



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 septembre 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. Examen extension d'indication : CORTIMENT 9 mg (induction d'une rémission chez des patients souffrant d'une colite microscopique) (budésouide) (CT-19222) – FERRING SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe au suivant qui est le CORTIMENT.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport. Nous avons un expert, Monsieur Bigard, pour lequel il n'a pas été identifié de lien susceptible de le mettre en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Bigard. Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation du CORTIMENT et désolé pour le retard qu'on vous a imposé.

Monsieur le chef de projet, vous avez la parole.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. CORTIMENT est une spécialité à base de 9 mg de budésouide qui se présente en comprimés à libération prolongée. Cette spécialité a été déjà indiquée dans le traitement de la rectocolite hémorragique et a obtenu, en septembre 2020, une extension d'indications pour induire la rémission chez les patients qui souffrent d'une colite microscopique active. Le laboratoire demande la prise en charge en ville et à l'hôpital. Le budésouide est un corticoïde agissant localement.

Pour rappel, lorsque la Commission s'est prononcée dans son indication pour le traitement de la rectocolite, elle avait considéré que le service médical rendu était faible et qu'il n'y avait pas d'amélioration du service médical rendu. Elle avait souligné le fait qu'il était d'usage de réduire la dose de corticoïdes progressivement et que la dynamique actuelle du médicament ne le permettait pas puisque les comprimés ne sont pas sécables. À ce jour, le médicament n'est pas remboursable.

Dans le traitement de la colite microscopique, deux sous-types principaux sont distingués : le collagène ou la lymphocytaire. La prise en charge passe par l'éradication, si possible, des facteurs déclenchants. À noter que des médicaments sont souvent associés à la survenue de ces événements, en particulier les inhibiteurs de la pompe à proton, seuls ou associés aux inflammatoires. En cas d'échec des mesures d'éviction des facteurs déclenchants, le principal traitement médicamenteux, c'est le budésouide et c'est le seul médicament qui a une AMM actuellement dans cette indication. La durée préconisée est de huit semaines.

Le laboratoire revendique un SMR important. Il le positionne comme un traitement de première intention. Pas de revendication d'ASMR et pas d'intérêt de santé publique revendiqués. À l'appui de ses revendications, le laboratoire ne présente pas de données pour sa spécialité, pour CORTIMENT. C'est un dossier bibliographique et ce sont principalement des études d'assez bonne qualité, contrôlées et randomisées contre placebo essentiellement. Elles ont déjà été examinées par la Commission, notamment pour l'examen d'ENTOCORT, également une spécialité à base de budésouide. Il y a trois spécialités actuellement à base de budésouide en France, en dehors de CORTIMENT, ENTOCORT et MIKICORT.

Parmi les données qui ont été présentées, la plupart ont déjà été vues par la commission. On peut signaler deux études nouvelles, dont une méta-analyse publiée récemment, en 2019, qui confirme l'efficacité de ce médicament contre placebo. Par contre, si on essaie de comparer les spécialités à base de budésonide, on n'a pas vraiment d'éléments pour considérer qu'il y en ait une qui apporte quelque chose de plus par rapport aux autres. En revanche, il faut souligner à nouveau le point du dossier qui est le fait que les comprimés ne sont pas sécables. Or, comme dans la rectocolite hémorragique, du fait que ce soit un corticoïde, il est préconisé une réduction progressive de la posologie, ce qui ne sera pas très facile à mettre en œuvre avec ce produit.

Voilà pour le point sur les principales données. Pour l'expertise, on avait fait appel au Professeur Bigard, d'une part, et le Docteur Blondon également qui a rendu un rapport. Vous avez reçu les deux rapports en préparation de la Commission.

M. le P^r COCHAT, Président.- Monsieur Bigard.

M. le P^r BIGARD.- C'est un dossier un peu étrange puisque tous les essais ne concernent pas le médicament que vous devez évaluer. Il y a deux médicaments identiques qui sont l'ENTOCORT et le MIKICORT du point de vue libération, qui est une libération à partir de pH > 7, c'est-à-dire à partir du duodénum, qui se fait essentiellement dans le grêle terminal et le côlon droit. Ce médicament a une galénique différente avec des couches supplémentaires qui font qu'ils devraient être libérés plus tard. Ce n'est pas évident quand même. Le budésonide commence à agir sur la maladie inflammatoire de l'intestin, que ce soit la maladie de Crohn, la RCH ou ici, ces colites microscopiques, probablement par un effet des corticoïdes. D'ailleurs, il y a les effets des corticoïdes habituels probablement moins importants. L'efficacité est moins importante généralement dans le Crohn et c'est moins important comme efficacité par rapport à la prednisone 40 mg. Donc on a un corticoïde avec une grille différente et le dossier comporte deux médicaments qui ont une galénique un peu différente. Nous sommes un peu étonnés d'avoir un dossier qui ne correspond pas aux médicaments. Il n'y a aucune étude avec le CORTIMENT, alors qu'il y avait des études avec le CORTIMENT sur la rectocolite hémorragique.

Les essais ont été faits essentiellement pour le glutenofab que pour le laboratoire du Docteur Panke en Allemagne. Beaucoup d'essais ont été coordonnés par Milke depuis une vingtaine d'années. On a des essais concluants. C'est plus efficace que les corticoïdes à deux mois, puisque l'AMM n'a que deux mois. Qu'est-ce qui se passe après ? D'ailleurs, il y a des essais sur le traitement au long cours dans les mois suivants où il faut reprendre le médicament. C'est une situation extrêmement fréquente en pratique. Lorsque vous arrêtez le médicament, les patients vont rechuter et la diarrhée va réapparaître. On a besoin de diminuer la corticothérapie progressivement, ce qu'on ne peut pas faire avec ce médicament.

On est très gêné par rapport à ce dossier puisqu'on a des essais qui ne sont pas faits avec ce médicament. On a une galénique qui n'est pas adaptée à la diminution progressive de 9 mg, en passant à 6 mg, puis à 3 mg. Personnellement, j'ai trouvé que vraiment, ce n'était pas un très bon dossier. Je trouvais que le service médical vendu était plutôt faible, voire inexistant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- On parlait tout à l'heure de dossiers insuffisants. On peut dire que le dossier est inexistant. Ceci dit, ce qu'il faut savoir, c'est que la maladie concernée qui est une pathologie rare, dans la colique microscopique, on a un traitement, comme l'a dit Monsieur Bigard, de référence dont l'efficacité a été bien démontrée, le budésonide avec les deux formes habituellement recommandées. Et là, on a une nouvelle forme de budésonide avec une galénique un petit peu différente, en théorie mieux adaptée à la délivrance colique, mais ça reste totalement à démontrer en pratique clinique. Il n'y en avait absolument pas. C'est tout ce qu'on a dans le dossier puisqu'il n'y a rien qui concerne directement cette nouvelle galénique.

J'avais un raisonnement un petit peu inverse en sachant que l'enjeu me paraît finalement assez faible, qui était de considérer cette nouvelle forme de budésonide comme une sorte d'hybride. Pour cette raison, malgré l'absence de démonstration spécifique et d'avoir une présomption d'efficacité similaire, l'accepter comme une sorte d'hybride, c'est tout à fait discutable.

M. le P^r BIGARD.- Il faut savoir que l'étude scintigraphique que nous est présentée disant que le médicament budésonide se libérerait un peu plus tard par rapport aux autres, c'est une étude chez des volontaires sains, chez les sujets normaux qui ne sont pas diarrhéiques. C'est difficile d'extrapoler à des patients diarrhéiques. On n'a pas de preuve de cette efficacité potentiellement supérieure.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Bonjour. J'avais une question de pneumologue. Monsieur Bigard, dans votre rapport, si j'ai bien compris, vous ne saviez pas trop si le budésonide agissait de manière locale ou systémique, ou une part locale et systémique. Je voulais avoir votre opinion là-dessus. Est-ce que vous pensez que le budésonide, utilisé par les gastro-entérologues, agisse de manière prépondérante et de manière locale ou par la systémique du *first pass* hépatique.

M. le P^r BIGARD.- Je pense que c'est très différent entre la pneumologie et la gastro-entérologie. En pneumologie, on met directement le médicament au niveau des bronches, tandis qu'au niveau du tube digestif, vous faites avaler un médicament qui aura à parcourir plusieurs mètres d'intestin pour normalement arriver sur ses cibles. Quand on traite les patients de façon un peu prolongée, parce que malheureusement, dans la maladie de Crohn, dans certaines formes rares d'enthésopathie, on est forcé de les traiter pendant plusieurs mois. On voit apparaître des effets systémiques assez clairs, moins violents avec la prednisone, c'est sûr. Il y a un effet systémique clair.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- J'avais une question parce que je n'ai peut-être pas bien compris le dossier. Nous n'avons pas, à disposition, d'études de bioéquivalence entre les différentes formes de budésonide, c'est bien cela ? Il n'y a pas de bioéquivalence démontrée entre les différentes formes, alors que le dossier repose sur une autre forme. J'ai bien compris.

M. le P^r BIGARD.- Il n'y a aucune étude de bioéquivalence. On dit simplement dans les RCP que comme pour les autres, on a environ 10 % de disponibilité systémique. C'est mis simplement comme ça.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Ceci dit, si tu présumes un effet topique, là encore, je suis tout à fait d'accord avec toutes les réserves que fait Monsieur Bigard là-dessus, si tu présumes un effet topique, la bioéquivalence n'est pas difficile à démontrer.

M. le P^r COCHAT, Président.- Valérie Garnier.

M^{me} le D^r GARNIER, pour la HAS.- Ce qui me gênait, c'était cette absence démontrée de bioéquivalence. Apparemment, c'est un médicament déjà connu. Ce qui me gêne surtout, c'est cette difficulté de pouvoir effectuer une désescalade avec le même médicament. Je pense qu'il faut vraiment encourager, si on accepte le médicament, qu'il y ait des formes qui sortent de la même manière, mais avec des dosages plus restreints. Sinon, on aura des difficultés avec des patients qui ont commencé ce traitement avec ce médicament-là et sur lesquels on devra switcher sur un autre pour pouvoir faire la désescalade. C'est vraiment encourager cette forme.

M. le P^r BIGARD.- C'était un vœu de la commission, il y a plusieurs années, qui n'a pas été rempli.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions, commentaires ou objectifs ? Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Juste un point à ce propos. Effectivement, les propositions du laboratoire d'espacer les doses pour faire la décroissance ne sont pas recevables puisqu'il n'y a absolument pas de démonstration de non-infériorité par rapport à l'attitude de diminuer les choses quotidiennes.

M. le P^r COCHAT, Président.- D'une part, et au prix aussi peut-être d'une moindre observance. Françoise.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Une question au Professeur Bigard. Est-ce que vous avez besoin de ce médicament pour traiter ces malades ?

M. le P^r BIGARD.- Non.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Monsieur Bigard.

M. le P^r BIGARD.- Merci beaucoup.

M. le P^r COCHAT, Président.- Au revoir. Le bureau proposait de conditionner l'avis à la mise à disposition d'une forme galénique adaptée et d'attribuer un SMR modéré.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'était dans une vision optimiste. La deuxième chose, c'est : est-ce qu'on peut conditionner un avis réglementairement à quelque chose ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Non. On peut le mettre.

Une intervenante.- À titre personnel, je suis assez impressionnée par la réponse que vient de donner (*inaudible 03 :08 :55*).

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai qu'on ne sait pas ce que veut apporter ce produit.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est un médicament coucou.

Un intervenant.- C'est un Metoo.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un Metoo incomplet puisqu'on n'a pas la galénique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous dis ce que le bureau avait proposé. On peut faire un autre choix. Si vous voulez, on peut commencer par voter SMR suffisant, insuffisant.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Je voulais juste poser une question parce que ce n'est pas hyper clair pour moi. Le principe actif du budésônide est dans le domaine public ? Si c'était un générique, pour enregistrer un générique, il faut prouver qu'il y a une bioéquivalence ou non ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je crois que c'est un générique.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Cela ne pourrait pas être un générique des formes disponibles. Parce que les génériques, on les passe en PIS en les alignant sur la forme princeps.

M^{me} KONE, pour le SEM.- Mais là, pour vous, ce n'est pas un générique, justement.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Pourquoi ?

M^{me} KONE, pour le SEM.- Ils ont dû faire une procédure de reconnaissance mutuelle parce que justement, la présentation est différente. Ce sont des comprimés à libération prolongée. Je vais essayer de retrouver le détail.

Un intervenant.- Est-ce que cela pourrait être un hybride, ce qu'on appelle un hybride ou ça n'a rien à voir ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une procédure européenne par reconnaissance mutuelle. Ce n'est pas un statut de générique, c'est une AMM fondée sur un dossier bibliographique avec la particularité que ce dossier bibliographique repose sur des études qui ont été faites avec d'autres spécialités à base de budésônide. Comme insisté par l'expert, la différence entre les spécialités, c'est la galénique.

Enfin, pour être pratico-pratique sur la désescalade de dose, ENTOCORT est disponible en dosage à 3 mg, alors que celui-là est disponible en dosage à 9 mg. Je l'indiquais en introduction, comme les comprimés ne sont pas sécables, d'où la discussion que vous avez puisque pour faire cette désescalade de dose, il va falloir soit changer de spécialité, soit espacer les prises.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote. On vote suffisant, insuffisant.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- En raison du nombre de présents et de leurs statuts, Messieurs Luton, Bru, Lega, Favory et Bonnet ne peuvent pas prendre part au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons une voix pour un SMR suffisant et 21 voix pour un SMR insuffisant. C'est donc un SMR insuffisant.

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