le matin. C'est un traitement d'appoint en plus de toute la prise en charge par l'équipe pluridisciplinaire.

Maintenant, comment le valoriser : un SMR faible, modéré ?

M. LE PRÉSIDENT.- Toutes les insulines ont un SMR important. Je veux bien, mais enfin... Discussion brève. Après, nous avons des problèmes de sténo.

M. le D^r KOUZAN.- Dans ton rapport, tu disais qu'il n'y a qu'un quart des cas où l'hémoglobine glyquée varie de manière significative. Le traitement par insuline n'arrive pas à avoir d'efficacité.

M. Le P^r MERCIER.- Tu parles du diabète de type 1 ou de type 2 ?

M. le D^r KOUZAN.- Je parle de l'étude princeps de non-infériorité. Le taux d'insuline glyquée entre le début et la fin est peu modifié et dans les critères secondaires, le taux de baisse significative, c'est 25 % des cas.

M. Le P^r MERCIER.- L'idéal serait d'arriver à moins de 7 %. Dans le diabète de type 1 de l'enfant, ce n'est finalement pas l'avenir. C'est le pancréas artificiel avec une boucle entre le monitoring de la glycémie interstitielle et la délivrance la plus continue possible ou la plus adaptative possible. Cela permet de baisser de quelques points (0,3-0,5) l'hémoglobine glyquée.

8,65 %, ce n'est pas merveilleux. L'idéal serait d'arriver vers les 7 %. Le critère d'inclusion, c'est un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 7,5 % à six mois.

Dans la vraie vie, il est extrêmement compliqué d'obtenir une hémoglobine glyquée de l'ordre de 7 %.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons passer au vote. Valérie et François, vous avez 15 secondes chacun.

M. le D^r LACON.- Critère d'évaluation avec un seul dosage d'hémoglobine glyquée sur 24 semaines, c'est habituel ? Nous n'avons pas d'intermédiaire. Je suis surpris.

M. Le P^r MERCIER.- L'objectif était de comparer deux insulines. Ils ont donc comparé l'hémoglobine glyquée de départ et à la fin. On a fait le delta là-dessus. Je pense qu'il y a eu des hémoglobines glyquées dans l'intervalle.

M^{me} le D^r GARNIER.- Que l'on puisse mettre un focus ou un warning sur le conditionnement à 300. Nous sommes chez l'enfant. Il faudrait un warning : « Attention les insulines sont à dosages différents selon les cas. »

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons fait cela il n'y a pas longtemps. Nous allons le faire.

M. Le P^r MERCIER.- Absolument. D'un autre côté, il est vrai que le juge de paix, c'est le contrôle de la glycémie. Éviter les hypoglycémies et réduire le plus possible l'hémoglobine glyquée : voilà les deux objectifs.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons le préciser.

Nous passons au vote. Le laboratoire revendique un SMR important, ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 17 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR insuffisant : 1 voix

ASMR V : 18 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Élisabeth.

Je dois vous quitter pour une réunion importante. Je suis triste de ne pas vous voir la semaine prochaine. Nous avons pris cette habitude. À dans 15 jours.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu vas nous manquer.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Êtes-vous d'accord pour adopter le médicament ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Tout le monde est d'accord ?

(Réponse positive)