



31 October 2016

Réponse à la consultation publique de l'EMA "Concept paper on the need for revision of the guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus" (EMA/317855/2016)

Comments from:

Name of organisation or individual

Prescrire est un organisme indépendant de formation permanente des soignants, pour des soins de qualité. Prescrire édite une revue mensuelle, avec une édition en anglais et un supplément annuel consacré aux interactions médicamenteuses. Organisme agréé pour le développement professionnel continu, Prescrire propose des formations et des programmes d'amélioration des pratiques professionnelles spécialement adaptés aux besoins des professionnels de santé. À but non lucratif, Prescrire est financé à 100 % par les abonnés, sans aucune ressource publicitaire ni subvention.
www.prescrire.org; contact@prescrire.org

Please note that these comments and the identity of the sender will be published unless a specific justified objection is received.

When completed, this form should be sent to the European Medicines Agency electronically, in Word format (not PDF).



1. General comments

Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	General comment (if any)	Outcome (if applicable) <i>(To be completed by the Agency)</i>
	<p>L'Agence européenne du médicament (EMA) a soumis à consultation publique ses propositions d'orientation quant à la révision de ses recommandations (guidelines) en matière d'évaluation clinique des médicaments du diabète en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. Dans sa réponse à cette consultation, <i>Prescrire</i> rappelle l'importance d'évaluer l'efficacité des médicaments du diabète sur des critères cliniques utiles aux patients et de procéder à une évaluation correcte des risques, notamment cardiovasculaires, avant l'octroi éventuel de leur AMM, et non après.</p> <p><i>Prescrire</i> soutient l'initiative de l'Agence européenne du médicament (EMA) qui propose de réviser ses</p>	

Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	General comment (if any)	Outcome (if applicable) <i>(To be completed by the Agency)</i>
	<p>recommandations relatives aux médicaments du diabète, adopté en 2012 par la Commission européenne d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). <i>Prescrire</i> encourage l'EMA à renforcer les critères d'évaluation de l'efficacité des médicaments du diabète, d'élever les exigences envers les demandeurs d'AMM en matière de niveau d'évaluation notamment des effets indésirables de certains groupes de ces médicaments.</p> <p><i>Prescrire</i> a plusieurs fois mis en garde sur les risques liés à la coexistence d'insulines à différentes concentrations et exige de l'EMA qu'elle publie régulièrement des bilans détaillés de pharmacovigilance des insulines ainsi que des antidiabétiques injectables mêlant dans un même stylo insuline et agoniste GLP-1 (1,2).</p>	

Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	General comment (if any)	Outcome (if applicable) <i>(To be completed by the Agency)</i>
	<p>Baser l'évaluation de l'efficacité sur des critères cliniques utiles aux patients. L'objectif du traitement du diabète de type 2 est avant tout d'éviter ou de retarder les complications de la maladie, parfois mortelles, telles que : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, néphropathies, neuropathies, diminutions de l'acuité visuelle voire cécité (3). Diminuer la glycémie n'a d'intérêt que si cette diminution s'accompagne d'une réduction des complications cliniques du diabète, ou d'un allongement de la durée de vie. Déterminer l'efficacité d'un médicament du diabète sur la seule base d'un critère intermédiaire tel que le contrôle glycémique par l'intermédiaire de la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ne garantit pas son utilité pour les patients (4).</p> <p>Exiger une diminution du risque cardiovasculaire</p>	

Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	General comment (if any)	Outcome (if applicable) <i>(To be completed by the Agency)</i>
	<p>avant AMM plutôt que d'exclure un surcroît de risque après AMM. Les accidents cardiovasculaires sont la principale cause de mort chez les patients atteints de diabète de type 2 (3,5). Le moins que l'on puisse attendre d'un médicament du diabète est qu'il n'augmente pas la mortalité cardiovasculaire. Pourtant, une augmentation de ce risque a été mise en évidence pour deux hypoglycémiants du groupe des glitazones (3,5).</p> <p>Depuis 2008, l'Agence du médicament étatsunienne (FDA) demande aux firmes de prévoir des essais afin de cerner le risque cardiovasculaire des nouveaux médicaments hypoglycémiants. Dans les recommandations relatives aux médicaments du diabète adoptées par le CHMP en 2012, un point était dédié au risque cardiovasculaire (2). En 2015, le CHMP a adopté des recommandations communes pour évaluer le risque</p>	

Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	General comment (if any)	Outcome (if applicable) <i>(To be completed by the Agency)</i>
	<p>cardiovasculaire des médicaments du diabète, de l'obésité, de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie (6). Ce sont ces recommandations communes que l'EMA prévoit d'intégrer dans les futures recommandations (guidelines) révisées relatives aux médicaments du diabète (1). Ces recommandations (guidelines) prévoient une méta-analyse de la fréquence des événements cardiovasculaires observés lors des essais cliniques réalisés avant l'AMM, ainsi qu'un essai spécifique destiné à écarter un surcroît de risque cardiovasculaire dans le cas où la méta-analyse n'exclut pas une augmentation du risque cardiovasculaire (6).</p> <p>Fort de l'analyse de nombreux dossiers d'AMM évalués par l'EMA, <i>Prescrire</i> craint que ces essais spécifiques soient menés le plus souvent après l'octroi de l'AMM.</p> <p>Reporter l'évaluation de ce risque après AMM alors que le</p>	

Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	General comment (if any)	Outcome (if applicable) <i>(To be completed by the Agency)</i>
	<p>médicament est déjà utilisé par un grand groupe de patients, ce serait jouer avec la santé des patients, et compter sur le bon respect des engagements pris par les firmes pour ces études post-AMM, ce qui est rarement le cas (7,8,9).</p> <p>Refuser l'AMM des médicaments dont la balance bénéfices-risques est défavorable. Dans les futures recommandations (guidelines) révisées relatives aux médicaments du diabète, l'EMA prévoit d'ajouter des informations sur les effets indésirables des gliflozines, notamment sur le risque d'acidocétose auquel expose ce groupe de médicaments (1). Toutefois, en l'absence de bénéfices clairement démontrés des gliflozines en prévention des complications cliniques liées au diabète, leurs effets indésirables sont disproportionnés et leur balance bénéfices-risques est défavorable (3,10,11).</p>	

Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	General comment (if any)	Outcome (if applicable) <i>(To be completed by the Agency)</i>
	<p>Plutôt que de mettre en garde contre le risque d'acidocéoses de présentation atypique, l'EMA assurerait davantage son rôle de protection des patients en arrêtant d'accepter les demandes d'AMM pour d'autres médicaments de ce groupe.</p> <p>Il en est de même pour les hypoglycémiants inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (alias gliptines) et les glitazones qui exposent aussi les patients diabétiques à trop d'effets indésirables en l'absence de bénéfices démontrés : risque accru de cancers de la vessie avec la <i>pioglitazone</i>, augmentation du risque d'accident cardiovasculaire avec la <i>rosiglitazone</i> ayant conduit à son retrait du marché européen en 2010 (3,12).</p> <p>L'EMA devrait tirer des leçons de ces problèmes de santé publique en renforçant considérablement les exigences pré-AMM des médicaments de nouveaux groupes.</p> <p>D'une manière générale, il est primordial de développer</p>	

Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	General comment (if any)	Outcome (if applicable) <i>(To be completed by the Agency)</i>
	<p>les données sur les effets indésirables des médicaments du diabète dans les futures recommandations (guidelines), nettement trop parcellaires dans celles de 2012, faisant entre autres l'impasse sur les risques des glitazones. Et que les médicaments des groupes à risque fassent l'objet d'une suivi renforcé, avec fourniture de données complètes et solides par les firmes, diffusion de bilans publics de pharmacovigilance détaillés par l'EMA, et décisions des restrictions d'AMM voire des retraits d'AMM qui s'imposent (2,3).</p> <p>Éviter les insulines à concentrations élevées ou les associations à doses fixes insuline + autre hypoglycémiant. Jusqu'en 2012, toutes les insulines pour auto-injection sous-cutanée étaient disponibles dans l'Union européenne à la seule concentration de 100 unités par millilitre, afin de limiter les risques de</p>	

Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	General comment (if any)	Outcome (if applicable) <i>(To be completed by the Agency)</i>
	<p>confusions et protéger les patients. Mais en 2013, le CHMP a autorisé une première <i>insuline</i> dosée à 200 unités par millilitre, puis une deuxième en 2014, et une insuline à 300 unités par millilitre en 2015.</p> <p>Ces nouvelles concentrations d'insulines contribuent à encombrer un marché des insulines déjà pléthorique.</p> <p>Elles exposent soignants et patients à des confusions entre les différentes concentrations avec un risque d'hypoglycémies graves par surdose, plutôt que d'apporter un réel service aux patients diabétiques (13,14). De telles confusions ont été rapportées entre autres aux États-Unis et aux Pays-Bas (15à17). Leur mise sur le marché s'apparente le plus souvent à une stratégie des firmes pour contrer l'arrivée de génériques.</p> <p>En 2016, le CHMP a autorisé un stylo contenant une association à doses fixes <i>insuline dégludec + liraglutide</i> (un analogue du GLP-1). Pourtant, le mélange dans un</p>	

Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	General comment (if any)	Outcome (if applicable) <i>(To be completed by the Agency)</i>
	<p>même stylo de ces deux substances ne permet pas d'adapter la dose de chacune des substances, et le stylo, gradué uniquement en unités d'insuline, risque de faire oublier aux patients et soignants que ce médicament contient aussi du <i>liraglutide</i> (18).</p> <p>Les risques seront probablement les mêmes pour l'association <i>insuline glargin + lixisénatide</i> en cours de développement. L'EMA a conscience des dangers compte tenu de recommandations qu'elle a publiées (19à21).</p> <p>Saura-t-elle les éviter ?</p> <p>La révision des recommandations (guidelines des médicaments du diabète est une belle opportunité pour l'EMA de faire passer en premier les intérêts des patients en les protégeant au maximum des effets indésirables des médicaments du diabète. Un beau défi pour une agence au service de la santé des patients.</p>	

Bibliographie:

- 1- European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use "Concept paper on the need for revision of the guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus" London, 23 June 2016 (ref. EMA/317855/2016): 4 pages.
- 2- European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus" London, 14 May 2012 (ref. CPMP/EWP/1080/00 Rev.1): 28 pages.
- 3- Prescrire Rédaction "Traitement hypoglycéiant du diabète de type 2 (suite). Première partie. En dehors de la metformine, aucun hypoglycéiant n'a d'effet démontré sur les complications" + "Deuxième partie. Choisir un hypoglycéiant après la metformine: dans l'incertitude, et selon les effets indésirables" *Rev Prescrire* 2014; **34** (374): 911-923.
- 4- Prescrire Rédaction "Déterminer la balance bénéfices-risques d'une intervention: pour chaque patient" *Rev Prescrire* 2016; **36** (394): 596-601.
- 5- Prescrire Rédaction "Trompe-l'œil" *Rev Prescrire* 2015; **35** (379): 327.
- 6- European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use "Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products" London, 25 February 2016 (ref. EMA/CHMP/50549/2015): 7 pages.
- 7- Prescrire Rédaction "AMM "fractionnées": projet dangereux de l'EMA" *Rev Prescrire* 2016; **36** (390): 293-299.
- 8- Prescrire Rédaction "Autorisations de mise sur le marché des médicaments: un dossier clinique souvent indigent" *Rev Prescrire* 2015; **35** (384): 782.
- 9- HAI, ISDB, IRCCS, MIEF, Cochrane, WEMOD ""Adaptive licensing" or "adaptive pathways": Deregulation under the guise of earlier access" *Joint consultation response*; October 2015: 12 pages.
- 10- Prescrire Rédaction "4-1-10. Patients sous dapagliflozine ou canagliflozine" *Rev Prescrire* 2015; **35** (386 suppl. Interactions médicamenteuses).
- 11- Prescrire Rédaction "empagliflozine-Jardiance[®]. Diabète de type 2: pas d'emballage" *Rev Prescrire* 2016; **36** (389): 168-173.
- 12- Prescrire Rédaction "Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2016" *Rev Prescrire* 2016; **36** (388): 138-146.
- 13- Prescrire Rédaction "insuline lispro-Humalog Kwikpen[®] en stylo à concentration double (200 unités/ml): gare aux confusions" *Rev Prescrire* 2015; **35** (384): 743.
- 14- Prescrire Rédaction "insuline glargin à 300 U/ml- Toujeo[®]. Une stratégie anticopie source de confusions" *Rev Prescrire* 2016; **36** (390): 251.
- 15- ISMP "ISMP Medication safety alert" 16 June 2016; **21** (12): 6 pages.
- 16- Centrale Medicatie-incidenten Registratie "CMR Nieuwsbrief" N° 2, 2016: 3 pages.
- 17- Centrale Medicatie-incidenten Registratie "CMR Nieuwsbrief" May 2016: 3 pages.
- 18- Prescrire Rédaction "insuline dégludec + liraglutide-Xultophy[®] et diabète de type 2" *Rev Prescrire* 2016; **36** (398): 896
- 19- European Medicines Agency "Guidance on prevention of medication errors with diabetes medicines containing insulin and a non-insulin active substance" London, 27 November 2015 (ref. EMA/134144/2015): 2 pages.

20- European Medicines Agency "Guidance on prevention of medication errors with high-strength insulins" London, 27 November 2015 (ref. EMA/134145/2015): 3 pages.

21- European Medicines Agency - PRAC "Risk minimisation strategy for high strength and fixed combination insulin products - draft addendum to the good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors" London, 14 April 2015 (ref. EMA/686009/2014): 14 pages.

2. Specific comments on text

Line number(s) of the relevant text <i>(e.g. Lines 20-23)</i>	Stakeholder number <i>(To be completed by the Agency)</i>	Comment and rationale; proposed changes <i>(If changes to the wording are suggested, they should be highlighted using 'track changes')</i>	Outcome <i>(To be completed by the Agency)</i>
		<p>Comment:</p> <p>Proposed change (if any):</p>	
		<p>Comment:</p> <p>Proposed change (if any):</p>	
		<p>Comment:</p> <p>Proposed change (if any):</p>	

Please add more rows if needed.