



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 mars 2022

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.

Seul l'avis d'

1. OZEMPIC – Examen – Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à OZEMPIC.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant ce dossier, je crois que Madame Mallat n'est pas connectée. C'est très bien parce qu'elle a un dépôt.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande de réévaluation de la spécialité OZEMPIC, donc le sémaglutide, aux dosages de 0,25 milligramme, 0,5 milligramme et 1 milligramme en solution injectable sur les deux listes dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en trithérapie en association à une insuline basale et à la metformine. Cette réévaluation fait suite à une demande du laboratoire suite au dépôt de nouvelles données. Pour rappel, le principe actif d'OZEMPIC est le sémaglutide, qui est un analogue du GLP-1 en une injection hebdomadaire, qui a obtenu son AMM le 9 février 2018.

Pour rappel, la commission, lors de sa primoinscription en 2019, avait attribué à OZEMPIC :

- un SMR important en bithérapie avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide ;
- un SMR insuffisant en monothérapie, en bithérapie avec un sulfamide, en bithérapie avec une insuline basale et en trithérapie avec la metformine et une insuline basale.

Suite à la réévaluation de la classe des analogues du GLP-1 qui a eu lieu en juillet dernier, la commission avait abaissé le SMR d'OZEMPIC en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide, le passant d'important à modéré, et avait maintenu le SMR insuffisant dans toutes les autres indications, y compris celle qui fait l'objet de la demande d'aujourd'hui, donc la trithérapie en association avec la metformine et l'insuline basale.

Pour rappel, le SMR insuffisant dans cette indication avait été attribué car l'étude, dans cette indication, était uniquement versus placebo et non versus un comparateur actif. Dans ce dossier, le laboratoire revendique le maintien des SMR déjà octroyés pour toutes les autres indications et un alignement à un SMR modéré pour la trithérapie en association avec la metformine et une insuline basale. Il revendique également une ASMR V et pas d'ISP.

Pour ce dossier, le laboratoire nous a présenté une étude de phase 3 de non-infériorité, randomisée, en ouvert, contrôlée versus insuline asparte chez les patients diabétiques de type 2. Au total, 1 748 patients ont été randomisés. Le critère de jugement principal était la variation de HbA1c, qui avait diminué après 52 semaines de traitement de 1,5 % dans le groupe sémaglutide et de 1,2 % dans le groupe insuline asparte, ce qui fait une différence estimée de traitement sémaglutide versus insuline de -0,29. La non-infériorité avait donc été démontrée sur ce critère.

Concernant les critères de jugement secondaire hiérarchisés, le premier critère de jugement secondaire était le délai jusqu'à la survenue d'un événement d'hypoglycémie sévère, mais

aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence sur ce dossier. La séquence hiérarchique a donc été interrompue.

Concernant le profil de tolérance, cette nouvelle étude n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance par rapport au profil déjà connu de ce médicament. Le laboratoire n'a pas soumis d'étude de qualité de vie. Les critères étaient uniquement exploratoires.

Nous n'avons pas fait appel à des experts.

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas s'il y en a qui veulent intervenir parmi vous. Jean-Claude, éventuellement ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Le Bureau était d'accord sur l'alignement.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je n'ai pas compris grand-chose au rationnel de l'étude qui supporte la demande du laboratoire. Ce sont des diabétiques de type 2 qui n'ont pas atteint l'objectif glycémique avec une association de metformine et d'insuline, et on va les randomiser en deux bras, d'un côté le sémaglutide, qui est un agoniste du GLP-1, et de l'autre côté, une deuxième insuline qui est une insuline rapide, alors que l'agoniste de GLP-1 a par définition une durée d'action prolongée puisque les injections sont hebdomadaires.

Je ne comprends pas bien cette comparaison qui finalement n'apporte pas grand-chose, puisque l'objectif principal de l'étude reste l'HbA1c, le seul contrôle glycémique, et nous avons vu dans nos précédentes évaluations que ce seul critère ne pouvait plus être considéré aujourd'hui comme satisfaisant et suffisant pour évaluer les nouveaux antidiabétiques oraux ou injectables. Je peux dire que je ne comprends pas grand-chose à cette étude, qui finalement est une étude de non-infériorité qui ne nous apporte pas de résultats susceptibles de faire évaluer notre évaluation.

Pierre Cochat, Président.- Nous nous étions basés sur les critères MACE. Là, on ne peut absolument pas les appliquer. La demande du laboratoire est simplement l'alignement sur la base d'une étude qui pose le problème que tu soulèves. Je suis assez d'accord. Il y a une question de Serge.

Serge Kouzou, membre de la CT.- Mon questionnement est identique à celui de Jean-Claude. Nous avons réévalué, tout au long de la précédente mandature, les antidiabétiques. Il avait été bien établi que la simple modification de l'HbA1c n'avait pas de pertinence clinique particulière et qu'il fallait un impact sur des end points cardiovasculaires. Là, je ne peux que rappeler les commentaires de Jean-Claude. Je ne vois pas pourquoi on rehausserait la valorisation. Je ne me rappelle plus pourquoi la valorisation était ce qu'elle est par rapport aux autres. Sinon, ce que le laboratoire apporte ne fait pas changer la valorisation.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, ils avaient obtenu un SMR modéré par rapport aux autres analogues du GLP-1 car ils n'avaient effectivement pas d'étude cardiovasculaire satisfaisante. Nous avions donc accepté les études de non-infériorité de HbA1c. Nous n'avons pas rejeté tous les analogues de GLP-1 qui n'avaient pas d'étude cardiovasculaire de bonne qualité.

En fait, par rapport à ces études qui avaient déjà été présentées et sur lesquelles le laboratoire avait obtenu un SMR modéré, le laboratoire présente une étude qui était versus placebo et qui est maintenant versus comparatif actif, donc c'est mieux que ce qui avait été fait avant. C'est surtout dans la logique de ce qui avait été fait jusqu'à présent. Effectivement, on demande des études cardiovasculaires, mais quand elles ne sont pas faites nous avions décidé d'abaisser le SMR à modéré mais pas de le passer à insuffisant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Là, ils ont déjà un SMR modéré. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, mais pas dans cette indication.

Serge Kouzan, membre de la CT.- D'accord. Si je comprends bien, avec cette nouvelle étude, ils se remettent sur le même niveau que d'autres. C'est bien cela ?

Pierre Cochat, Président.- C'est cela. Claire, tu voulais commenter ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Oui, c'était pour compléter les propos du chef de projet. Les études cardiovasculaires qui avaient notamment montré la supériorité versus placebo de certaines spécialités ont conduit à une valorisation de l'ASMR. C'est-à-dire que vous avez maintenu l'ASMR.

Pour OZEMPIC, si je me rappelle bien il y avait une étude cardiovasculaire, mais la marge de non-infériorité était très large, donc il y avait quand même des incertitudes sur l'aspect cardiovasculaire, mais vous aviez effectivement des données d'hémoglobine glyquée sur les autres indications. Là, il s'agirait d'aligner le SMR de cette indication-là sur le SMR des autres indications pour le sémaglutide sur la base du même type de données que celles que nous avons pour les autres indications.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Avec une comparaison qui est quand même étonnante, je le répète, puisqu'on compare d'un côté le sémaglutide et de l'autre côté une deuxième insuline, une insuline rapide que l'on associe à l'insuline retard qui est déjà présente dans le traitement de base. Ce n'est pas très habituel.

François Laroche, membre de la CT.- Avec quelle marge de non-infériorité, cette fois ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je regarde dans le dossier.

Sophie Kelley, pour la HAS.- En attendant, je crois que notre chef de projet avait une précision.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Ma précision était pour répondre au commentaire de Monsieur Daubert sur l'étude versus insuline asparte. En fait, c'est le type d'étude qu'ont versé les autres analogues pour cette trithérapie metformine + analogue + insuline. En fait, ils se sont tous comparés à une insuline rapide. C'est une étude classique pour cette indication.

Pierre Cochat, Président.- Qui correspond à la pratique de prescription, je pense.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Quand un patient n'est pas stabilisé sous metformine + insuline, il y a deux possibilités. Soit on renforce le traitement insulinique avec une insuline rapide, soit on met un analogue. En fait, ils ont fait cette comparaison.

Pierre Cochat, Président.- Oui, l'association des deux insulines est assez logique, mais je comprends bien le raisonnement en termes de demi-vie de Jean-Claude. Cela correspond malgré tout à une certaine pratique de prescription et à une certaine logique chez ce type de patients.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est une pratique d'évaluation ancienne.

Pierre Cochat, Président.- En tout cas, nous ne pourrons pas avancer davantage aujourd'hui donc je vous propose malgré tout de voter sur cette option d'alignement. Il s'agirait donc de passer d'un SMR insuffisant à un SMR modéré pour la trithérapie.

Claire Brotons, pour la HAS.- Il faut voter l'ASMR aussi.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Qu'avions-nous mis comme ASMR ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il n'y en avait pas, puisque c'était insuffisant.

Pierre Cochat, Président.- Oui, bien sûr.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Dans les autres indications, c'était une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Oui. La proposition est donc d'un SMR modéré et d'une ASMR V.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pouvez-vous rappeler le périmètre ?

Pierre Cochat, Président.- L'indication, c'est la trithérapie en association avec metformine et une insuline basale.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant le SMR, nous avons 18 voix pour un SMR modéré, 3 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour une ASMR V et 1 abstention. C'est donc un SMR modéré et une ASMR V.

Claire Brotons, pour la HAS.- Nous vous proposons une adoption sur table, si vous êtes d'accord.

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