



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 mars 2021

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. BAQSIMI 3 mg – Inscription

Pierre Cochat, le Président.- Nous passons au dossier suivant, pour lequel nous avons nos experts externes. Donc c'est le BAQSIMI. Nous les faisons rentrer.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Le problème, c'est que le deuxième expert ne s'est pas reconnecté. Claire ou Karine, je ne sais pas qui a son mail pour lui dire peut-être de revenir dans la salle d'attente, parce que nous l'avons fait sortir un peu brusquement.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier et les deux experts, Mme Chevret et M. De Kerdanet, n'ont pas de lien non plus.

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Sylvie. Merci de nous rejoindre pour cette évaluation. Nous attendons un deuxième expert qui est M. De Kernadet.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est l'application, je trouve, qui met du temps à s'ouvrir à chaque fois.

Pierre Cochat, le Président.- Non, mais là, il était rentré avant et il a quitté la réunion. Et là, nous ne le retrouvons pas.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Sinon, je peux peut-être l'inviter, mais il me faudrait son mail et je ne le connais pas du tout.

(Intervention hors procès-verbal)

(Les experts, Sylvie Chevret et Marc de Kerdanet, rejoignent la séance.)

Nous avons nos experts. Les liens ont été annoncés.

Pierre Cochat, le Président.- Monsieur de Kerdanet, bonjour. Merci de nous avoir rejoints. Donc, nous allons procéder ensemble à l'évaluation de BAQSIMI, avec une présentation d'abord par nos chefs de projet, puis deux experts externes, Mme Chevret et vous-même. Ensuite, il y a un rapport écrit d'une contribution d'association de patients et notre rapporteur interne, le Docteur Lacoïn. Nous commençons par le chef de projet.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité BAQSIMI 3 milligrammes en poudre nasale, en récipient unidose. Il s'agit de glucagon, dans les deux listes, dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète.

On précise que le BAQSIMI est administré dans une seule narine à la dose de 3 milligrammes, et ce quel que soit l'âge du patient.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients ayant un diabète traité par insuline.

Il existe des spécialités à base de glucagon déjà sur le marché, qui s'administrent par voie injectable en IV ou en IM ou en sous-cutané. Il s'agit du GLUCAGEN KIT et du GLUCAGEN qui sont donc disponibles et remboursables. Leur service médical rendu est important depuis un avis de 2015.

Le laboratoire revendique un SMR important dans le traitement des hypoglycémies sévères chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète traité par insuline. Il revendique également une amélioration du service médical rendu mineur dans la prise en charge des hypoglycémies sévères et un impact sur la santé publique.

La demande d'inscription de BAQSIMI repose sur trois études cliniques de phase III réalisées chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 selon l'étude. Dans ces trois études, l'hypoglycémie était induite par insuline environ 3 heures avant l'administration du glucagon.

La première étude, l'étude IGBC est une étude de non-infériorité contrôlée, randomisée, en ouvert réalisée chez 88 patients adultes atteints d'un diabète de type 1 majoritairement, ou d'un diabète de type 2, et dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la sécurité de 3 milligrammes de glucagon administré par voie nasale par rapport à 1 milligramme de glucagon administré par voie intramusculaire. Dans cette étude, tous les patients ont été traités par insuline.

Ensuite, il y avait une étude IGBB multicentrique contrôlée, randomisée, réalisée chez 48 enfants et adolescents avec un diabète de type 1, dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du glucagon administré par voie nasale par rapport à du glucagon administré par voie intramusculaire. De 4 à 12 ans, la dose de glucagon nasale était de 2 ou 3 milligrammes et la dose de glucagon intramusculaire était déterminée en fonction du poids du patient. A partir de 12 ans, les patients recevaient 3 milligrammes de glucagon nasal et 1 milligramme de glucagon intramusculaire.

Enfin, il avait été présenté une étude IGBI de non-infériorité contrôlée, randomisée, ouverte, réalisée chez 69 patients diabétiques de type 1, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la sécurité de 3 milligrammes de glucagon par voie nasale par rapport à 1 milligramme de glucagon par voie intramusculaire dans la prise en charge de l'hypoglycémie induite par insuline chez les patients avec un diabète de type 1.

Le laboratoire a, de plus, déposé les résultats de l'étude IGBE monocentrique, ouverte, réalisée chez 36 volontaires sains et dont l'objectif principal était de démontrer l'impact du rhume et de l'utilisation de décongestionnant nasal sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de 3 milligrammes de glucagon nasal.

Il a également déposé le résultat de deux études observationnelles dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité du glucagon nasal dans la prise en charge d'évènements hypoglycémiques en conditions réelles d'utilisation. C'était une étude de B001 chez 26 enfants ayant un diabète de type 1 et une étude B002 chez 74 patients adultes ayant un diabète de type 1.

Concernant la tolérance, nous pouvons dire que le profil de tolérance de BAQSIMI semble acceptable avec un profil similaire à celui du glucagon intramusculaire, avec cependant majoritairement plus de troubles digestifs pour la voie nasale.

Sylvie Chevret, **membre de la CT**- On m'a interrogé surtout sur les problèmes de validité de l'intervalle de confiance pour montrer la non-infériorité dans l'étude IGBC et également dans l'étude IGBI. J'avais d'autres remarques à faire sur ces études qui m'ont vraiment étonnée, parce que le critère de jugement – il faudra demander aux cliniciens –, c'est une proportion de patients qui ont une augmentation de la glycémie d'une certaine quantité ou une augmentation relative par rapport à un nadir qui est une valeur minimale observée dans les 10 minutes suivant l'administration. En fait, c'est un critère composite, mais je n'ai pas trouvé le détail de l'effet sur chaque modalité de ce critère, ce qui est habituellement intéressant à regarder.

C'est un essai qui est en plus stratifié par centre et qui utilise une randomisation qui était équilibrée par blocs de taille 2 qui, à mon avis, comme l'essai étant ouvert, pose un problème d'allocation secrète qui n'est pas respectée, puisque cela veut dire qu'un malade sur deux change de bras. En fait, vous devez complètement anticiper les malades qui vont avoir le glucagon par voie nasale ou par voie intramusculaire, avant même d'inclure votre patient.

Enfin, il y a des mesures centralisées de la glycémie qui sont privilégiées, mais il y a des exceptions, ce qui fait qu'on ne sait jamais très bien et ce n'est pas clair de savoir quelles mesures sont utilisées, d'autant plus qu'il y a une méthode d'imputation multiple qui est décrite, mais plutôt mal.

Sur l'objectif de non-infériorité de l'étude, ce que je voulais dire surtout, c'est qu'ils ont calculé un effectif de 75 malades ou de 66 selon l'étude, avec une puissance différente de 80 % dans IGBC ou de 90 % dans IGBI à partir d'un taux de succès qui est très élevé, qui est de 95 % ou 98 % même dans IGBI. Leur marge de non-infériorité est de 10 %. Je pense qu'il faut aussi évaluer avec les cliniciens. Est-ce non inférieur de passer de 98 % à 88 % d'efficacité ? Je ne sais pas.

Enfin, l'analyse a été basée sur ce qu'ils appellent une population d'efficacité qui m'a l'air de ressembler à un dérivé de population par protocole, puisqu'on exclut des malades qui ont pris des traitements hyperglycémisants après glucagon. Et puis on exclut aussi des malades dont le nadir semble, manifestement, trop élevé. Et ça, je n'ai pas très bien compris pourquoi, mais je me suis demandé si cela ne pouvait pas avoir aussi généré un biais de sélection.

Alors sur l'intervalle de confiance lui-même, pour la non-infériorité, le problème principal que j'ai relevé, ce n'est pas la valeur de la probabilité de recouvrement qui me semble adaptée à un essai de non-infériorité, c'est plutôt le fait qu'ils utilisent des méthodes qui reposent sur la normalité, si vous voulez, de cette proportion observée, alors qu'elles ne sont pas du tout gaussiennes dans la mesure où les conditions de validité d'approximation normale ne sont pas respectées sur ces échantillons.

Il revient à dire que l'on croit faussement contrôler une probabilité de recouvrement de 97,5 %, alors que ce n'est pas vrai. Le calcul est faux. C'est la première chose que je voulais dire.

Pour finir, ce qui m'a aussi frappé, même si je n'étais pas interrogée là-dessus, c'est l'analyse de cet essai qui est tout de même en *cross-over*, avec une période de *wash-out* qui me semble assez courte, mais même chose, cela varie de 1 à 7 jours dans IGBI et de 7 jours dans IGBC. Pourtant, c'est analysé comme s'il n'y avait ni effet période ni interaction traitement-période. Ils font une hypothèse, mais ils n'en parlent jamais. Ce sont deux hypothèses relativement fortes de ce type d'essais. C'est que l'état des patients avant l'administration de chaque traitement doit être identique. C'est ce que l'on appelle l'effet période et notamment l'effet de chaque traitement ne doit pas être modifié par l'effet de l'autre. C'est-à-dire que le fait d'avoir injecté du glucagon par voie intramusculaire ne doit pas entraîner d'effet rémanent, ce qu'on appelle les effets *carry-over*, sur les deux périodes. Ce n'est absolument pas évoqué. Peut-être que la longueur de la période de *wash-out*, même d'une journée, suffit à penser que l'effet de ces médicaments n'existe plus. Je pense que je n'ai rien à ajouter.

Pierre Cochat, le Président.- OK, merci.

Marc de Kerdanet, expert.- Ecoutez, je suis très intéressé par ces analyses que vous venez de donner sur le plan statistique et sur le plan de ce travail. Je vous précise tout de même que l'impact de l'injection de glucagon, c'est quelques minutes. C'est vraiment extrêmement rapide. Le *wash-out* d'une journée suffirait largement à me satisfaire sur la fiabilité des résultats obtenus. Il n'y a aucune raison d'envisager que le traitement intramusculaire ou intranasal de la veille puisse interférer sur la situation du lendemain.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Tant mieux.

Marc de Kerdanet, expert.- Pour ce qui me concerne, au-delà de ces chiffres, j'entends les critiques sur le plan formel. Il y a une réalité clinique qui est double, qui est d'abord ce qui a été bien cité par certaines des études qui ont été fournies et certains articles. Globalement, j'ai retenu que 30 % seulement des personnes en situation d'hypoglycémie sévère dans la situation actuelle de l'utilisation du glucagon intramusculaire recevaient de façon appropriée la dose appropriée. Nous avons effectivement un médicament qui permet de faire remonter le taux de sucre lorsqu'il y a une hypoglycémie sévère. Mais malheureusement, la forme, les biais d'utilisation dans un contexte émotionnel fort pour les parents, pour l'entourage, les difficultés techniques à mettre en œuvre ce traitement font qu'il y a 30 % seulement qui sont réellement réalisés correctement.

A côté de cela, la possibilité de l'utilisation de ce traitement par voie intranasale est quelque chose qui est tout à fait démonstratif, convaincant sur le fait que ce sera fait de façon bien plus efficace, s'il y a quand même une petite formation de l'entourage à cela, parce qu'il faut tout de même réussir son coup d'appuyer et comme il le faut, au bon endroit et de mettre bien cela dans la marine. Cela reste un geste à faire.

En tout cas, il m'a été possible il y a maintenant des années, en 1992, d'utiliser ces traitements glucagon intranasal dans le cadre des séjours organisés par notre association *Aide aux jeunes diabétiques*. J'avais été complètement fasciné par la facilité avec laquelle on utilisait cela et le résultat tout à fait remarquable que cela donnait au point de vue pratique et vraiment d'expérience. L'arrivée de ce traitement, elle permet premièrement de se rassurer sur le fait que c'est tout de même aussi efficace que le traitement par glucagon, et là, sans parler des problèmes techniques, etc.; deuxièmement, que disposer d'un moyen qui n'est pas

émotionnellement difficile à maîtriser, c'est s'assurer que les gens vont mieux vivre. C'est un bien-être, une meilleure tranquillité sur le fait qu'il sera fait, mais aussi un bien-être de la part des patients et de l'entourage, parce que c'est tout de même un petit peu plus tranquille, si j'ose dire. De ce fait, l'effet qui me paraît être le plus important à retenir au-delà du soin d'une hypoglycémie sévère qui est tout de même un phénomène assez rare dans la vie de quelqu'un, mais qui peut toujours survenir, c'est de ne pas le craindre et de se retrouver rassuré sur la disponibilité d'une solution efficace et rapide à mettre en œuvre pour les familles et pour l'entourage, pour les adultes. Cela veut dire en clair qu'on va avoir une modification, grâce à un traitement comme celui-là, de la façon en général de gérer le diabète en se rapprochant plus de ce risque, puisqu'il sera moins à craindre, si j'ose dire. C'est la première chose.

La deuxième, c'est clairement les gens qui sont confrontés à cette situation de perte de conscience, voire de convulsions de la personne qui a un diabète, ils ont tendance à appeler les services d'urgence. Avec ce traitement-là, il y a une bonne partie de ces appels qui sera sans suite, parce qu'il y aura déjà eu le traitement qui a été fait avant de penser à appeler et le constat du retour à la normale. Cela ne veut pas dire que tous les appels aux services d'urgence vont disparaître, mais tout de même, il y aura une modification très nette sur le plan de la société. C'est une économie à attendre très importante du recours aux pompiers ou au SAMU, du recours aux services d'urgence et de l'hospitalisation, parce qu'une fois que les gens qui ont cette situation arrivent aux urgences, c'est difficile de considérer que l'on peut laisser sortir depuis des urgences quelqu'un qui s'est rétabli et souvent il y a une hospitalisation derrière qui se prolonge et, de ce fait, des dépenses de santé qui sont augmentées par la crainte, simplement un principe de précaution qui me paraît être inadapté, mais que l'on peut comprendre.

Pour moi, la réalité statistique, la qualité statistique effectivement, je l'ai laissée de côté. Ce n'est pas mon domaine spécifique, mais elle ne m'inquiétait pas dans la mesure où on repère un effet qui est très proche de l'effet de l'autre traitement intramusculaire et qui emporte bien la conviction sur le fait qu'en pratique, dans la vie quotidienne des gens, cela va modifier les choses.

Sylvie Chevret, membre de la CT- Et le fait d'avoir exclu ceux qui avaient un nadir supérieur.

Marc de Kerdaniel, expert.- Oui, excusez-moi. Ça, c'est simplement parce que pour pouvoir faire cette étude, évidemment, éthiquement, nous ne pouvions pas faire descendre le taux de sucre trop bas et risquer d'avoir une hypoglycémie sévère, mais il n'est pas question de créer une hypoglycémie sévère, encore que cela s'est fait dans des électrochocs chimiques que l'on appelait les cures de Sakel dans le temps où l'on créait des convulsions par hypoglycémie. Heureusement, cela n'existe plus, mais peut-être que cela aurait été l'occasion d'utiliser ces moyens-là, mais en tout cas, éthiquement, on ne peut pas. Donc il faut trouver un modèle qui permette d'affirmer que cela remonte. Cependant, pour que cela remonte, il faut que cela descende suffisamment, parce que le fait que le nadir ne soit pas suffisamment bas empêche la réaction appropriée du largage par le foie de ce sucre, puisque c'est le mécanisme du simple fait de la présence de l'insuline qui va entraver cela.

Sylvie Chevret, membre de la CT- J'ai bien compris pourquoi éthiquement.

Marc de Kerdanet, expert.- Il faut que cela descende suffisamment bas pour montrer que cela remonte.

Sylvie Chevret, membre de la CT- Oui, j'ai bien compris. Mais n'est-ce pas potentiellement un effet délétère ? A quoi est-ce lié le fait que sur une des deux périodes, cela descende trop ? C'est lié tout de même au glucagon que l'on a administré.

Marc de Kerdanet, expert.- Non, le glucagon, il fait remonter.

Sylvie Chevret, membre de la CT- Pourquoi ? Cela vient d'où ? A quoi est-ce lié le fait que d'un coup, le patient ait son hypoglycémie qui descende juste après l'administration ? Puisque c'est ce qu'ils disent. Sur l'une des deux périodes, dans les dix minutes qui suivent, on a donc un nadir qui est trop grand.

Marc de Kerdanet, expert.- Oui, mais c'est simplement que c'est compliqué. Moi, je ne me vois pas trouver la dose qui permet de faire baisser juste comme on veut le taux de sucre. Et c'est aussi tout le problème de l'inertie de ces deux hormones. Une fois injectée, l'insuline agit un quart d'heure plus tard, en gros. De ce fait là, je pense qu'il y a une inertie dans l'effet hypoglycémiant du traitement préalable à l'administration du glucagon. Cela ne me dérangeait pas plus que ça.

Sylvie Chevret, membre de la CT- Ce n'est pas en lien avec l'administration du glucagon.

Marc de Kerdanet, expert.- Non, c'est en lien avec la persistance de l'effet hypoglycémiant du traitement préalable.

Sylvie Chevret, membre de la CT- Qu'on a induit.

Marc de Kerdanet, expert.- Voilà.

Pierre Cochat, le Président.- Avant de passer aux questions et il y en a déjà plusieurs, nous allons écouter François et la contribution des associations.

François Lacoïn, membre de la CT.- Nous avons fait une petite note rapide sur la demande d'inscription pour ce produit. Dans le traitement des hypoglycémies sévères chez les enfants de plus de 4 ans et qui ont un diabète traité par insuline.

Le constat d'abord, c'est qu'actuellement, tous les patients qui sont traités par insuline peuvent faire des dextros à domicile. Pourtant, on s'aperçoit que la perception des symptômes d'hypoglycémie, en fait, c'est très variable selon les individus si bien qu'il y a un certain nombre de patients qui vont se retrouver dans le coma ou avec un pré-coma, on va dire, avec des troubles neurologiques du comportement, sans avoir ressenti de symptomatologie importante, et donc qui n'ont pas fait de dextro. On parle d'hypoglycémies sévères quand il y a nécessité d'une tierce personne pour assurer les mesures correctrices, qu'elles soient l'administration de glucagon ou que ce soit l'alimentation et la prise de sucre si les patients sont encore en état d'en prendre.

Le premier objectif est bien sûr d'éduquer les patients pour qu'ils perçoivent et identifient leurs symptômes d'hypoglycémie et qu'ils prennent les mesures nécessaires : absorption de

sucres rapides dans un premier temps, puis de sucres lents pour tous les patients qui sont en état d'avaler quelque chose. Lorsque les patients ne sont plus en état, à ce moment-là, c'est l'utilisation du glucagon qui est indispensable. On constate que le glucagon est sous-utilisé et que, de ce fait, il y a de nombreux patients ou d'entourage de patients, de parents concernant les enfants, qui vont appeler le SAMU, le centre 15, ou se rendre aux Urgences, parce que soit il n'y a pas eu d'utilisation évidemment du glucagon, soit par une insuffisance, on peut le dire, d'éducation thérapeutique possiblement, soit par la difficulté d'identifier les symptômes, soit par peur de faire une injection du glucagon.

Je ne reviens pas sur les études qui ont été présentées, enfin très rapidement. Effectivement, dans ces études, à ma première lecture, on a l'impression qu'on a démontré la non-infériorité du produit nasal *versus* la voie injectable. Cela paraît confirmé. Mais quand je lis le rapport de Mme Chevret, je ne suis pas expert méthodologiste, mais j'ai tout de même un doute sur l'interprétation des résultats que l'on a, ce qui me pose un problème quand même.

Deux remarques complémentaires par rapport aux études, c'est que premièrement, les effectifs sont quand même relativement faibles, en particulier en pédiatrie. Et la deuxième, c'est qu'on se retrouve avec des glycémies de départ qui sont certes basses, mais on n'est pas dans des hypoglycémies sévères, ce que je comprends sur le plan éthique, mais en même temps, cela me pose quand même problème, puisque l'indication du produit, c'est dans les hypoglycémies sévères. Donc on est en train de juger un produit dans lequel on n'a pas de données dans les hypoglycémies sévères. Je suis un peu mal à l'aise par rapport à cela.

L'intérêt du produit utilisable par voie nasale, en fait, si c'est validé sur le plan méthodologique, c'est qu'il est incontestable en plus, dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des hypoglycémies. Cela me paraît absolument évident. On peut imaginer que l'entourage des patients utilisera beaucoup plus facilement et plus rapidement surtout le produit non injectable sous réserve – je suis tout à fait d'accord avec ce qu'a dit M. de Kernadet – qu'il existe un mode d'emploi simple et une version de démonstration utilisable dans le cadre de l'éducation thérapeutique des patients. C'est absolument indispensable. A long terme, on peut imaginer un bénéfice possible sur les consultations aux urgences, sur les risques de complications, évidemment, des séquelles d'hypoglycémie sévère, sur le vécu de la maladie. Et c'est vrai que les patients, ils nous le disent souvent, cette peur de l'hypoglycémie fait qu'ils se gardent une marge de sécurité dans l'équilibre de leur diabète. Donc, on a souvent des patients qui sont un peu haut : « Oui, mais docteur, vous comprenez, je n'ai pas envie de faire d'hypoglycémie ». Si l'on a un produit qui est plus facile à utiliser et qui rend les gens plus sereins, c'est intéressant.

Après, en termes de conclusion, j'ai un peu de mal, parce que la revendication d'un SMR important, *a priori*, je dirais plutôt oui avec ASMR V et ISP, pourquoi pas, avec tout de même cette réserve sur les problèmes méthodologiques qui font que, sur le plan méthodologique, mais c'est à nos experts de la méthodologie de confirmer, on bascule peut-être dans quelque chose : est-ce qu'on est dans un SMR insuffisant du fait des problèmes méthodologiques ? Je pose à mon tour la question à nos experts internes méthodologistes.

Sylvie Chevret, membre de la CT- Moi, je dis juste que comme la limite inférieure de la marge de non-infériorité a été fixée à 10 %, eux, ils trouvent de l'ordre de 4 à 5 %. Les 4 ou 5 % qu'ils trouvent et qu'ils confrontent à 10 %, est-ce qu'en ayant les données, en calculant un

intervalle exact, on va dépasser 10 % ? C'est possible que non. Je ne dis pas qu'ils ont fait cela pour tricher, mais ce que je veux dire simplement, c'est qu'on ne sait pas. Vu les chiffres, manifestement, il est possible que l'on reste en dessous de 10 %. Je ne sais pas quoi vous dire de plus. C'est juste que le calcul est faux. Le calcul ne contrôle pas ce qu'il croit contrôler.

François Lacoïn, membre de la CT.- D'où la difficulté à prendre position.

Pierre Cochat, le Président.- Avant de passer à la suite des questions, nous allons écouter la contribution des associations.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Il y a deux contributions. Je vais commencer par celle de la Fédération française des diabétiques qui est une association agréée, qui ne distingue pas dans sa contribution le diabète de type 1 et de type 2. Les méthodologies, c'est l'analyse des réseaux sociaux sur Internet par une structure de la Fédération française des diabétiques qui s'appelle le Diabète Lab, qui est notamment piloté par des sociologues et donc qui s'appuie sur des entretiens auprès de patients, d'une dizaine d'entretiens, de proches et un référent médecin diabétologue. C'est une étude qui a été menée avec le soutien financier d'un laboratoire.

Il y a un rappel de la fréquence notamment et de l'importance des hypoglycémies sévères, puisqu'il y en a une à deux fois par an sur un fond d'hypoglycémie symptomatique évidemment beaucoup plus fréquente, deux fois par semaine.

Les conséquences ont été rappelées, donc je vais assez vite là-dessus. Il y a une dimension psychologique important évidemment, y compris pour les patients et pour leur famille. Il y a un rappel des thérapeutiques adaptées, le resucrage évidemment, le glucagon qui a été identifié depuis longtemps comme le traitement de référence, qui est le traitement quasiment exclusif aujourd'hui, mais cela a été dit, qui est peu utilisé, notamment parce qu'il y a la voie d'administration.

Ce qui est important dans cette contribution, c'est de rappeler que les difficultés de stockage au frais limitent aussi le recours à cette thérapeutique, notamment en cas de déplacement, de voyages, etc.

Il est attendu une simplification du mode d'administration et une amélioration des conditions de stockage. Il n'y a pas de rapport directement sur l'utilisation du glucagon sous forme nasale, mais il y a une grosse attente. Le médicament qui est proposé pour l'association répond tout à fait à un besoin et devrait permettre d'améliorer la prise en charge des hypoglycémies sévères, à la fois sur les dimensions physiques, psychologiques et sociales.

Sur la deuxième contribution que M. de Kernadet connaît bien, puisque c'est lui le président, c'est l'Aide aux jeunes diabétiques qui est une association non agréée, mais qui a fait sa contribution, là aussi, sur l'analyse d'un questionnaire diffusé par Internet sur la base de 3 330 adhérents. Il y a eu 1 037 répondants. Cela a été déjà dit, donc j'irai assez vite. Alors là, on n'est que dans le diabète de type 1 évidemment. Le nombre d'hypoglycémies sévères est de l'ordre de 5 à 10 pour 100 patients année, considéré comme un niveau trop élevé. L'importance de la dépression, de l'anxiété, de la détresse psychologique et des troubles du comportement alimentaire est rappelée chez les diabétiques de type 1. Evidemment, il y a

une grosse angoisse et de grosses conséquences des événements d'hypoglycémie sévère, qui renforcent le sentiment d'être et de se voir différent des autres chez les enfants, avec un impact sur la dévalorisation et la perte d'estime de soi.

L'impact est rappelé à la fois évidemment chez les patients et sur leur famille. Il y a un impact indirect sur les familles assez important qui est lié aussi au moment anxiogène de l'hypoglycémie sévère. L'association rapporte une expérience directe avec la forme nasale qui a été présentée, celle de 1990, très ancienne, et celle plus récente avec l'accord de l'ANSM dans un SSR pédiatrique durant l'été 2020. Il y a eu un retour des soignants utilisateurs après formation et une utilisation dite facile limitant le stress rencontré devant les situations d'hypoglycémie sévère. On peut dire aussi que les PAI en milieu scolaire sont difficilement suivis à cause de la voie d'administration par les tiers. Effectivement, le glucagon nasal, là aussi, peut largement contribuer à améliorer la situation. Voilà, les deux contributions sont totalement convergentes. Il y a une grosse attente liée à la mise à disposition de la forme nasale.

Pierre Cochat, le Président.- Merci, Jean-Pierre. Nous allons commencer les questions avec Jean-Christophe.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Bonjour. Je suis frappé par le fait que ces études sont pour un nombre de patients relativement faible. Ce qui m'a aussi choqué, c'est que dans une des publications chez les adultes, en fait, on provoque une hypoglycémie en augmentant la posologie de l'insuline pour ensuite pouvoir partir d'un taux bas. Et là, ma question, c'est par rapport à la définition de l'hypoglycémie. Ça a été publié dans *le New England Journal of Medicine* deux papiers simultanés, d'une part d'un groupe hollandais et, d'autre part, du groupe américain de néonatalogie qui a regardé à 2 ans les séquelles neurologiques en utilisant différents tests, Wechsler et autres, de ce que l'on appelle la *neonatal hypoglycemia*. En fait, il y a deux valeurs qui sont mesurées et il n'y a aucune différence entre ceux qui avaient un niveau bas d'hypoglycémie de l'ordre de 2,7 mmol 2,5 mmol par litre par rapport à 3,9 mmol par litre. En d'autres termes, cette notion d'hypoglycémie donnant des séquelles n'est pas totalement certaine. L'un de ces essais utilisait finalement une mesure du glucose interstitiel. Alors on peut se poser la question : pourquoi, dans ces études, premièrement, il y avait un nombre petit de patients d'abord, et deuxièmement, pourquoi finalement, on n'a pas mesuré le glucose interstitiel, dans la mesure où ces patients sont finalement des diabétiques. La majorité des enfants diabétiques ont une mesure du glucose interstitiel.

La deuxième question, finalement, c'est par rapport à ce qui a été publié dans *Pediatric diabetes, ISPAD clinical practice consensus guidelines*. Dans la discussion, ils insistent sur le fait que l'on n'a pu montrer qu'il y avait un impact significatif sur le développement, l'intelligence, etc., des accidents intermittents d'hypoglycémie. Donc moi, je me pose tout de même quelques questions sur la définition des objectifs et surtout le fait que dans ces études qu'on nous a présentées, il y a un nombre extrêmement faible de patients, parce qu'en néonatalogie, ils ont été capables soit à Amsterdam avec 17 centres, soit aux Etats-Unis avec 24 centres, d'inclure plus de 600 ou 700 enfants. En fait, on a l'impression que ces études sont relativement faibles en évidence.

Sylvie Chevret, membre de la CT- En fait, le calcul d'effectif est correct. Je pense qu'il aboutit à un nombre relativement faible pour deux raisons. La première, c'est parce que c'est un

schéma croisé. Le sujet est pris comme son propre témoin, ce qui aboutit à un avantage en termes d'effectifs. La deuxième raison, c'est que la marge de non-infériorité qui a été choisie est tout de même relativement large. Ainsi, plus vous augmentez cette marge de non-infériorité, plus vous êtes prêts à accepter à baisser en efficacité, moins il vous faut de sujets. Ce sont les deux raisons, si vous voulez, qui sont liées à cet effectif, mais pour moi, le calcul, je l'ai vérifié, est correct.

Marc de Kerdanet, expert.- Si je peux me permettre, j'ai deux observations sur ce que vous indiquez. D'abord, les nouveau-nés, ils sont hospitalisés, et les enfants qui ont un diabète, ils ne le sont pas et les adultes non plus. C'est beaucoup plus facile de faire, dans des centres avec des patients hospitalisés, des études par rapport à des enfants qui sont chez eux ou des adultes qui sont à leur travail.

La deuxième chose, c'est par rapport au glucose interstitiel. La recommandation qui est faite est de regarder en capillaire lorsqu'il y a une hypoglycémie comme celle-là et non pas de se fier à une hypoglycémie sur la foi du glucose interstitiel qui a une inertie dans son information, qui est d'environ un quart d'heure à 20 minutes. Donc on recommande au contraire de bien vérifier à la fois la présence d'une hypoglycémie réelle sur le sang capillaire et le retour à la normale sur le sang capillaire dans ces situations. On ne peut pas se baser sur quelque chose qui a une inertie d'un quart d'heure pour traiter quelque chose comme ça. Voilà les deux remarques que j'avais.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Néanmoins, vous serez d'accord, c'est que lorsque vous faites une thérapeutique hyperglycémisante, vous avez un contre effet, c'est-à-dire qu'une fois que l'effet de glucagon est effacé, vous avez la cause potentielle de l'hypoglycémie qui peut revenir. Non ? Il n'y a pas d'effet ?

Marc de Kerdanet, expert.- Oui, c'est vrai. C'est une dernière chose. Le fait d'utiliser l'insuline est parfaitement naturel, parce que dans le cadre d'un diabète insulino-traité, la raison pour laquelle il y a une hypoglycémie est toujours un excès d'insuline, relatif ou absolu, mais toujours. Dans ce cas-là, c'est une situation qui est bien légitime que de créer l'hypoglycémie avec un excès d'insuline puisqu'au fond, c'est bien cela qu'il se passe dans la réalité du traitement au quotidien. La physiologie naturelle, c'est que lorsqu'on a une hypoglycémie, l'insuline est arrêtée. La sécrétion vers le pancréas est arrêtée brutalement, alors que dans le cadre des injections qui sont faites, que ce soit par des pompes ou par des traitements par insuline rapide ou lente, l'insuline continue à être là. C'est bien ça le problème des hypoglycémies. C'est parce que l'on ne peut pas moduler l'arrivée de l'insuline comme cela se fait dans les conditions naturelles.

Marre Cochat, le Président.- Merci. Une question de Bernard.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci d'abord, pour vos rapports très complémentaires. C'est évidemment une modalité extrêmement simple d'utilisation et on comprend le progrès que cela représente pour les spécialistes de la question. Mais est-ce que cela ne risque pas d'entraîner une surutilisation du produit ? Est-ce que s'il y avait surutilisation, ce serait éventuellement dangereux pour les patients ?

Marc de Kerdanet, expert.- A ma connaissance, il n'y a aucun danger à utiliser le glucagon. Ça, c'est une chose, même dans des situations où on n'est pas en hypoglycémie. C'est un risque. Effectivement, je n'avais pas été évoqué cela, mais je ne vois pas les patients utiliser des systèmes qui sont quand même avec des inconvénients sur le plan des nausées et des vomissements. Enfin, bon, les effets secondaires, ce n'est pas non plus complètement anodin, que ce soit de l'une ou de l'autre formule. C'est un moyen un petit peu inadapté de remonter le taux de sucre en l'absence d'hypoglycémie sévère, puisque cela va le faire exploser au contraire. Je pense que s'il y a des gens qui se mettent à utiliser cela dans l'idée de faire remonter un taux de sucre qui paraît un peu bas, ils vont vite être refroidis par la réaction qui va être de les monter à 3 grammes.

Pierre Cochat, le Président.- Valérie ?

Valérie Garnier, membre de la CT.- *A contrario*, est-ce que justement le fait d'avoir cette épée de Damoclès de l'hypoglycémie sévère n'incite pas actuellement les patients à peut-être sous-doser leur insuline par crainte ? Ensuite, je me place du côté de ma position de pharmacien. Je suis toujours surprise par rapport à la quantité d'insuline qui est prescrite. La sous-prescription que je constate de glucagon peut s'expliquer justement, parce que les personnes ne l'utilisent pas en pratique.

Ensuite, mon autre commentaire, c'était : quel était l'âge moyen de déclaration d'un diabète de type 1 chez le jeune enfant, sachant que ce médicament a l'AMM à partir de 4 ans ? Est-ce qu'il faudrait inciter le laboratoire à effectuer des études dose chez l'enfant plus jeune ? Notamment, on sait que le glucagon, on le dose en fonction du poids quand il est administré par voie parentérale.

Juste une remarque en parlant du glucagon, le kit peut se conserver à température ambiante. C'était une parenthèse.

J'ai beaucoup de questions. Ensuite, est-ce que justement, comme éthiquement on ne peut pas, dans les études cliniques, provoquer des hypoglycémies telles que celles qui correspondent à l'AMM de ce produit, une étude en vie réelle permettrait, si la CT demandait une étude en vie réelle, de voir justement dans des conditions d'administration comment ce produit peut agir et la prise en charge qui s'en suit avec cette forme qui, pour moi, révolutionnerait la prise en charge du diabète ?

Marc de Kerdanet, expert.- Je reviens sur la question pédiatrique. La moyenne de survenue du diabète de type 1, c'est aux environs de 8 ou 9 ans, mais cela commence dès l'âge de 6 mois. Il y a 25 % des enfants en France sur les dernières statistiques d'incidence qui sont âgés de moins de 4 ans. Cela veut dire que la cible moins de 4 ans – j'en ai parlé dans le rapport que j'ai transmis – elle est fondamentale, d'autant plus que ce sont des situations de diabète extrêmement instables du fait de l'activité, du fait de l'alimentation très irrégulière de ces âges-là. C'est vraiment fondamental de pouvoir utiliser à ces âges-là un traitement qui est aussi rassurant que cette forme intranasale. Donc je pense que c'est une urgence pour le laboratoire. C'est ce que le chef de projet de la HAS nous indique, qu'il y a un protocole en cours d'élaboration. Ce n'est pas encore un protocole qui va être fait, alors que pour moi, c'est une véritable urgence en tant que pédiatre et en tant que responsable de l'association de l'Aide aux jeunes diabétiques. Je pense que l'on va se faire écharper lorsque l'on va dire :

« attention, ce n'est pas les moins de 4 ans ». Ils ne vont pas comprendre et ils vont dire : « mais ce sont eux la cible ».

Après, effectivement, la forme IM se conserve très bien à température ambiante pendant 18 mois et ce n'est vraiment pas un frein dans la réalité que je constate. Le frein, c'est que c'est une piqûre et qu'il faut préparer. C'est vraiment une limite. Je crois avoir répondu à vos questions.

François Lacoïn, membre de la CT.- Juste un petit mot, Pierre, si je peux, par rapport aux faibles prescriptions de glucagon par rapport aux prescriptions d'insuline tel que vous le disiez. C'est vrai et je pense que c'est peut-être aussi une des raisons des appels au service d'urgence. Je pense qu'il y a un certain nombre de patients diabétiques, peut-être pas chez les enfants, mais chez les adultes qui n'ont pas de glucagon à la maison, qui n'en ont plus. C'est vrai que très probablement, nous, professionnels, quand nous prescrivons de l'insuline, nous ne posons pas la question au patient systématiquement, de savoir s'ils ont toujours du glucagon à la maison ou s'ils n'en ont pas. Probablement, ce serait intéressant d'avoir des données chiffrées. Je trouve intéressant, pour les gens qui appellent pour une hypoglycémie sévère, de savoir quel est le pourcentage de ceux qui avaient du glucagon et de ceux qui n'en avaient pas à la maison.

Marc de Kerdanet, expert.- D'un autre côté, si l'on sait qu'il y a à peu près 40 % qui sont touchés dans une population, cela veut dire que plus de 50 % des gens achètent au pharmacien un flacon de glucagon qu'ils n'utiliseront pas pendant les 2 ans et demi à 3 ans où il est efficace et garderont cela au frigo, même s'ils en prennent deux tous les trois ans pour chaque patient, pour plus de 50 % de la population.

Pierre Cochat, le Président.- J'ai juste une petite question pratique : imaginons que ce soit disponible chez les enfants de moins de 4 ans. L'état de conscience des petits de moins de 4 ans n'est pas un frein non pas à l'utilisation du glucagon intranasal, mais une mauvaise utilisation du glucagon intranasal. J'imagine des parents peut-être un petit peu paniqués, qui auraient tendance à en mettre plusieurs fois en intranasal pour être sûr que la dose minimale a été administrée. Est-ce que vous ne pensez pas que cela expose à des risques un peu différents de chez les plus grands.

Marc de Kerdanet, expert.- Je ne pense pas, dans la mesure où l'on a quand même un remplacement par quelque chose qui n'est pas utilisé. Après, il y a la condition dont je parlais et qui a été évoquée tout à l'heure, de l'éducation thérapeutique des familles et des patients. Il faut absolument que ce soit accompagné. On ne peut pas donner un outil comme ça sans avoir un plan de communication, si j'ose dire, de formation à la compétence de délivrance de traitement. Je pense que c'est là que se trouverait le frein, mais il y a probablement un peu de cette réalité. Effectivement, devant la panique, au bout d'un quart d'heure, il est toujours mal. Je recommence.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela.

Marc de Kerdanet, expert.- Encore une fois, c'est plutôt rassurant le fait que le glucagon n'a pas d'effets délétères, même à forte dose.

Michel Clanet, le vice-président.- Je voulais simplement apporter, sur la réflexion de l'efficacité du traitement, le regard pharmacologique qui est démontré par l'étude IGBC, où on voit quand même que sur le plan strictement pharmacologique, après une injection nasale comparée à une injection intramusculaire, il y a une aire sous la courbe qui est de 30 % plus faible (*inaudible*) l'administration (*inaudible*) à la page 15 du rapport du projet d'avis et qu'il y a un petit retard dans la (*inaudible*) médiane qui est atteinte plus rapidement par voie intramusculaire. Donc on a quand même un médicament qui est efficace. La question est de savoir si les 30 % de différence qu'il y a suffisent quand même à être efficaces sur les hypoglycémies très profondes. Mais ça, nous n'avons pas la réponse. Et je pense que dans ces études telles que celles qui ont pu être faites jusque-là, nous ne pouvons pas avoir cette réponse, parce que nous ne pouvons pas induire des hypoglycémies profondes. Je rappelle tout de même que les cures de Sakel, j'ai connu. On en faisait en psychiatrie pour éviter les électrochocs chez les personnes qui étaient schizophrènes. Enfin, cela fait un moment que l'on a arrêté. Ce sont tout de même des hypoglycémies assez délétères sur le plan du système nerveux central. La seule question, c'est : est-ce que pour cette différence également que l'on voit sur le plan pharmacologique, avec les incertitudes que l'on a sur l'étude telle qu'elle a été présentée par Sylvie Chevret, on peut imaginer que 30 % de moins sous l'aire sous la courbe, cela a quand même une efficacité pour remonter la glycémie ? Voilà, mon commentaire et puis la question à notre expert.

Marc de Kerdanet, expert.- Ecoutez, moi, d'un point de vue du clinicien, ce sera fait beaucoup plus vite, parce qu'entre mettre dans le nez un objet et pousser et préparer une solution avec poudre et liquide avant de l'injecter avec une aiguille qui fait tout de même 13 millimètres, autant que je me souviens, sur une personne qui est éventuellement en train de convulser, alors qu'on n'est pas un spécialiste soignant, la rapidité du geste efficace sera infiniment augmentée et, par ailleurs, ce sera fait à une dose qui sera la bonne, *a priori*, puisque d'après ce qu'ils ont mis, il y a très peu de gens qui n'ont pas fait la dose complète avec la forme intranasale. Je rappelle que la forme intramusculaire n'est faite en réalité qu'à 30 % des situations. À la fois ce délai et ce manque-là ne me paraissent pas être un élément qui pourrait faire supposer que cela ne va pas bien marcher.

Pierre Cochat, le Président.- OK, merci. Nous sommes un petit peu en retard. François, je suis désolé. Nous vous remercions, Monsieur et Madame les experts. Nous allons ensuite discuter entre nous et voter. Merci beaucoup pour votre contribution.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup, nous allons vous demander de vous déconnecter, Monsieur de Kerdanet, Madame Chevret. Sinon, si vous n'y arrivez pas, je vais le faire. Madame Chevret s'est déconnectée aussi. C'est bon, Pierre.

(Les experts quittent la réunion.)

Pierre Cochat, le Président.- François, je suis désolé. Peut-être que tu veux poser maintenant ta question, mais c'est vrai que nous n'avons plus les experts, mais nous sommes quand même déjà bien en retard et nous avons un gros programme.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je souhaitais intervenir plutôt après les experts, donc il n'y a pas de souci. Je voulais souligner qu'effectivement, le dossier est méthodologiquement avec des imperfections non négligeables. Les effectifs sont à peu près corrects sur le plan

méthodologique, certes, grâce à ce plan croisé, etc., mais sur un critère qui n'est pas le critère le plus intéressant, c'est-à-dire des hypoglycémies tout-venant et pas des hypoglycémies sévères. La marge de supériorité, comme l'a justement fait remarquer Sylvie Chevret, c'est toujours discutable, mais ces 10 % peuvent être..., mais bon. C'est vrai que sur le plan pharmacologique, nous sommes relativement convaincus que c'est un truc qui marche. Il n'y a pas de problème. Est-ce que cela marche aussi bien qu'une IM ? En tout cas, c'est évident qu'il y a une praticité qui est incontestable. Toutefois, vu la population cible de 800 000 personnes, faire des études sur quelques dizaines de personnes, c'est vrai que cela fait mesquin. Ce n'est vraiment pas génial.

En plus, il y a les deux limites qu'elle a soulignées et qui ne sont peut-être pas négligeables : l'absence de tests de l'effet période et de l'interaction traitement période. Je me demande si ce n'est pas quelque chose que nous pourrions demander au laboratoire de compléter. A la limite, pourquoi ne pas leur imposer ? Je ne sais pas si l'analyse qu'ils ont faite était en interne ou si c'était par un prestataire indépendant. Mais ça, ce sont peut-être des choses auxquelles on ne pense pas suffisamment souvent de faire réaliser, devant des analyses un peu discutables, une expertise statistique indépendante. Et là, visiblement, il y a des choses qui manquent et ce n'est pas normal. Encore une fois, je pense que sur le plan pharmacologique, c'est relativement convaincant, mais sur un critère qui n'est pas absolument génial.

Il y a un autre point qui me paraît énorme, c'est la problématique du diabète de type 2. Dans le diabète de type 1, il n'y a vraiment pas photo. C'est l'insuline qui est obligatoire. L'hypoglycémie, c'est vraiment la plaie. Là, c'est un traitement qui peut vraiment avoir un impact de santé publique absolument majeur. Par contre, dans le diabète de type 2, il y a deux médicaments qui donnent des hypoglycémies très fréquemment, c'est l'insuline et les sulfamides. Les deux n'ont jamais été associés à un bénéfice cardio-vasculaire dans le diabète de type 2 dont c'est l'objectif. L'équilibre glycémique est censé amener une prévention des accidents cardiovasculaires. Je rappelle qu'il y a une étude qui a été interrompue aux Etats-Unis pour surmortalité, parce qu'elle avait fixé une cible glycémique basse et qui avait probablement donné des prescriptions trop importantes de médicaments hypoglycémisants.

De ce fait, je n'ai aucun état d'âme sur le fait qu'il faut que ce médicament soit accessible aux diabétiques de type 1, probablement avec un SMR qui ne soit pas maximum, parce qu'il ne le mérite pas, même si je pense qu'il y a un ISP légitime. Par contre, dans le diabète de type 2, je m'opposerais vraiment à ce que ce médicament soit une caution pour d'autres médicaments qui ne sont pas prouvés, alors qu'en plus, il y a des alternatives aujourd'hui. Les deux classes de médicaments dans le diabète de type 2 dont nous sommes en train de compléter les évaluations, les analogues du GIp-1 et les gliflozines n'entraînent pas d'hypoglycémie par eux-mêmes. Donc, je serais extrêmement réticent à donner une caution à ces médicaments hypoglycémisants dans le diabète de type 2 ou une facilité d'utilisation.

Pierre Cochat, le Président.- Y a-t-il d'autres commentaires ? Moi, j'ai été très sensible à un élément que Jean-Pierre a donné sur les PAI pour les enfants à l'école. Je pense que c'est vrai que c'est parfois un frein le fait d'avoir des produits injectables pour la mise en place de ces PAI. Et là, c'est vrai que cela simplifie tout de même beaucoup la prise en charge par les encadrants à l'école. C'est certain. C'est majeur. Comme on a une population d'enfants concernés par ce problème qui est très importante, je trouve que c'est un aspect absolument majeur.

Le diabète de type 2, ce que tu viens de dire, François, et ce que vient de dire Jean-Christophe, moi, j'entends bien, mais est-ce qu'on ne pénalise pas les malades ? C'est ça ma question.

François Gueyffier, membre de la CT.- Nous sommes vraiment dans une phase de transition entre des vieilles stratégies, avec notamment l'insuline et les sulfamides, qui devraient disparaître, sauf dans des cas vraiment que l'on espère le plus limité possible. Je rappelle quand même que ces médicaments hypoglycémisants, ils font grossir en plus.

Pierre Cochat, le Président.- Mais il y a encore des patients qui sont traités et exposés à l'hypoglycémie.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, mais à la limite, tu auras une hyperglycémie induite par le glucagon et du coup, tu vas augmenter les doses d'insuline. Enfin, je pense que l'effet à moyen terme, il n'est pas forcément favorable, parce qu'on facilite un cycle qui est probablement délétère.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Une question d'ordre très pratique. Est-ce qu'il y a plusieurs formes de spray et notamment est-ce qu'il y a des formes adaptées aux petites marines ? Est-ce qu'on a vérifié que c'était adapté pour les enfants de faible taille et de faible poids, le dispositif lui-même ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je n'ai pas la notion qu'il y ait de présentation différente du spray. Je n'ai pas cette information d'une adaptation particulière par rapport à l'âge.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Sachant qu'on n'a qu'une présentation à l'inscription. En effet, ce n'est pas prévu. Nous pourrions peut-être regarder dans le RCP en parallèle de la question.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est ce que je regarde.

Mathilde Grande, pour la HAS.- On est en train de chercher. Je regarde aussi.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Le diamètre de l'embout si on l'a.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je sais qu'il y a du matériel prévu éducatif pour présenter les modalités d'administration du spray. C'est prévu dans le PGR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- On cherche. On peut peut-être continuer les discussions.

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'est juste une question sur les remarques de François. Je suis un peu gêné. Je comprends bien ce qu'il veut dire en disant qu'avec le glucagon, on risque de favoriser les traitements du diabète de type 2 avec de l'insuline et que ce n'est pas souhaitable. Mais là, ce que l'on juge, c'est une forme nasale par rapport à une forme IM. Le glucagon, il existe déjà. Donc cette problématique existe déjà. Je ne comprends pas bien que l'on pénaliserait cette forme nasale en disant que cela va favoriser peut-être un traitement de fond qui ne serait pas idéal. Je crois que l'on confond deux choses. Là, on doit juger une forme nasale par rapport à une forme IM. Après, il y a une discussion sur l'ampleur. Mais moi, je crois

que cela n'a pas à intervenir. Le problème que le glucagon pourrait favoriser ou rendre plus facile un traitement du diabète de type 2 avec de l'insuline, parce qu'il y aurait un meilleur risque de contrôler l'hypoglycémie, il existe déjà, puisque le glucagon existe déjà. Donc, je ne comprends pas cette réserve.

François Gueyffier, membre de la CT.- Le glucagon, il existe déjà, mais à ma connaissance, moi, je ne suis pas mal de diabétiques de type 2, je n'ai jamais entendu un diabétique de type 2 me dire qu'il s'était fait des injections de glucagon, alors que là, avec le spray, il pourra le faire. Je ne sais pas ce qu'en pense François Lacoïn.

François Lacoïn, membre de la CT.- Je suis d'accord. D'où le décalage que l'on évoquait tout à l'heure sur les prescriptions du glucagon en pharmacie, pour tous ces patients qui ont de l'insuline et qui en fait, n'ont pas de glucagon. C'est vrai qu'ils ne s'en font pas. En gros, glucagon, c'est tout de même le diabète de type 1.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je crois qu'il faut vraiment dissocier les deux situations où il y a un service indiscutable dans le diabète de type 1, alors que dans le diabète de type 2, à mon avis, cela peut être franchement contre-productif.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Excusez-moi, si je puis me permettre, c'est vrai que là, vous évaluez le médicament. Vous pouvez mettre un warning sur un mésusage potentiel parce qu'en fait, cela relèverait d'un mésusage. Mais c'est vrai que vous évaluez le SMR et l'ASMR sur les données cliniques que vous avez. Je vous ai rappelé la doctrine. Ce n'est pas sur le mésusage potentiel. Par contre, cela peut donner lieu à une recommandation de bon usage, si vous anticipez que cela puisse être dévié.

François Gueyffier, membre de la CT.- Et puis, je dirais même l'ISP est attendu important. Et de toute façon, l'ISP, c'est toujours de la prévision. Ce n'est pas du factuel. L'ISP est attendu majeur dans le diabète de type 1. Dans le diabète de type 2, pour moi, il est négatif, potentiellement. Ensuite, je fais des hypothèses. Pour moi, ce sont vraiment deux situations totalement contradictoires pour ce médicament.

Pierre Cochat, le Président.- Le commentaire de Patrick vis-à-vis de la forme IM est important.

François Gueyffier, membre de la CT.- La forme IM, elle n'est jamais utilisée dans le diabète de type 2, alors que là, tu donnes accès à un médicament facile que n'importe qui pourra utiliser. Du coup, cela va banaliser les hypoglycémies et cela va banaliser les médicaments hypoglycémisants. Je pense que, potentiellement, c'est vraiment négatif, et cela ne fera pas du bien aux patients de se bourrer d'insuline, parce qu'ils n'auront plus peur des hypoglycémies et ils se mettront du glucagon dans le nez, etc. Les preuves que l'on a font que c'est un médicament efficace, il n'y a pas de problème. Par contre, l'utilisation peut vraiment montrer une autre idée derrière.

Pierre Cochat, le Président.- C'est un effet collatéral vraiment pas souhaitable. Je suis bien d'accord.

François Gueyffier, membre de la CT.- Qui peut être majeur. Il n'y a pas de diabétologues adultes autour de la table. Les médecins généralistes voient énormément de diabétiques adultes. Jean-Claude, tu as dû en voir des diabétiques. Qu'est-ce que tu en penses ?

Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, bien sûr, mais je suis quand même gêné de ne pas avoir d'avis de diabétologues adultes dans cette discussion. Nous avons eu des avis de diabétologues pédiatriques, qui sont relativement clairs. Je pense qu'il serait utile d'avoir un avis de diabétologues adultes sur ce point.

Pierre Cochat, le Président.- Sur le type 2. Moi, je suis d'accord. C'est vrai que c'est important. Techniquement, Mathilde, serait-il possible de donner un avis sur le type 1 aujourd'hui et de refaire une expertise type 2 ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, nous ne pouvons pas. En revanche, nous pouvons suspendre pour recruter un expert externe adulte diabète de type 2 et ne pas adopter ce médicament. C'est techniquement possible. C'est souhaitable. Mais je veux quand même insister sur le benchmark à faire. Si vous n'avez pas été suffisamment éclairés, évidemment, il faut suspendre. Il y a une notion de délai. Est-ce que l'avis du diabétologue adulte vous éclairera totalement et résoudra les questions que vous vous posez aujourd'hui ? Parce que là, vous êtes plutôt sur un aspect, je trouve, qui est plutôt de la doctrine de valorisation de ce médicament, puisque j'ai quand même l'impression que vous lui trouvez une place donc en termes de SMR. Vous êtes plutôt sur une question entre l'ISP et l'ASMR. En fait, c'est juste que le diabétologue adulte ne réglera pas les aspects de doctrine.

Pierre Cochat, le Président.- Concernant la problématique, même si je ne comprends pas tout, je partage tout à fait la réticence de François. Nous sommes vraiment au clair sur le type 1, je pense. Nous avons tous les éléments qu'il faut pour juger le type 1. Le type 2, moi, je suis extrêmement mal à l'aise. Si nous devons juger les deux, c'est vrai que je considère que nous n'avons pas tous les éléments. François nous donne un warning, mais qui n'est pas, sans vouloir le critiquer, un warning d'expert de diabétiques de type 2. Je pense que ce serait bien que nous ayons cette expertise.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Mais dans ce cas-là, nous arrêtons ici, nous suspendons et nous repasserons le médicament quand nous aurons recruté un diabétologue adulte.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne te sens pas ravie du tout.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je ne suis pas très ravie, mais ce n'est pas très grave si vous en avez besoin.

Pierre Cochat, le Président.- Moi, je suis embêté aussi par rapport à la rapidité du rendu d'avis pour le type 1, parce que quelque part, nous pénalisons le type 1, mais c'est un point important.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- L'AMM, elle ne distingue pas. Elle dit insulinotraité. Nous, nous pourrions distinguer le diabète de type 1. Il le faut, il n'y a pas de problème. Et pourquoi ne pas dire diabète de type 2, nous donnons un SMR insuffisant et puis nous réexaminons.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Quels sont vos arguments pour mettre un SMR insuffisant ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Je le répète. Le glucagon actuel n'est pas utilisé dans le diabète de type 2 qui fait des hypoglycémies. Moi, je n'ai jamais vu un diabétique de type 2 qui me disait qu'il faisait tellement d'hypoglycémies qu'il était obligé de prendre du glucagon. Là, cela va être possible grâce à ces formes nasales. C'est-à-dire que les gens, ils ont peut-être du glucagon dans le frigidaire, mais ils ne le font jamais là. Là, ils pourront le faire. Ainsi, cela va faciliter l'utilisation de médicaments dont nous n'avons jamais montré l'utilité, à part le contrôle de la glycémie, dont nous savons qu'ils donnent des hypoglycémies parfois sévères, voire mortelles. Cela peut banaliser cela. Je pense que dans le diabète de type 2, cela peut avoir des effets impossibles à quantifier aujourd'hui et les études ne sont absolument pas taillées. Je ne sais même pas ce qu'il y a comme diabète de type 2 d'ailleurs. Je n'ai pas assez regardé. D'accord, mais je pense que vraiment, nous donnerions un blanc-seing à une stratégie potentiellement destructrice pour les patients.

Pierre Cochat, le Président.- Il y en a six.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il y en a six dans l'étude IGBC.

François Gueyffier, membre de la CT.- Autant dire que l'on ne peut pas se prononcer.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Finalement, le SMR insuffisant serait plutôt porté par un intérêt de santé publique négatif.

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'est un intérêt de santé publique négatif potentiel. Nous n'avons rien pour le dire. C'est un peu sévère. Quelqu'un qui fait une hypoglycémie, s'il peut disposer d'un médicament simple, s'il ne le utilise jamais beaucoup, pourquoi utiliserait-il celui-là ? Ou alors, il faut dire que l'insuline dans le diabète de type 2, il ne faut pas faire. Je ne comprends pas. Ce sont deux choses différentes. Je comprends François. Il n'y a pas de problème.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je suis d'accord sur le fond, sur la substitution. Néanmoins, même si le glucagon n'est pas utilisé lors de diabète de type 2, que sait-on des hypoglycémies sévères et comment sont-elles traitées dans le diabète de type 2 ? Donc ce n'est pas parce que le glucagon n'est pas utilisé qu'il n'y a pas de perte de chance en l'état actuel, même si je suis d'accord, s'il doit y avoir une substitution à terme. Autrement dit, le glucagon pas utilisé dans le diabète de type 2, c'est peut-être aussi un problème de voie d'abord.

François Gueyffier, membre de la CT.- C'est sûr, il sera utilisé.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Ma question, c'est : y a-t-il une perte de chance ? Quel est le nombre d'hypoglycémies sévères dans le diabète de type 2 qui se retrouvent aux urgences ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Je pense qu'il faudrait faire une étude sérieuse dans le diabète de type 2 et ce serait hyper intéressant, mais avec des critères de morbi-mortalité cardiovasculaire, c'est-à-dire une étude sur 5 ans.

Pierre Cochat, le Président.- Là, on ne peut pas. On est *out of the scope*. Je suis d'accord, François, mais c'est autre chose.

François Gueyffier, membre de la CT.- Il faut botter en touche. Nous ne pouvons pas.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons botter en touche en faisant ce que tu disais, c'est-à-dire en séparant les deux votes et en mettant un SMR insuffisant et en le revoyant dans le cadre du type 2. Cela ne me choque pas. Si c'est possible, Mathilde, cela ne me choque pas. Cela évite de pénaliser les types 1.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Redis-moi.

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons le type 1 comme nous voudrions, mais nous accepterons le type 1 et nous mettrons un SMR insuffisant sur les types 2.

Michel Clanet, le vice-président.- Nous pouvons prendre comme prétexte qu'il n'y avait que six patients diabétiques de type 2 dans la liste.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, voilà. Et que nous avons un gros warning sur les effets collatéraux.

Michel Clanet, le vice-président.- Ceci étant, je pense quand même qu'il y aurait une perte de chance pour les patients qui vont se retrouver en hypoglycémie. Finalement, je comprends très bien toute la discussion qu'il y a autour de cela, mais en pratique quand même, il y a des gens qui vont se retrouver en hypoglycémie, qui pourraient être traités plus facilement. Le reste, c'est effectivement un problème de formation, de stratégie vis-à-vis du diabète. Il y a des recommandations qui vont être mises en place par la Haute Autorité de Santé, sur la prise en charge du diabète. C'est un autre sujet à mon avis.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord. C'est ce que j'avais dit au départ. La priorité, c'est tout de même le patient. Et les patients, ils vont être pénalisés dans l'histoire. C'est ce que je disais. Mais si François, tu as dit toi même que certaines hypoglycémies pouvaient être mortelles. Nous ne pouvons pas dire à la fois que des hypoglycémies sous sulfamides peuvent être mortelles et rester les bras croisés. Ce n'est pas cohérent. Je suis de l'avis de Michel là-dessus. Après, c'est vrai que nous ne sommes pas là pour dicter la stratégie thérapeutique des pratiques médicales. Je suis d'accord. Je comprends ton point de vue, mais est-ce que c'est le propos d'aujourd'hui ? Je ne sais pas. Je suis embêté. Si on raisonne patients, il faut l'accepter.

Michel Clanet, le vice-président.- Il faut le voter.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous savez que vous êtes tenus par le délai de 90 jours, donc nous nous étions partis pour une adoption le 10 mars. Là, cela ne va pas être possible. Nous pouvons peut-être nous dire que vous votez – je fais un scénario théorique –, que le 24 mars, nous essayons d'avoir un expert au moment de l'adoption, en fait, pour qu'il vienne vous parler du diabète de type 2, ce qui sera l'occasion de potentiellement changer l'adoption – c'est fait pour cela –, de changer votre évaluation d'aujourd'hui.

Pierre Cochat, le Président.- Il faudra prévoir du temps, parce que cela va être chaud.

Michel Clanet, le vice-président.- Nous pouvons demander à Jacques Bringer si vous voulez.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Attention, parce qu'il y a quand même une gestion des liens assez importante. Il a été auditionné sur la stratégie thérapeutique et il n'a jamais été expert sur un médicament.

Michel Clanet, le vice-président.- Il va être expert. Il a rempli sa DPI et il a été vu il n'y a pas longtemps pour l'évaluation que nous ferons au mois de juin.

Mathilde Grande, pour la HAS.- De toute façon, peu importe, nous n'allons pas faire sa déontologie en séance.

Michel Clanet, le vice-président.- Non, c'est pour aller vite.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Si je peux rajouter quelque chose. Il n'est pas besoin d'avoir un avis sur la prise en charge du diabète de type 2. La question qui est posée aujourd'hui et qui nous pose problème, c'est de savoir : est-ce que cette forme nasale peut être délétère chez des patients qui ont un diabète de type 2 ? C'est la question à poser à un expert. Ça s'arrête là. Ce n'est pas la peine de faire un rapport sur tout le diabète.

Pierre Cochat, le Président.- Tu as raison, Patrick, mais il y a deux façons de répondre. Elle n'est pas délétère à court terme, mais elle peut l'être à long terme.

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'est la question à poser. C'est un problème délétère d'une forme nasale, alors qu'il y a une forme IM qui est disponible.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord. Je crois qu'il faut vraiment que nous ayons un avis d'expert là-dessus. Ce que tu proposes, Mathilde, c'est bien.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous posons comme ça. Je ne vous promets pas la date et je ne vous promets pas le calendrier, ou plus, puisque vous savez qu'il faut que nous regardions comment nous nous organisons en termes d'ordre du jour, mais cela peut être la solution la plus acceptable au regard de vos discussions d'aujourd'hui.

Pierre Cochat, le Président.- J'ai envie de mettre malgré tout un bémol sur ce que tu viens de dire, parce que cela va dépendre aussi du vote que nous allons faire. Je pense que nous allons voter type 1 et type 2 séparément.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans ce cas-là, nous pouvons reporter le vote aussi et nous partirons le 24 sur une adoption sur table. Cela peut être aussi une autre option.

Pierre Cochat, le Président.- Tu penses que le 24, nous n'aurons pas de raison de nous dire que nous attendons encore pour l'adopter définitivement.

Mathilde Grande, pour la HAS.- J'ai envie de vous dire qu'à un moment donné, il faudra que vous tranchiez, c'est-à-dire avec les incertitudes qu'il y a, et vous serez parfaitement éclairés. Même s'il persiste des incertitudes, cela fait partie de la vie de la CT qui est de dire : on a telles données, on a telles incertitudes, on tranche.

Pierre Cochat, le Président.- Est-ce que nous nous réservons cette discussion uniquement pour le type 2 et nous votons le type 1 aujourd'hui à chaud, avec tout ce que nous venons

d'écouter et d'échanger, ce qui serait tout de même plus logique, à mon avis ? Est-ce que nous pouvons dissocier les deux morceaux du vote ? J'aimerais bien avoir du vote type 1 qui devrait se passer relativement simplement et garder le type 2 pour le 24.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tout à fait. Ce sera plus court pour le 24 et nous vous ferons adopter formellement votre vote. Nous vous rappellerons votre vote d'aujourd'hui le 24. C'est possible.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Donc pour le type 1, ce que nous proposons, c'était un ISM, un SMR important et un ASMR IV au vu des discussions. Voilà, nous pouvons lancer le vote.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Juste avant de passer au vote, il y a une petite précision concernant l'expert, M. de Kerdanet, qui a été consulté comme expert externe, et pas comme représentant de l'association.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'en a pas parlé. Si, il a cité l'AJD à un moment, mais sans partie prenante, clairement.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Une question, est-ce que le glucagon par voie IM a un intérêt de santé publique reconnu ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je ne crois pas, parce que c'est vraiment ancien. C'est GLUCAGEN KIT. Je regarde, mais peut-être que les chefs de projet ont la réponse plus rapidement que moi.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est ancien. Il ne me semble pas qu'il y ait un ISP, mais il faut vérifier.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je regarde. Oui, parce que c'est vrai que pour le coup, c'est vraiment très ancien. Je n'ai même pas l'avis initial dans la base de données tellement c'est ancien. L'avis initial, c'est historique. Cela doit être un médicament qui a plus de 30 ans, donc vous ne pouvez pas vous en servir comme base.

Pierre Cochat, le Président.- OK.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Par contre, je peux vous rappeler votre doctrine de 2018 sur l'ISP si c'est utile, mais vous l'avez peut-être tous en tête.

Pierre Cochat, le Président.- Les rappels font toujours du bien.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup, vous êtes dans un besoin médical partiellement couvert, puisque vous avez une alternative. La prévalence est élevée. Le nombre de cas est supérieur à 30 000. Vous avez deux cas pour reconnaître un ISP dans le cadre évidemment d'une maladie grave. Soit il y a un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, donc nous pouvons déjà enlever ce cas, puisque c'est une étude de non-infériorité. Soit, c'est le cas 2, une amélioration importante du parcours santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité. Donc vous seriez plutôt dans ce cas-là. C'est parti, Elisabeth.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui, Monsieur Saint-Jean vient de nous écrire un mot sur le chat pour nous dire qu'il devait quitter la séance, mais il a mentionné son vote dans le chat.

Mathilde Grande, pour la HAS.- D'accord. Nous ne le disons pas en sténo pour éviter le masquage, mais nous l'avons vu.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour une reconnaissance d'ISP, 18 voix pour un SMR important et 3 voix pour un SMR modéré, 19 voix pour une ASMR 4, 2 voix pour une ASMR 5 dans le diabète de type 1.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc un médicament qui s'en sort avec un SMR important, un ISP, une ASMR de niveau IV par rapport aux formes injectables du glucagon. Nous le passons en adoption le jour où nous aurons l'expert qui vous enseignera sur la manière dont on prend en charge les diabètes de type 2, qui seraient donc insulino-dépendants et en hypoglycémie.

Pierre Cochat, le Président.- OK, très bien. Merci.

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