



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juillet 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. TRIMBOW 88/5/9 µg* (béclométasone) (CT-19264) CHIESI SAS Inscription (CT)

Pierre Cochat, le Président.- Nous passons à TRIMBOW.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôts, donc Monsieur Bru, et Monsieur Blondon peuvent réintégrer la CT.

Le chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Pour TRIMBOW, il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes de Sécurité sociale des collectivités, de TRIMBOW en poudre pour inhalation. C'est une spécialité à base de béclométasone, formotérol et glycopyrronium, c'est-à-dire un corticoïde, un LABA et un LAMA. C'est un complément de gamme de TRIMBOW en solution. Ces deux formes galéniques ont la même indication.

Pour rappel, en septembre 2019, vous aviez octroyer un SMR modéré dans le traitement de la BPCO sévère chez les patients non traités de façon satisfaisante par une association corticoïde LABA ou corticoïde LAMA, et insuffisante dans la BPCO modérée.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de phase...

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pardon, il y a un expert qui ...

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est pour ADCETUS. Nous allons peut-être terminer. Il est 11 heures 30, dis-lui qu'il y aura un petit retard si tu peux.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- D'accord. Merci.

Le chef de projet pour la HAS.- Pour cette demande d'inscription de la forme de poudre, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de phase I de pharmacovigilance chez les volontaires sains. Les résultats n'ont pas montré de bioéquivalence stricto sensu entre les deux formes, poudre et solution sur l'exposition systémique totale et la disponibilité pulmonaire. C'est pourquoi une autre étude de non-infériorité a évalué la forme de poudre versus la forme solution. Cette dernière a montré la non-infériorité sur des critères fonctionnels respiratoires fondés sur le VMS.

Serge Kouzan a fait un rapport sur ce dossier. Je vous propose de l'écouter.

M. Kouzan, membre de la CT.- Je vais essayer d'être bref. Je voudrais juste rappeler que le diable réside dans les détails et déjà les modalités de prescription des formes inhalées sont toujours négligées par tout le monde. Alors qu'il est absolument fondamental de montrer comment se servir d'un dispositif parce que l'efficacité est absolument dépendante des modalités d'utilisation.

Lorsque l'on inhale un produit, une partie atteint le site actif après beaucoup de détours, et l'autre partie est déglutée. Les deux participent à l'imprégnation médicamenteuse. Ce qu'il faut savoir, c'est que quand on prend un corticoïde inhalé à dose forte, il est estimé que l'imprégnation systémique est à peu près l'équivalent d'une dose de 5 milligrammes de Solupred par jour. Elle n'est donc pas nulle.

En gros, pourquoi ce dossier n'est pas passé en PIS, c'est parce que c'est une forme poudre qu'ils ont comparée à une forme spray de trois médicaments. Dans l'étude de pharmacocinétique, quand on regarde à la fois les Cmax et les aires sous la courbe, on se rend compte que la poudre entraîne une exposition plus importante. Par exemple, en ce qui concerne le parasympholytique, la concentration maximale est multipliée par 2,9, l'aire sous la courbe par 1,2, le formotérol, c'est 1,8 à 1,9, le corticoïde de base, c'est 1,3 et 2,5. Par contre, le produit métaboliquement plus actif, c'est -13 %. Il n'y a vraiment pas d'équivalence sur le plan pharmacocinétique.

C'est pour cela qu'il y a eu, à la demande de l'EMA, des études de pharmacodynamie. Malheureusement, ce sont des études de pharmacodynamie qui se sont uniquement focalisées sur le VEMS. En gros, cela montre que c'est grosso modo équivalent. Certains critères sont des tautologies. Par exemple, le VEMS résiduel à 24 heures, où il y a plus de médicaments et où la variation de l'un c'est zéro et l'autre c'est zéro. C'est sûr que zéro est non inférieur à zéro. Sinon, il y a quelques critères fonctionnels, comme la variation de BEMS, plus de 100 millilitres, c'est 36 % versus 35 %. En gros, la seule chose qui aurait été intéressante, c'est de savoir si l'imprégnation corticoïde telle que mesurée par l'effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire est différente. Or, cela n'a pas été fait.

Malgré les insuffisances de ce dossier pour lequel il n'y a pas vraiment d'équivalence pharmacocinétique, je pense que l'alignement sur l'évaluation précédente est admissible plutôt que justifiée. Voilà ce que je voulais dire.

Pierre Cochat, le Président.- OK, très bien. Un commentaire de Valérie.

Mme Garnier, membre de la CT.- Merci. C'est pour aller dans le sens de Serge, quand il parle de compliance. S'il y a une étude qui peut prouver que la compliance joue un rôle important là-dedans, c'est bien cette étude. Puisque dans l'étude, la solution est aussi utilisée soit avec une chambre d'inhalation, soit sans chambre d'inhalation. Là, on a également des différences selon si elle est utilisée d'une manière ou d'une autre. TRIMBOW dans cette forme de poudre, c'est un dispositif Next à l'heure 2.53.28 qui ne nécessite pas de coordination main-poumon, contrairement à la solution. Là aussi, il y a peut-être une différence d'efficacité concernant l'adhésion au traitement.

Effectivement, pour moi, il n'y a pas de chance, d'autant plus que l'on a un précédent avec une autre spécialité aussi qui avait été développée en solution, puis en poudre dans le dispositif Next à l'heure, et nous n'avons pas fait de différence.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Effectivement, le Bureau propose un alignement des conclusions de la forme poudre sur sous la forme solutions, c'est-à-dire un SMR modéré pour la BPCO sévère et un SMR insuffisant pour la BPCO modérée, avec dans les deux cas un ASMR V.

M. Kouzan, membre de la CT.- Et une absence d'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Et une absence de l'ISP. Ils ont demandé l'ISP ou pas ?

Le chef de projet pour la HAS.- Non, ils ne demandaient pas.

Pierre Cochat, le Président.- Et D'accord.

Le chef de projet pour la HAS.- Je peux ajouter quelque chose ?

Pierre Cochat, le Président.- Bien sûr.

Le chef de projet pour la HAS.- A la suite de l'étude de non-infériorité, vu les données fournies par l'EMA, une étude de surveillance PASS a été demandée. Il serait peut-être intéressant que la commission ait à disposition des résultats de cette étude de surveillance, lorsque les résultats seront disponibles. Ce n'est pas avant quelques années, mais ce serait intéressant.

Autre chose également, je vous rappelle que la commission avait demandé la primo-prescription par un pneumologue, pour la forme solution, je vous propose d'aligner pour la forme poudre.

Enfin, il y avait des données, une étude de post-inscription qui avait été demandée pour la forme solution. Je vous propose qu'ils complètent avec la forme poudre.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. On va peut-être voter sur SMR et ASMR, comme je viens de le dire, avec deux niveaux, BPCO sévère et BPCO modérée, en commençant par la BPCO sévère. On vous propose un SMR modéré, puis la BPCO modérée, ou on vous propose un SMR insuffisant, puis l'ASMR V et finalement la prescription par pneumologue, comme c'est fait pour l'autre forme.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- On vote carrément pour l'alignement.

Un intervenant.- Ce serait plus simple.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- On fait un seul vote.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons déjà les deux mêmes niveaux, BPCO sévère et BPCO modérée ?

M. Kouzan, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Alors d'accord.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Juste, si on vote alignement, du coup il y a le problème de la prescription réservée qui est incluse dans l'alignement, ce qui me dérange un peu.

Pierre Cochat, le Président.- On peut le voter séparément.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Je trouve que la prescription réservée n'est pas plus justifiée que la fois précédente, les trois premiers, on peut les prescrire séparément, et ce n'est pas réservé si l'on est prescrit séparément. Je ne vois pas la justification de les réserver quand on les prescrit en un seul produit.

M. Kouzan, membre de la CT.- La justification, c'est qu'actuellement, dans la BPCO, et déjà du seul fait des spécialistes, il y a une sur-prescription des corticoïdes inhalés. La moitié des corticoïdes inhalés sont prescrits à des gens qui n'en ont pas besoin.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais cela ne justifie pas pour autant. Cette sur-prescription est le fait autant des pneumos que des généralistes. Cela ne justifie pas la prescription réservée. C'est un constat avec lequel je suis d'accord. On peut faire des remarques sur l'utilisation effectivement des corticoïdes, mais pour autant, je trouve que cela ne justifie pas la prescription réservée.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a un point qui m'ennuie et un autre que je partage. Celui qui m'ennuie, c'est que ce serait vraiment aberrant de ne pas voter la même chose que pour l'autre forme aujourd'hui. Or, nous n'allons pas remettre à zéro l'ensemble des votes de la forme précédente. Ce n'est pas très cohérent.

Si l'on va plus loin dans la nuance de prescription, il faudrait même peut-être, et là cela va compliquer, séparer la BPCO sévère de la BPCO modérée. En tout cas la question se pose. Cela m'ennuie pour le coup, je t'avoue, François. D'habitude, je suis très favorable aux prescriptions aux généralistes. Là, j'avoue que cela me gêne un peu.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Tu as raison Pierre, mais ce n'est pas cohérent de penser que le généraliste, quand il les prescrit de façon individuelle, il ne le fait pas. Et parce qu'on a un produit qui allait de soi, on ne peut pas. Je suis d'accord avec ce que tu dis, mais c'est complètement illogique.

Un intervenant.- Ce n'est pas cohérent du tout.

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

M. Kouzan, membre de la CT.- Je voudrais tout de même dire que quand il y a un 3 en 1, le laboratoire va présenter cela comme un progrès, une facilitation, etc., alors que c'est une prescription inutile. C'est aussi plus facile de commencer à rééduquer un chaland plus petit de spécialistes que l'ensemble des généralistes. Je crois vraiment que c'est important que la prescription soit réservée à des pneumologues parce qu'il y aura une pression commerciale plus faible, pour un faux progrès.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose que l'on sépare les deux votes. Je suis très ennuyé.

M. Kouzan, membre de la CT.- Je suis d'accord pour séparer, mais je maintiens.

Pierre Cochat, le Président.- Mais si l'on sépare et que l'on a abouti sur un vote différent pour la poudre et pour la solution, on n'aura pas l'air malin. Parce que là, pour l'argumenter, cela ne va pas être facile. Il s'agit aussi de notre crédit. On ne peut pas tout reprendre, formellement, on ne peut pas le faire aujourd'hui, parce que cela obligerait à reprendre l'autre produit et on ne le peut pas. J'avoue que l'on est un peu coincé, même si j'adhère complètement aux arguments de François et de Michel.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On peut voter alignement ou pas alignement. Si ce n'est pas alignement, à ce moment-là, on refera tout le vote.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, alignement en incluant la prescription. Ce n'est pas une mauvaise idée. Si dans l'alignement ou pas, vous incluez le prescripteur, alors OK. C'est une bonne idée et cela fait gagner du temps.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- « Alignement sauf », et ce que vous ne souhaitez pas aligner.

Pierre Cochat, le Président.- S'il n'y a pas d'alignement, on refera un tour et à ce moment-là, on verra.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour l'alignement et une abstention.

Pierre Cochat, le Président.- Je comprends ton amertume, François. Le vote est un peu parasité par l'historique, finalement.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Ce n'est pas du tout une amertume, Pierre. C'est juste qu'on mélange deux choses. Je suis complètement d'accord sur l'alignement du SMM et de l'ASMR, sauf que je ne peux pas exprimer mon désaccord sur l'autre point.

Je suis d'accord aussi dire que ce n'est pas conséquent de ne pas aligner, mais je suis persuadé que le groupe aurait voté séparément une prescription réservée, j'aurais été plus à l'aise.

Pierre Cochat, le Président.- Non, je ne pense pas, parce que je l'avais bien annoncé comme cela. C'est-à-dire que si on n'alignait pas, cela veut dire que l'on n'incluait pas la prescription par les généralistes. Ceux qui ont voté pour l'alignement ont voté pour le package.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Je pense que si l'on avait fait deux votes, nous aurions abouti à un alignement de fait. C'est tout ce que je veux dire.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je suis d'accord. C'est un problème de fond qui est certain, c'est vrai, je suis d'accord.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Il va se reposer.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons passer à l'ADCETRIS, parce qu'on a un expert qui nous attend.

M. Guillot, membre de la CT.- François ne peut pas tout de même exprimer dans le vote qu'il n'est pas d'accord avec tel point ? Il est d'accord pour l'alignement, sauf pour tel point, comme quand on veut se faire identifier sur un vote.

Pierre Cochat, le Président.- Ah oui, tout à fait. C'est tout à fait possible.

M. Guillot, membre de la CT.- Cela permettra qu'il puisse s'exprimer.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. J'ai même relu le règlement intérieur.

M. Lacoïn, membre de la CT.- J'aurais pu voter dans le sens : l'alignement, en exprimant le fait que je n'étais pas d'accord sur la prescription réservée.

Pierre Cochat, le Président.- On peut le rajouter.

M. Guillot, membre de la CT.- Chacun s'exprime et voilà.

M. Lacoïn, membre de la CT.- On peut le noter comme cela, d'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Le règlement intérieur précise que chacun d'entre vous peut justifier son vote s'il le souhaite, dans tous les cas.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- D'accord, donc je change les votes.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Parfait. Merci.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Je supprime votre abstention et je vous place du côté de l'alignement. Nous avons donc 21 voix pour l'alignement, et je ferai mention dans le compte-rendu de votre réserve au niveau de la prescription.

M. Lacoïn, membre de la CT.- Merci.

Claire Brotons, pour la HAS.- Je propose une adoption sur table pour ce dossier.

Pierre Cochat, le Président.- OK.

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