



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 avril 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation 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.

Examen - Extension d'indication - SYNJARDY 5 et 12,5 mg/1000 mg (10 ans et + diabète de type 2) (empagliflozine/metformine (chlorhydrate de)) (CT-21229)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut qu'on rattrape notre retard. Je ne sais pas dans quel ordre vous voulez prendre les deux dossiers SYNJARDY et ELREXFIO.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- SYNJARDY, d'abord.

Une cheffe de projet pour la HAS.- SYNJARDY, il s'agit d'une extension d'indication, cette association fixe d'empagliflozine et de metformine sous deux dosages : 5 milligrammes d'empagliflozine, 1 000 milligrammes de metformine, 12,5 milligrammes d'empagliflozine et 1 000 milligrammes de metformine en comprimés pelliculés. Il s'agit d'une demande d'inscription pour cette extension en ville et à l'hôpital.

L'indication de l'AMM auparavant était réservée aux adultes mais depuis novembre 2024, SYNJARDY peut être utilisé chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans dans le traitement du diabète de type 2 en complément du régime alimentaire et d'une activité physique. Il y a trois sous-items. Il y a d'une part les patients qui ne sont pas contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée. Il y a d'autre part l'association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète chez des patients qui ne sont pas contrôlés par ces médicaments qui incluent la metformine. Le troisième item concerne les patients qui sont déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine, administrés sous forme de comprimés séparés.

Pour cette extension d'indication chez l'enfant âgé de 10 ans et plus, le laboratoire revendique un SMR important dans un champ un peu restreint, puisque concernant l'association aux médicaments du diabète, il ne demande une prise en charge qu'avec l'association à l'insuline chez les enfants qui ne sont pas contrôlés par la metformine et l'insuline. Il ne revendique pas d'amélioration du service médical rendu et il ne revendique pas d'ISP.

Pour ces revendications, le laboratoire s'est calqué sur l'évaluation de JARDIANCE, que vous avez évaluée il y a un an, chez cette même indication pour l'empagliflozine seule, l'extension chez l'enfant de plus de 10 ans, où il y avait une indication à lui-même en monothérapie et également en association. Vous avez donné une place à JARDIANCE uniquement en association, soit en bithérapie avec la metformine ou soit en trithérapie avec la metformine et l'insuline. Le SMR de JARDIANCE est important. Il n'a pas d'ISP et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

Un petit rappel sur la stratégie thérapeutique de l'enfant âgé de plus de 10 ans, diabétique de type 2. Le socle de la prise en charge, c'est bien évidemment l'alimentation adaptée et l'activité physique, avec un objectif d'atteindre une HbA1c inférieure à 7 %, voire 6,5 %. Le traitement de première intention va dépendre de la situation clinique. En cas d'HbA1c inférieure à 8,5 %, la metformine sera préconisée en première intention. Si elle n'est pas suffisante, on ajoutera de l'empagliflozine. Par contre, si l'HbA1c est plus élevée que 8,5 %, ou

en cas de cétose avec hospitalisation, on instaurera un traitement par insuline. On va ensuite le diminuer, voire l'arrêter, mais parfois le conserver tout de même en instaurant de la metformine. Si ce traitement par insuline et metformine n'est pas suffisant, on peut ajouter de l'empagliflozine. SYNJARDY va venir remplacer la bithérapie metformine-empagliflozine.

À noter qu'il existe des comparateurs cliniquement pertinents qui ont l'indication AMM chez l'enfant âgé de plus de 10 ans, mais qui n'ont jamais été évalués par la commission, puisque les laboratoires n'ont pas fait de demande. Il y a plusieurs analogues du GLP1 et une autre gliflozine, la dapagliflozine.

Les données disponibles pour SYNJARDY, il n'y a pas eu d'étude spécifiquement faite avec l'association fixe. Les données reposent sur l'étude DINAMO qui avait été également versée au dossier de JARDIANCE. C'est une étude de phase III, contrôlée versus placebo, qui est randomisée en double aveugle. Après une période de *run-in* de deux semaines, les patients étaient randomisés de façon équilibrée entre trois groupes : un groupe placebo, un groupe linagliptine 5 milligrammes et un groupe empagliflozine 10 milligrammes. Dans ce groupe empagliflozine 10 milligrammes, à 14 semaines, pour les patients qui n'étaient pas équilibrés, à savoir leur HbA1c était supérieure à 7 %, il y avait une nouvelle randomisation pour ces patients non équilibrés, qu'ils soient continués à empagliflozine 10 milligrammes ou augmentés au dosage de 25 milligrammes.

Le critère de jugement principal de l'étude a été évalué à 26 semaines en sachant que l'étude avait une durée totale d'un an, avec une courte période de suivi.

L'étude a randomisé de façon équilibrée entre les 3 groupes les 158 enfants, qui étaient âgés entre 10 et 18 ans, qui étaient traités soit par metformine seule, 54 %, ou par metformine et insuline, 40 % des enfants. Quelques enfants ont été intolérants à la metformine, environ 6 %, qui ont donc reçu l'empagliflozine en monothérapie. L'IMC moyen était de 36 kilos par mètre carré et l'HbA1c moyenne à l'inclusion de 8 %.

Le critère de jugement principal de l'étude DINAMO était la variation moyenne de l'HbA1c à 26 semaines de traitement, avec une différence significative par rapport au placebo dans le groupe empagliflozine qui globalisait les deux dosages. Il n'y a pas eu d'analyse de dosage séparément, avec une différence de -0,84 % par rapport au placebo. Par contre, le critère de jugement principal prévoyait également l'analyse de cette variation de l'HbA1c dans le groupe linagliptine par rapport au placebo, qui n'a pas été significative. Par ailleurs, la linagliptine n'a pas d'AMM chez l'enfant. Le fait que le groupe linagliptine était non significatif a empêché l'analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaire.

Il n'y avait pas de données de qualité de vie. Concernant la tolérance qui a été évaluée au bout d'un an de traitement. Il y avait des effets indésirables liés au traitement par empagliflozine, notamment des hypoglycémies, 7 % des patients, des augmentations des corps cétoniques, environ 4 % des patients, et quelques infections fongiques.

Les points de discussion sur cette étude de DINAMO, que vous avez déjà vus lors de l'examen de JARDIANCE portaient d'une part sur la population incluse, qui était majoritairement des patients recrutés aux États-Unis, avec seulement presque 13 % des patients qui étaient situés en Europe ou en Asie. Or, l'expert avait signalé le fait que les patients américains ne sont pas tout à fait les mêmes qu'en Europe. Il avait également relevé le fait qu'il aurait été pertinent d'avoir une analyse distincte des patients âgés de 10 à 15 ans et des patients âgés de 15 à 18 ans, car leurs caractéristiques sont différentes. L'étude prévoyait une stratification sur ces tranches d'âge, mais il n'y a pas eu d'analyse robuste possible sur ces deux catégories de patients. Comme souvent dans les études des médicaments du diabète, on n'avait pas d'information sur l'application des mesures non médicamenteuses, à savoir le régime et l'activité physique dans chacun des groupes.

Concernant le critère de jugement, on dispose uniquement d'un résultat sur un critère biologique, avec un résultat modeste. On n'avait aucun résultat de morbi-mortalité. Je vous rappelle que chez l'adulte, on dispose des résultats de l'étude EMPAREG OUTCOME sur des critères cardiovasculaires. Cela avait justifié l'attribution d'une ASMR IV à JARDIANCE, chez l'adulte, sur la base de cette étude cardiovasculaire, mais chez l'enfant, on n'avait aucun résultat de morbi-mortalité. L'effet sur le poids qui était exploratoire était modeste, comme chez l'adulte d'ailleurs. L'étude ne permet pas d'évaluer séparément chacun des dosages d'empagliflozine, et on ne dispose pas de données de qualité de vie.

Pour ce dossier, vous avez reçu un projet d'avis qui est déjà élaboré avec la rédaction d'ASMR V. Si vous avez des questions

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci, je voulais insister sur ce que tu viens de dire. D'ailleurs, c'est juste pour enfoncer le clou, c'est que la seule étude dont on dispose est vraiment très difficile à transposer sur cette population. Déjà le diabète de type 2 chez l'enfant, c'est quelque chose de très rare, en France et en Europe occidentale. L'étude chez les patients américains est totalement différente, à la fois parce que les IMC, vous l'avez vu, sont assez colossaux. Je ne pense pas qu'on ait de tels IMC en France. D'autre part parce qu'il y a d'autres éléments environnementaux qui sont totalement différents, alimentaires, hygiène de vie, etc. C'est juste pour mettre l'accent sur cette faible transposabilité qu'on pourrait avoir avec cette étude. Patrick.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - Je ne comprends pas pourquoi ils limitent à des patients qui sont insuffisamment contrôlés par metformine et insuline. Pourquoi insuline ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - C'est quand les diabètes de type 2 échappent par la metformine.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - Je suis d'accord, mais pourquoi ajouter « insuffisamment traité par insuline » ? Parce que ceux qui sont insuffisamment traités par metformine pourraient bénéficier de JARDIANCE. Dans l'étude qui a été faite, c'était efficace. Pourquoi rajoutent-ils en restriction « en association avec l'insuline » ? C'est ce que je ne comprends pas.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On est sur une association fixe metformine et empagliflozine. SYNJARDY va se substituer à l'association metformine et empagliflozine. Au lieu de prendre un comprimé de chaque, le patient prendra un comprimé de SYNJARDY. Par ailleurs, vous avez vu JARDIANCE qui a été évalué il y a un an, dispose d'empagliflozine toute seule.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est juste pour pouvoir dire que les enfants qui nécessitent de l'insuline vont devoir continuer à le prendre. Je pense que c'est uniquement ça.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Certains enfants sont traités par metformine et reçoivent en plus JARDIANCE. Pourquoi ne serait-ce pas une bonne indication de SYNJARDY ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est la même.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Alors que là, ils restreignent SYNJARDY à ceux qui ont en plus de l'insuline.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, ma diapositive n'est peut-être pas claire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est les deux cas. C'est avec et sans insuline.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce que j'ai mis en rouge dans l'indication AMM, c'est en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète chez les patients qui ne sont pas contrôlés par ces médicaments qui incluent la metformine. Juste pour cet item, le laboratoire voudrait qu'on dise en association avec l'insuline chez les enfants qui ne sont pas contrôlés par la metformine et l'insuline. Mais par ailleurs, vous avez aussi l'indication chez les patients qui ne sont pas contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée et également les patients qui sont déjà traités par l'association séparée des deux composants.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Donc ils sont inclus.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, c'est vrai que le périmètre, j'ai juste mis ce qui change dans l'indication AMM. L'indication AMM, on la reprend en tant que telle, sauf ce que j'ai mis en rouge, où là, on ne va mettre que l'insuline pour la prise en charge.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- OK.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ça supprime quoi d'autre d'ailleurs, comme autres médicaments qui seraient donnés en dehors de la metformine ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je ne sais pas si on peut donner des sulfamides éventuellement à des enfants.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne sais pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avoue que je ne sais pas parce qu'il y a tellement peu de DT2. J'imagine que pour répondre à Patrick, c'était peut-être d'ailleurs ce qu'il voulait dire, mais il y en a certainement extrêmement peu qui ont déjà de la metformine et de l'insuline, et qui requièrent en plus une gliflozine. L'expérience est très limitée. Quant à la place des sulfamides, je sais que ce n'est pas très populaire en pédiatrie.

Une cheffe de projet pour la HAS. L'expert n'avait pas mentionné d'autres médicaments. Il avait dit tout de même les analogues du GLP1 qui ont l'AMM, mais qui ne sont pas remboursables, mais il y a tout de même les analogues du GLP1 éventuellement.

Une intervenante.- Il faut voir l'importance aussi de l'éducation thérapeutique pour les jeunes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument. L'idée était que l'on aligne sur JARDIANCE, c'est-à-dire important dans le champ que la cheffe de projet vient de dire : pas d'ISP, ASMR V et SMRI en miroir pour les associations à d'autres médicaments.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Si cela n'existe pas, est-ce pertinent ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cela peut toujours exister. Je ne pense pas que les sulfamides soient interdits. Peut-être que dans ce cas, il faut mettre un SMRI. On n'a aucune donnée avec les autres médicaments.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- J'entends bien, mais si cela ne se fait pas ou si ce petit nombre de patients, ce périmètre n'existe pas, est-ce pertinent ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Y a-t-il des enfants qui peuvent être intolérants à la metformine ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui. Dans l'étude, il y en avait 6 %.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne peut pas leur donner du SYNJARDY alors. C'est écrit quelque part ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne peut pas puisqu'il y a de la metformine dedans.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais c'est écrit où ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela paraît tout de même évident quand on traite quelqu'un. On ne va pas lui donner le médicament auquel il est allergique. Sur le plan thérapeutique, c'est tout de même la base.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, ce n'est pas la peine de le noter dans l'avis. C'est normal. Que fait-on pour le SMRI ? Pour JARDIANCE, avait-on mis en SMRI en miroir ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, on l'a mis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avec quelle idée derrière la tête ?

Une cheffe de projet pour la HAS. On s'est calqués à la demande du laboratoire qui demandait que cette association. Là également, le laboratoire demande uniquement avec l'insuline. C'est une demande du laboratoire. On n'a des données que chez ces patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, mais la question de Michel, ce n'est pas ça. Ce n'est qu'il n'y a peut-être pas d'autre alternative que celle-là. Quand on avait vu JARDIANCE, avait-on su de la part de l'expert si le SMRI, vis-à-vis des autres traitements, c'est-à-dire les agonistes de GLP1 et les sulfamides, étaient donnés chez l'enfant de cet âge ? Ce que je ne suis pas.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il avait rapidement évoqué le fait qu'on peut donner un analogue du GLP1 aux enfants, mais j'ai l'impression que ce n'est tout de même pas le traitement préférentiel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ouvrons le parapluie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Comme il n'y a pas de données, on met un SMRI pour les autres traitements. On vous propose un alignement, qui veut dire SMR important, ASMR V et SMRI en miroir pour les autres associations. On peut y aller, Stéphanie, si tu veux. Alignement ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS. Vous étiez 20 votants et vous avez voté à l'unanimité pour un alignement.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Et une adoption sur table.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Oui, on peut adopter sur table aussi, si tu veux. Très bien. Merci.