



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 8 juillet 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. FIASP 100 unités/ml — Examen — Extension d'indication

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- M. Blondon peut revenir. Il n'y a pas de conflits pour ce médicament.

M. le D^r BLONDON.- Je suis là.

██████████, pour la HAS.- Je vais présenter le dossier.

Fiasp à 100 unités par ml, une solution injectable d'insuline asparte, d'action rapide. Vous voyez le dossier dans le cadre d'une extension d'indication dans le traitement du diabète chez les adolescents et les enfants à partir d'un an. Le laboratoire revendique un SMR important et pas d'ASMR par rapport aux autres présentations d'insuline à base d'asparte déjà inscrites. Il ne revendique pas d'ISP. La population cible dans l'extension d'indication est évaluée à 25 000 patients.

Je rappelle qu'en juillet 2017, la Commission avait vu Fiasp dans le traitement du diabète de l'adulte. Compte tenu des données disponibles, montrant la non-infériorité de Fiasp par rapport à Novorapid, dans une étude de diabète de type 1 et dans une étude dans le diabète de type 2, la Commission avait rendu un SMR important et pas d'ASMR par rapport à Novorapid qui est à base d'insuline asparte.

Dans les comparateurs cliniques non pertinents, il y a Novorapid et d'autres insulines rapides comme l'insuline lispro et l'insuline glulisine.

Dans le dossier, le laboratoire a versé une étude ONSET, réalisée chez des enfants de plus d'un an, et des adolescents. Elle était randomisée et de non-infériorité versus Novorapid. Il y avait trois groupes évalués, un en ouvert pour le groupe Fiasp en administration postprandiale et deux groupes en double aveugle en administration pendant le repas, donc, d'une part, un groupe Fiasp et un groupe Novorapid.

L'étude a randomisé 177 patients dans les trois groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 11 ans et ils avaient un diabète évoluant depuis quatre ans en moyenne. La valeur moyenne de HbA1c à l'inclusion était de 7,56 %.

Le critère de jugement principal était la variation de HbA1c à 26 semaines. L'étude prévoyait une analyse séquentielle hiérarchique. Elle a montré, sur ce critère d'HbA1c à 26 semaines, une non-infériorité de Fiasp administré pendant le repas par rapport à Novorapid.

Elle a montré la non-infériorité de Fiasp en postprandial par rapport à Novorapid et la supériorité de Fiasp en administration prandiale par rapport à Novorapid.

En termes de tolérance, les proportions d'événements indésirables étaient similaires dans les trois groupes. À noter davantage d'épisodes d'hypoglycémie nocturne sévère dans le groupe Fiasp en administration postprandiale avec un peu plus de 48 % par rapport à Novorapid dans

lequel il y avait 40 % de cet événement. Dans le groupe Fiasp en administration prandiale, près de 43 %.

Quelques cas de lipodystrophie ont été relevés.

Je laisse la parole à Jean-Christophe Mercier qui a regardé ce dossier.

M. Le P^r MERCIER.- Merci beaucoup. Je vous ai fait un rapport qui était un peu plus court que ceux que j'avais l'habitude de faire.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est très bien.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a deux parties. La première rappelait que le diabète de type 1 est la pathologie chronique la plus fréquente de l'enfant. Le maintien de l'équilibre glycémique est le principal objectif de la prise en charge du diabète et destiné à éviter les complications métaboliques à court terme, notamment les hypoglycémies et acidocétoses à l'âge incertain de l'adolescent qui ont souvent abouti à des ruptures de traitement et à très long terme, des complications macro et micro-angiopathiques.

Point important, le traitement du diabète a beaucoup évolué ces dernières années. D'abord, par le self-monitoring du blood glucose, par des injections multiples résumées dans des schémas basal bolus dans lesquels il y a le mélange d'une insuline de longue durée d'action, du type détémir, dégludec ou glargine, et des bolus itératifs préprandiaux ou postprandiaux d'insulines rapides, type lispro, asparte, glulisine, adaptées à la restriction glucosidique alimentaire. Il y a un traitement de fond et un traitement ajustable.

Cela laisse la place chez les petits-enfants et les adolescents aux pompes programmables connectées à un cathéter en sous-cutané et couplées à un monitoring. Tout ceci évolue à toute vitesse.

Dans mon rapport, j'explique que les propriétés pharmacocinétiques des différentes insulines sont d'opposer les rapides, *acting insulin*, telles que l'insuline asparte, c'est-à-dire Fiasp, par rapport aux « *slow acting insulin* », les insulines régulières, notamment Novorapid, la comparaison.

Karine a bien expliqué les éléments d'un jugement d'un essai randomisé de non-infériorité chez 777 enfants. La non-infériorité a été démontrée. Il y a des petites variations en fonction des tranches d'âge. Mais c'est un tout, et ceci était à 26 semaines.

Il y a deux éléments à prendre en considération. Il semblerait que Novorapid ait une AMM augmentant à plus de 20 ans. Nous pouvons imaginer que cette nouvelle insuline plus rapide est destinée à remplacer Novorapid. Deuxièmement, il semblerait qu'il y ait plus d'hypoglycémies nocturnes avec Fiasp, notamment lorsqu'elle est utilisée en post prandial, parce que la durée est relativement courte. Les pédiatres diabétologues que j'ai consultés, spécialistes, m'ont dit que

dans les congrès, on expliquait que Fiasp avait cet inconvénient potentiel alors que Fiasp n'a pas été jusqu'à présent commercialisé en France.

Nous n'avions pas d'expérience française, mais les rapports des congrès expliquaient que Fiasp, par rapport à Novorapid, avait un petit inconvénient d'hypoglycémie plus fréquente, ce qui n'est pas un élément tout à fait rassurant.

Maintenant, pouvons-nous dire que l'enfant, c'est différent de l'adulte ? Ce dossier a été évalué chez les adolescents. C'est à peu près pareil. Mais parfois, ils ne sont pas plus raisonnables que les adultes. Ma proposition est d'aligner sur ce qui a été attribué par la Commission de la Transparence, un SMR important, une ASMR V avec le bémol des hypoglycémies, notamment quand c'est utilisé en post prandial.

Je suis ouvert à vos questions.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci beaucoup. Des questions ?

M. le D^r KOUZAN.- Je suis « préoccupé » par ces hypoglycémies, qui sont plus fréquentes. Dans ton rapport, le différentiel est assez élevé, notamment chez l'enfant. Est-ce que cela ne peut pas impacter de manière péjorative sur le développement cérébral ?

M. Le P^r MERCIER.- Certes, mais il faut relativiser, car il a été publié dans le New England deux ou trois papiers, et c'était des hypoglycémies néonatales, mais il n'y a pas de liaison bien démontrée entre des hypoglycémies, et ce sont des hypoglycémies contrôlées, les hypoglycémies non contrôlées, c'est-à-dire les hypoglycémies sévères non documentées sont probablement plus sévères dans leurs conséquences que chez un enfant diabétique qui se pique de façon régulière et qui corrige l'hypoglycémie.

L'avis des diabétologues pédiatres que j'ai pris était que c'était un problème préoccupant, mais Fiasp n'étant pas commercialisé, il n'y avait pas de réponse pratique. Le jour où ils utiliseront Fiasp, ils seront au courant de cet inconvénient potentiel et seront à même d'y parer par différents schémas.

La tendance est la suivante : 50 % des enfants avec un diabète de type 1 sont maintenant sous pompe et ne bénéficient pas du basal bolus.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Karine, ce problème d'hypoglycémie est bien dans le RCP ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

M. le D^r KOUZAN.- C'est un faux progrès.

M. Le P^r MERCIER.- Nous pouvons imaginer, mais ce n'est pas dans le dossier, quand nous voyons que Novorapid a une AMM qui date de 20 ans, j'imagine que cette nouvelle insuline nous est présentée avec un pic d'action à 5 ou 10 minutes contre 30-60 minutes, et 2 ou 3 heures contre

30 à 90 minutes et une durée de 4 ou 6 heures contre 8-10 heures. Cela change la donne. Mais ne vaut-il mieux pas garder une insuline qui a fait ses preuves depuis 20 ans ?

M. le P^r NIAUDET.- J'ai la même inquiétude sur ces épisodes d'hypoglycémie sévère. Tu disais qu'il faut mettre un bémol, Jean-Christophe. Lequel ? D'autre part, c'est un peu gênant de mettre un SMR important pour une insuline qui a plus d'inconvénients qu'une autre en termes d'hypoglycémie.

M. Le P^r MERCIER.- Je suis d'accord, mais la CT a attribué un SMR important et une ASMR V. Ai-je des éléments pour dégrader le SMR par rapport à l'adulte ? Oui, si nous considérons ces hypoglycémies nocturnes, mais ce n'est observé que si Fiasp est utilisé en postprandial et non pas en préprandial. Justement, tu fais ton insuline juste avant le repas, en fonction des quantités de glucides prises pendant le repas.

Il faut mettre dans le texte que ce taux plus élevé d'hypoglycémie nocturne, c'est une préoccupation quand c'est utilisé en postprandial.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Chez l'enfant, c'est plus fait en préprandial.

M. Le P^r MERCIER.- Oui et la majorité de diabétiques sont pris en charge par des spécialistes pédiatres habitués au diabète de l'enfant.

D'un autre côté, nous ne voyons pas l'intérêt de l'insuline aspartate par rapport à Novorapid qui donnait toute satisfaction, sauf d'autres considérations qui ne sont pas dans le rapport.

M. le P^r NIAUDET.- Il y a le même problème chez l'adulte avec des hypoglycémies nocturnes ?

M. Le P^r MERCIER.- Je ne sais pas, François Gueyffier est peut-être au courant ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Non, je ne suis pas très au courant.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'autres questions ?

(Réponse négative)

Vous voilà éclairés. Nous pouvons passer au vote. Jean-Christophe propose un SMR important, une ASMR V.

M. Le P^r MERCIER.- Et de mettre dans l'avis qu'il a été observé un taux plus élevé d'hypoglycémie nocturne et que c'est un sujet de préoccupation qui doit être pris en compte par les pédiatres diabétologues qui suivent les enfants.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Avec cette restriction, nous pouvons passer au vote. Nous allons y aller. Nous pouvons voter SMR et ASMR en même temps.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 14 voix

SMR modéré : 3 voix

ASMR V : 17 voix

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- C'est un SMR important et une ASMR V par rapport à Novorapid.
Souhaitez-vous adopter ce document sur table ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Cela me paraît possible. Pour moi, pas d'objection.

M. le P^r NIAUDET.- Avec les remarques de Jean-Christophe.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Bien sûr.

M. Le P^r MERCIER.- Merci.

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