



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 septembre 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.

1. FLUCORTAC 100 µg/mL (fludrocortisone (acétate de)) (CT-19778) – Examen – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- On enchaîne avec la FLUDROCORTISONE, les fludrocortisones.

Madame Luzio, pour la HAS.- Pour ce dossier, pas de déport. Concernant les liens de Monsieur Régis Coutant il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

(Monsieur Coutant rejoint la séance.)

Monsieur Coutant.- Bonjour.

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Régis. Merci de te joindre à nous. On a un peu de retard, désolé. On va voir avec toi le FLUDROCORTISONE qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on te donnera la parole. On a aussi l'intervention d'associations de patient. Pour le FLUCORTAC, on aura aussi l'intervention d'un de nos experts internes qui est le professeur Jean-Claude Daubert. Je ne sais pas par quoi vous voulez commencer.

Un chef de projet pour la HAS.- On va commencer par FLUDROCORTISONE ACCORD, puis j'enchaînerai avec le FLUCORTAC pour les deux indications, dans un second temps.

[...]

Monsieur Coutant.- Très bien. J'ai rendu mon rapport courant août, je ne sais pas si vous l'avez sous les yeux. Je suis en déplacement. Il avait la question des indications qui étaient différentes du médicament référencé, le FLUCORTAC et à la question de l'insuffisance surrénalienne primaire, maladie d'Addison et traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales. J'avais répondu que c'était effectivement deux indications logiques du minéralocorticoïde, puisque dans ces deux maladies, il y a un déficit de production d'aldostérone et que le but de la FLUDROCORTISONE est de remplacer ce déficit. Je dirais même que l'inscription telle qu'elle est formulée est plus conforme même à notre pratique, parce que dans l'inscription initiale, on parlait aussi d'insuffisance corticosurrénalienne secondaire. Or dans la secondaire en général, on n'a pas de déficit en minéralocorticoïde.

Si on résume les indications telles qu'elles mentionnées là, sur une insuffisance surrénalienne, maladie d'Addison et une hyperplasie des surrénales, ce sont deux indications phares de l'insuffisance surrénalienne. Quand on regarde un peu ce que cela présente en fréquence, les maladies d'Addison, on dit que c'est 70 à 140 par million d'habitants, ce qui veut dire probablement une dizaine de milliers de personnes en France. L'hyperplasie des surrénales dans la forme classique, c'est-à-dire celles où il y a un déficit en minéralocorticoïde, et un pour 15 000 naissances. Ce qui veut dire que si vous multipliez cela par le nombre de sujets qu'il y a chaque année, c'est autour de 60, multiplié par l'espérance de vie, on arrive autour de 5 000 sujets. Les deux indications rassemblées, c'est pour moi, autour de 15 000 sujets, en tout cas pas plus de 20 000.

Voilà pour ce qui est de la mention.

Ensuite, en ce qui concerne la forme. Je veux bien que vous me précisiez si on est en train de discuter de la forme en solution vivable ou de la forme en comprimés à 100 microgrammes.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour l'instant, on se concentre sur la forme comprimé. On verra suite à la forme solution buvable dans un deuxième temps, après le vote de ce produit.

Monsieur Coutant.- D'accord, très bien. En fait, pour reprendre un peu les posologies habituelles du FLUCORTAC dans les insuffisances surrénaliennes primaires chez les enfants, chez les nouveau-nés, on considère que la posologie initiale de base est de 50 microgrammes par jour. Par contre, effectivement, avec la croissance jusqu'à l'âge adulte, on va aboutir à des posologies à l'âge adulte qui sont comprises entre 100 et 200 microgrammes par jour et qui, dans quelques cas, peuvent être plus fortes que 200 microgrammes par jour, de l'ordre d'un comprimé à 0,1, soit matin et soir, soit en une seule prise. Parfois, cela peut être un peu plus fort, mais ce n'est pas si fréquent.

La forme en 100 microgrammes est appropriée au fait que cela ne multiplie pas les comprimés et on peut considérer que cela va faciliter l'observance. Si vous avez un comprimé à prendre, soit deux comprimés à prendre en une fois, soit un comprimé matin et soir, c'est effectivement plus simple que des comprimés qui se surajoutent l'un à quelque part, en termes d'observance, probablement quelque chose qui est plus simple derrière cette formulation.

Là, je me suis mis volontairement dans l'aspect adolescents, adultes, parce que c'est vrai que c'est plutôt à ces âges qu'on peut imaginer que la forme en 100 microgrammes est intéressante par rapport à la forme à 50 microgrammes. Chez les nouveau-nés. On est plutôt sur du 50 microgrammes par jour. En pratique, on utilisera plus la forme à 50 sécable concrètement, ou, puisque c'est l'objet de la discussion à venir, la forme en FLUDROCORTISONE suspension.

Il est clair que dans le courant du traitement d'une insuffisance en minéralocorticoïde, on arrive à des posologies qui vont être de l'ordre à 100 ou 200 programmes en deux fois ou en une fois, 100 fois 2 ou 200 microgrammes en une fois. Du coup, la forme en 100 programmes est une galénique intéressante.

Je ne sais pas si vous avez des questions par rapport à cela ou si ces éclairages vous suffisent.

Pierre Cochat, Président.- OK. Merci beaucoup. Il y a peut-être des questions. *A priori*, il n'y a pas de questions. Tes explications paraissent claires. On peut peut-être les voter séparément ou on passe à l'autre directement.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est ce qu'on vous proposait. C'était de les voter séparément.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, donc là, on voterait les comprimés, la FLUDROCORTISONE. Puisqu'on va voter, Régis, il faudrait que tu puisses te déconnecter

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Il y a la contribution Pierre.

Pierre Cochat, Président.- Oui, il y a la contribution.

Monsieur Coutant.- Peut-être que je peux effectivement éteindre et rallumer.

Pierre Cochat, Président.- Non, pour l'instant, on va faire la contribution des associations de patients. Après, on te demandera de te déconnecter et on te recontactera pour te reconnecter.

Monsieur Coutant.- Pas de souci, très bien.

Pierre Cochat, Président.- Vas-y Jean-Pierre.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est Catherine pour la pédiatrie. On est partagé.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je pensais que ce n'était pas la pédiatrie tout de suite.

Pierre Cochat, Président.- C'est les comprimés d'abord, mais qui sont utilisés aussi en pédiatrie.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- La contribution conclue sur la forme pédiatrique.

Pierre Cochat, Président.- Autant la lire maintenant dans ce cas.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je vais lire la pédiatrie Jean-Pierre, comme cela, au moins, c'est fait.

C'est une association des surrénales. Elle a 85 adhérents. Elle est non agréée, ses liens d'intérêt sont déclarés. Ils décrivent la maladie et justement, le diagnostic est fait à la naissance avec un dépistage néonatal systématique. C'est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, et qui se caractérise par l'absence de production de deux hormones vitales, le cortisol et l'aldostérone. L'aldostérone est remplacée par l'acétate de fludrocortisone. Cette hormone est vitale et le pronostic vital est engagé.

Lorsqu'ils doivent confier leur enfant à une tierce personne, il y a l'angoisse des parents dans le vécu quotidien de la maladie, l'angoisse des parents ou le refus des lieux d'accueil des enfants de recevoir l'enfant pour ne pas avoir à donner le traitement. Quelquefois, ils sont dans l'impossibilité de trouver une personne qui accepte, et sont obligés de confier l'enfant à une crèche. A l'école, malgré les PAI, certains directeurs d'école refusent de les scolariser et les parents sont obligés de se déplacer ou de déplacer une infirmière libérale sur le lieu scolaire pour administrer le traitement. C'est un vrai casse-tête pour les familles.

Ensuite, les crises d'insuffisance surrénale aiguë peuvent arriver si le traitement substitutif n'est pas correctement administré ou n'a pas été adapté aux circonstances. Cela reste une angoisse pour les parents, principalement lorsque l'enfant ne peut pas encore s'exprimer. Dans les premiers mois de la vie, certains parents s'isolent et évitent toute vie sociale. Pour leur sortie scolaire, souvent, les mamans prennent la journée de congé pour les accompagner.

Pour les enfants, il n'y avait pas de thérapeutique adaptée. Sur les dosages, c'étaient des comprimés de 38 grammes ou 50 microgrammes. Il fallait refaire le dosage. Les parents restaient inquiets sur les modalités d'administration, les dosages qui pouvaient changer et la préparation qui étaient des préparations magistrales et qui n'avaient pas adjoint les notices d'information dans les pharmacies qui pratiquaient ces préparations magistrales. Cela créait un stress supplémentaire pour les familles.

Quelles sont les principales attentes des personnes et des parents ? C'est une forme buvable qui peut être administrée dès la naissance, avec un dosage adapté et qui est moins préoccupant sur les dosages qui varient dans la petite enfance.

Pierre Cochat, Président.- On le verra avec l'autre.

Catherine Simonin, membre de la CT.- L'acétate de fludrocortisone est prescrite à tous les insuffisances surrénaliens primaires, ce qui ne pose pas de problème pour les adultes ayant à leur disposition le FLUCORTAC. Ce sera le premier médicament pédiatrique dans l'hyperplasie congénitale surrénaliennes.

J'en ai terminé avec cette contribution. Merci.

Pierre Cochat, Président.- OK, très bien. Malgré tout, j'ai une question pour toi Régis. Le laboratoire, dans ses demandes, dissocie la maladie d'Addison à l'hyperplasie congénitale, notamment pour l'évaluation de l'ASMR. Ça pose le problème de la comparaison avec d'autres traitements. Pour toi, est-il pertinent de faire une différence au niveau de l'ASMR entre l'Addison et l'hyperplasie surrénale ?

Monsieur Coutant.- Cela rejoint ce qui a été évoqué par l'association Surrénale. C'est-à-dire que pour une forme en comprimé à 100 microgrammes, pour moi, non. Parce que finalement, le problème qui a été évoqué et qui est tout à fait juste, c'est celui des petites posologies chez les nouveau-nés, puisque ce sont des enfants qui ont une hyperplasie qui est dépistée. Si on parle uniquement de la forme comprimé à 100 microgrammes, c'est une adaptation de posologie qui peut simplifier les prises des adolescents et des adultes. Pour moi, c'est du même ordre. Je ne vois pas d'amélioration du service médical rendu.

Pour les petits, c'est vrai que cela a été évoqué pour les jeunes enfants. L'AMM dit, pour des nouveau-nés, les posologies recommandées sont comprises entre 50 et 100 ou 150 microgrammes par jour. Mais la posologie minimum est de 50 microgrammes. C'est vrai que chez les nouveau-nés, on est conduit à mettre cette posologie minimum de 50. En général de faire un quadri, de séquer un comprimé de 50 microgrammes de FLUCORTAC en deux. Ou, et cela a été évoqué par l'association, de faire faire des préparations par les pharmacies. Ce ne sont pas forcément des suspensions, mais des préparations sous forme de comprimés ou de gélules qui vont permettre de donner des posologies plus petites.

Il y a une différence entre ce que l'AMM dit, qui est 50 microgrammes comme posologie recommandée dite minimum, et les pratiques qui sont effectivement souvent de donner, un peu moins et donc de recourir des préparations magistrales.

Mais dans le préalable de cette réunion, j'avais pu discuter avec les chefs de projet, et j'avais compris que l'on ne discutait que dans le cadre de l'AMM. L'AMM dit 50 microgrammes au minimum pour le traitement. Je ne sais pas si je suis clair dans ce que je vous dis là, c'est-à-dire l'AMM dit 50 microgrammes, une AMM de 50 microgrammes avec des comprimés à 50 microgrammes sécables, on y arrive en faisant 25 microgrammes fois 2. On y arriverait mieux chez des nouveau-nés avec des formes en suspension. Les formes en suspension ouvrent la possibilité de donner des posologies un peu différentes que celles de 50 microgrammes, qui correspondent à des pratiques des endocrino-pédiatres, mais qui ne sont pas des pratiques validées par l'AMM. Simplement, je pense qu'il y a un lien entre le fait que l'AMM dit 50 microgrammes, et les pratiques affichées des endocrino-pédiatres, qui ne peuvent pas dire qu'ils descendent en dessous.

Je ne sais pas si je suis clair dans ce que je vous énonce là. Cela vous paraît clair ? Mais la forme en suspension apporte quelque chose. Pour le dire en une phrase, la forme en suspension apporte quelque chose pour des nouveau-nés, pour les parents, effectivement. C'est clair qu'il faut considérer qu'il y a quelque chose d'intéressant, clairement.

Catherine Simonin, membre de la CT. - Je voudrais en effet poursuivre sur l'association, parce qu'ils disent que les doses prescrites varient entre 13 et 38 microgrammes, alors qu'il n'existe que des comprimés de 50 microgrammes sécables. Pour arriver à la dose, c'est vraiment perturbant pour les parents parce qu'ils s'inquiètent justement de la non-adaptativité des doses.

Monsieur Coutant. - C'est tout à fait juste. L'avis de l'association est complètement juste et traduit une réalité trafic. C'est-à-dire que les recommandations AMM sont de 50 microgrammes, ce qui fait qu'un certain nombre de collègues disent pour faire 50 microgrammes au minimum, je vais faire 25 microgrammes fois deux, mais on ne peut pas descendre en dessous. Ou si on descend en dessous, on a recours à des préparations de pharmacie. Là, tout dépend du niveau de fiabilité que le prescripteur va accorder à la préparation de pharmacie.

C'est ce que les associations traduisent. C'est-à-dire qu'elles traduisent le fait que des prescripteurs vont descendre en dessous des 25 microgrammes fois deux comprimés sécables et dans ces cas, ils recourent à des préparations de pharmacie, ce qui rajoute effectivement possiblement de la part des familles, un facteur d'inquiétude concrètement, puisqu'ils passent d'un comprimé identifié à quelque chose qui ressemble un peu, je vais être un peu caricatural, à l'application d'une recette.

Pour remettre un peu cette question de posologie dans le contexte, l'une des complications, l'un des ennemis à long terme affichés des hyperplasies des surrénales, c'est qu'ils ont très souvent des hypertensions à l'âge adulte et une tendance à l'hypertension. Les endocrino-pédiatriques, les endocrinologues se posent la question de savoir si cela ne serait pas dû à des posologies de minéralocorticoïde qui sont finalement plus importantes que celles qui seraient réellement nécessairement. C'est vrai que ces normes à 50 microgrammes en comprimés ne permettent pas de descendre de manière fiable en dessous, mais il y a la question de savoir si ce n'est pas déjà une posologie trop forte pour un nouveau-né. C'est une question qui reste

posée, je ne dirai pas que j'ai la réponse à cette question. C'est une question scientifique qui est posée.

C'est sûr que là aussi, une forme en suspension qui permettrait d'affiner les posologies ou tout au moins de permettre la posologie de 50 d'une manière plus confortable, c'est quelque chose d'intéressant.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Si je peux compléter, il existe aussi à l'AP-HP à Paris la possibilité d'obtenir à la pharmacie d'hôpital des comprimés à 10 microgrammes. Mais là, il faut que les parents se libèrent pour aller à la pharmacie de l'hôpital. C'est à Paris donc ce n'est pas accessible à tous. Je voulais préciser aussi ce point.

Monsieur Coutant.- Absolument, cela se fait dans les pharmacies hospitalières. Un certain nombre de préparations de cette nature sont dans les pharmacies hospitalières. Historiquement, c'était la pharmacie centrale de l'AP-HP qui faisait cela. Ça remonte à plusieurs années, mais c'était les seuls à faire cette préparation. Maintenant c'est un peu plus diffusé que cela, mais historiquement, c'était la pharmacie centrale de l'AP-HP.

Pierre Cochat, Président.- On a glissé un peu sur le FLUCORTAC et sur la présentation pédiatrique. Je me demande si on ne continuerait pas la discussion, ce qui est assez cohérent et qu'on vote les deux produits séparément. Mais après la discussion avec les experts. Le chef de projet est d'accord ?

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait, les deux dossiers ont été discutés, mais forcément, l'un dépend de l'autre, c'est un peu logique.

Pierre Cochat, Président.- Mais, du coup peut-être qu'il faut faire intervenir Jean-Claude maintenant, Jean-Claude Daubert.

Claude Daubert, membre de la CT.- C'est une indication très différente.

Pierre Cochat, Président.- Je suis désolé, mais la discussion a évolué un peu différemment de ce qu'on pensait.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est peut-être plus intéressant de conclure sur cette indication, peut-être pour les deux produits, après pour l'indication suivante. Ce sera peut-être un peu clair pour tout le monde.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. Par contre, l'autre chef de projet avait un commentaire.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'était pour dire qu'on avait justement organisé la CT pour éviter qu'on mélange les deux débats, parce que les formes galéniques sont différentes. Je voulais dire aussi que les revendications du laboratoire étaient différentes pour l'autre spécialité. C'est peut-être aussi pour cela...

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais on a tout de même discuté des présentations. On pourra parler d'hypotension après, je suis d'accord. Mais là, pour la partie purement endocrino, on a tout de même discuté des deux galéniques.

Monsieur Coutant.- J'avais compris. Excusez-moi, je vais me permettre, comme je suis à distance, c'est difficile de savoir à quel point est la discussion. Si j'interromps, excusez-moi de cette interruption. J'avais compris que les ASMR étaient, [...].

Un chef de projet pour la HAS.- [...] Après, pour FLUCORTAC, les revendications du laboratoire sont de niveau V dans les deux indications, mais le laboratoire revendique un ISP.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- [...]

Pierre Cochat, Président.- C'est pour cela que j'ai posé la question tout à l'heure à Régis. Ce n'est pas le logique.

Monsieur Coutant.- Moi, non plus, je ne comprends pas.

Pierre Cochat, Président.- Non, on est d'accord

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- La deuxième contribution de patiente reprend largement les éléments déjà présentés par Catherine, et insiste sur l'attente de la forme buvable par les parents. Cette forme galénique est vraiment attendue parce que, comme l'a dit Catherine, il y a un doute sur même la peremption, la dose de fludrocortisone dans les comprimés préparés magistralement. Je pense qu'éventuellement le IV peut être justifié par l'impact sur le traitement des enfants grâce à la forme buvable qui est plébiscitée dans la deuxième contribution.

Pierre Cochat, Président.- Nous en parlons après, mais ce n'est pas forcément sur l'ASMR que cela peut se jouer. Cela peut être l'ISP. Je propose que l'on discute de cela après, il faudrait que l'on termine sur la discussion purement surrénalienne entre les deux produits, et donc de l'intérêt de la forme orale chez les petits. J'avais une question tout de même, Régis, c'est que la présentation actuelle de la forme orale fait qu'on est limité à des paliers de 10 microgrammes. Dans la mesure où tu nous as dit que chez les nouveau-nés, la préconisation serait plutôt de faire 25 microgrammes deux fois, dans ce cas, cette forme buvable n'est-elle pas insuffisamment adaptée à la situation ?

Monsieur Coutant.- Non, le fait de pouvoir faire des paliers de 10 microgrammes me paraît très bien. Cela donne des marges d'adaptation tout à fait satisfaisantes du point de vue clinique.

Pierre Cochat, Président.- On oublie la posologie de 25 microgrammes ?

Monsieur Coutant.- Oui, parce que cela a été des contraintes de posologie. Comme la forme était de 50 microgrammes, on pouvait la séquer à 25 microgrammes, mais derrière cela, dans les pratiques... Vous avez cité la pratique de la pharmacie centrale de l'AP-HP qui était de préparer des gélules à 10 microgrammes, et dans ce cas, un certain nombre de praticiens ont donné 10 microgrammes fois trois, par exemple. Quand c'étaient des préparations, et de

temps en temps, c'était 12,5 le poids des disséables fois trois aussi. En fait, ces contraintes de posologie entre 12,5, 25 et 30 microgrammes sont liées plutôt à la galénique disponible en réalité. Mais une gradation à 10 microgrammes cela laisse vraiment une marge tout à fait bonne d'adaptation posologique.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Cela permettrait de jouer plutôt sur l'intérêt de santé publique plutôt que sur l'ASMR. Sur le plan purement surrénalien, avez-vous d'autres questions ou commentaires avant de passer la parole à Jean-Claude ? OK. Jean-Claude, si tu veux nous dire deux mots.

Claude Daubert, membre de la CT.- Je crois que le chef de projet doit introduire le dossier.

Pierre Cochat, Président.- Oui, tout à fait, pardon.

Un chef de projet pour la HAS.- Rapidement parce qu'on a tout de même pas mal avancé. On ne revient pas sur l'indication de déficit en minéralocorticoïdes. On va passer directement sur la partie de l'hypotension orthostatique. Le laboratoire dans cette indication, son AMM, concerne le traitement à court terme de l'hypotension orthostatique sévère nécessitant un traitement pharmacologique dans toutes les catégories d'âge. L'acétate de fludrocortisone en solution buvable n'est indiqué que si les mesures générales et physiques ne sont pas suffisantes. La durée du traitement doit être la plus courte possible.

Dans cette indication, le laboratoire demande une inscription sur les deux listes de remboursement, avec un SMR important dans l'indication et une ASMR V versus le FLUCORTAC comprimé. Il revendique également un ISP.

Pour rappel, la commission avait évalué le FLUCORTAC 0,05 milligramme en comprimé sécable en 2018. L'indication était légèrement différente. Il s'agissait du traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément de mesures non médicamenteuses. Les conclusions de la commission de la transparence en 2018 étaient un SMR faible pour cette indication et une ASMR V dans la prise en charge de l'hypotension orthostatique neurogène.

Je laisse à présent la parole à Monsieur Daubert pour qu'il nous présente son rapport et les différentes données cliniques présentées par l'industriel.

Claude Daubert, membre de la CT.- J'ai quelques diapositives, je vais essayer d'aller vite, mais le sujet n'est pas tout à fait simple. Je peux dire que c'est un dossier qui m'a laissé un peu perplexe. Le chef de projet vous a rappelé l'indication d'origine, qui lui avait valu un SMR faible en 2018. Il faut rappeler aussi que l'AMM avait été octroyée sous conditions : l'obligation pour le laboratoire de réaliser une étude démontrant l'efficacité et la sécurité d'emploi du FLUCORTAC. On dira ce qu'il est advenu de cette étude dans un instant.

Aujourd'hui, le laboratoire demande l'inscription d'une nouvelle forme de suspension buvable, dans une extension d'indication qui, de fait, élargit le cadre de prescription, car auparavant, c'était uniquement les hypotensions orthostatiques neurogènes, c'est-à-dire liées à des dysautonomies. Là, c'est toutes les étiologies, tous les âges.

Par ailleurs, les mentions « traitement de courte durée » et « durée du traitement doit être la plus courte possible » peuvent suggérer que les médicaments pourraient être utilisés à titre temporaire dans des hypotensions qui ne sont plus des hypotensions neurogènes, mais dans des hypotensions secondaires.

Cette diapositive rappelle quelques données simplifiées sur l'hypotension orthostatique ou posturale. Il faut bien être conscient que la définition est strictement hémodynamique, elle n'est pas clinique. La prévalence définie sur ces critères est élevée. Elle augmente avec l'âge pour atteindre plus de 15 % au-delà de 65 ans. L'hypotension est symptomatique dans environ la moitié des cas, avec des symptômes de gravité variable, les symptômes les plus sévères étant les syncopes. L'hypotension orthostatique est par ailleurs considérée comme une cause fréquente de chute chez le sujet âgé. On l'a dit aussi associée à un surrisque de mortalité toutes causes et d'accidents cardiovasculaires ischémiques. Il faut bien reconnaître que les preuves épidémiologiques sont faibles.

En ce qui concerne les étiologies, on distingue, comme je le disais à l'instant, les hypotensions neurogènes des hypotensions secondaires. Les hypotensions neurogènes sont en rapport avec des dysautonomies, exceptionnellement isolées et familiales, plus souvent liées à une maladie neurologique dégénérative, essentiellement le Parkinson ou une maladie métabolique essentiellement le diabète. Les hypotensions dites secondaires sont de très loin les plus fréquentes. Elles sont possiblement transitoires et réversibles après traitement de la cause. Les causes les plus fréquentes sont médicamenteuses, en particulier chez les sujets âgés polymédicamentés. Les hypovolémies sont une autre cause fréquente d'hypotensions transitoires.

La prise en charge est assez consensuelle et la référence la plus récente est celle des *ESC guidelines* 2018, mais j'insiste tout de suite sur le fait que ces recommandations ne concernent que des patients avec symptômes sévères, en l'occurrence des syncopes. La stratégie proposée comporte trois étapes.

- Une première étape d'éducation du patient, de reconnaissance des circonstances qui favorisent l'apparition des symptômes et de prévention de ces événements, et en cas d'hypovolémie, d'adaptation de la consommation d'eau et de sels.
- La deuxième étape concerne les hypotensions iatrogènes, liées au traitement. Celui-ci doit être révisé : arrêt quand c'est possible, c'est rarement possible, modification de dose, changement d'horaire des prises, un peu de chronopharmacologie. Cela a souvent des effets très positifs.
- La troisième étape ne s'adresse qu'aux patients qui demeurent symptomatiques malgré les mesures précitées, y compris l'adaptation du traitement médicamenteux. Cette troisième étape comporte des mesures d'éducation additionnelle, avec l'apprentissage de manœuvres un peu plus complexes et un peu plus contraignantes, et éventuellement l'introduction d'un traitement médicamenteux de l'hypotension.

Deux médicaments et seulement deux médicaments ont une AMM, la midodrine, le GUTRON qui est un alphasimétrique plutôt efficace, mais à la tolérance plus que médiocre et la

fludrocortisone, le FLUCORTAC que l'on voit aujourd'hui, qui est un minéralocorticoïde de synthèse, qui provoque bien sûr une rétention hydrosodée, c'est le dossier, et va augmenter la pression artérielle par augmentation de la volémie.

Quelles sont les preuves cliniques avec FLUCORTAC dans le traitement de l'hypotension orthostatique ? Elles ont été reprises dans une revue Cochrane très récente, de 2021. La plupart des études considérées étaient observationnelles, anciennes et de faible niveau de preuve. Il y avait trois ECR de phase III, tous chez des patients avec hypotension neurogène. On n'a strictement rien dans les hypotensions au secondaire, deux chez des diabétiques, une chez des parkinsoniens. Le comparateur était un placebo ou un comparateur présumé actif. Les essais étaient de faible taille, maximum 17 patients, et de courte durée, maximum 24 semaines.

Les résultats *poolés* suggèrent que la fludrocortisone réduit significativement la chute posturale de la pression artérielle versus le placebo, par contre, il n'a pas été démontré de supériorité, versus ces comparateurs présumés actifs, qui étaient domperidone dans une étude et pyridostigmine dans les deux autres. Il n'y a pas d'effet significatif sur des symptômes d'hypotension orthostatique, des faits démontrés. La tolérance semble satisfaisante, bien sûr à court terme, puisqu'aucun essai n'a duré plus de 24 semaines.

En résumé, il n'y a rien de bien nouveau depuis le précédent avis. Nous restons en attente des résultats de l'étude demandée par l'ANSM en 2017. L'essai FLU-HON qui est en cours. Il s'agit d'une étude comparative versus placebo qui a prévu d'inclure 90 patients avec là encore hypotension neurogène. Si cette étude est positive, elle n'apportera pas de preuves supplémentaires dans les hypotensions secondaires. Les inclusions ont débuté en 2020. Sur le site *Clinical trials*, les résultats sont attendus en 2024, ce qui est sans doute un peu optimiste.

En conclusion, malgré les recommandations de l'ESC qui ne font pas de distinction entre hypotension neurogène et hypotension secondaire, mais qui ne concernent que, je le répète, les patients avec symptômes récidivants, il n'existe pas de preuve scientifique permettant de soutenir l'indication élargie telle qu'elle est demandée par le laboratoire, avec cette nouvelle forme de FLUCORTAC.

Concernant l'indication initiale, à savoir les patients avec hypotension d'origine sévère, le niveau de preuve n'a pas évolué depuis le précédent avis de 2018. Il reste faible. La recommandation de fludrocortisone en général, à l'évidence, repose plus sur l'usage établi et les consensus d'experts que les preuves cliniques. Il nous semble néanmoins raisonnable de maintenir le SMR faible de FLUCORTAC, y compris dans sa nouvelle forme, mais dans l'indication d'origine dans les hypotensions neurogènes, quitte à le reconsidérer plus tard si l'essai en cours apportait des preuves.

Voilà ce que je peux dire sur cette indication un peu particulière.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Avez-vous des questions ou des commentaires à Jean-Claude ? Très bien. D'autres questions à Régis Coutant éventuellement ? Si ce n'est pas le cas, Régis, merci beaucoup de t'être libéré. Merci de te déconnecter pour que l'on puisse finir dans la discussion et voter.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Il y a une contribution.

Pierre Cochat, Président.- Oui, il y en a une deuxième, je suis désolé.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est sur le FLUCORTAC solution buvable 100 microgrammes par millilitre. C'est l'association ARAMISE. C'est une petite association non agréée qui a 100 ou 200 adhérents. Elle a fait une contribution en se rapprochant des centres de référence maladies rares de l'AMS. Elle s'intéresse à l'atrophie multi-systématisée. Il y a deux centres de référence en France, Toulouse et Bordeaux. Ils ont répondu visiblement avec le soutien d'un neurologue de Toulouse.

Ils rappellent que c'est une maladie neurogénérative, méchante cousin du Parkinson, visiblement difficile à différencier. Ils estiment plus ou moins la population de 3 500 à 5 000 personnes en France, en prévalence, avec un pronostic vital réduit à sept ans de survie moyenne après le diagnostic et l'apparition des symptômes moteurs.

Ils rappellent que l'hypotension orthostatique est un des premiers symptômes de l'AMS avec la dysphagie. La précocité de son apparition est un des drapeaux rouges qui contribue justement à la difficile différenciation avec la maladie de Parkinson. Je passe à l'impact, le fardeau de la maladie est important, notamment pour les personnes et pour les aidants, avec un besoin d'aide dans la vie quotidienne importante.

Ils rappellent que l'hypotension orthostatique dans cette indication aboutit à la prescription par les neurologues de GUTRON, on l'a vu et de FLUDROCORTISONE. Il situe un essai clinique en cours DOPS-AMS avec une ATU de prescription de DROXIDOPA, L-Threo DOPS, financé par le PHRC, dont les conclusions devraient être publiées dans les mois qui viennent. Pour info, ils parlent d'une innovation présentée à Lausanne d'un stimulateur électronique de la moelle épinière, qui suscite de l'intérêt chez les malades. Mais ils soulignent que la mise en œuvre pose beaucoup de questions.

La FLUDROCORTISONE dans l'AMS fait partie des médicaments habituellement et régulièrement prescrits par les neurologues. Les piluliers posent problème puisque dans cette pathologie, il y a beaucoup de comprimés et de gélules. La forme buvable serait pour eux une alternative intéressante, notamment puisqu'il y a des problèmes de déglutition qui sont très lourds.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.

Claude Daubert, membre de la CT.- L'AMS fait partie des étiologies d'hypotensions neurogènes, donc est couvert par l'indication historique.

Pierre Cochat, Président.- OK. Très bien. Régis, merci beaucoup. Merci de te déconnecter et bonne fin de journée.

Monsieur Coutant.- Merci au revoir.

(Monsieur Coutant quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Le chef de projet avait mis une diapositive qui était très bien pour le vote.

Un chef de projet pour la HAS. - J'avais deux commentaires juste avant de remettre la diapositive.

[...]

Deuxième remarque, comme l'a très bien souligné Monsieur Daubert, il n'y a pas de données disponibles pour le traitement de l'hypotension orthostatique non neurogène.

C'était mes deux remarques avant de projeter la diapositive pour le vote.

Pierre Cochat, Président. - Jean-Claude, proposerais-tu éventuellement de séparer, de faire deux votes, dans l'hypotension orthostatique neurogène et non neurogène ?

Claude Daubert, membre de la CT. - Oui, je pense que c'est logique parce que les seules preuves que l'on a et qui restent de faible niveau, c'est dans les hypotensions neurogènes. Et on n'a strictement rien, sinon les recommandations de l'ESC, mais qui s'adressent à une population très particulière des patients, avec syncope récidivantes. Ce n'est pas le libellé d'une indication demandée aujourd'hui. On n'a strictement rien dans l'hypotension non neurogène, dans l'hypotension orthostatique tout-venant. Sachant que les hypotensions orthostatiques tout-venant, chacun le sait, dans les services, ce sont essentiellement des patients rejets polymédiqués, donc des hypotensions d'origine médicamenteuse. L'utilisation d'un médicament de ce type qui crée une rétention hydrosodée, et qui peut éventuellement majorer aussi une hypertension de decubitus, n'est pas tout à fait anodine dans cette situation. Actuellement, il n'y a pas lieu de retenir cette proposition.

Si l'étude qui a été demandée par l'ANSM il y a cinq ans aboutit finalement à des résultats positifs, là encore, ce ne sera que dans les hypotensions neurogènes. Les preuves que l'on peut éventuellement espérer dans l'avenir resteront dans le cadre des hypotensions neurogènes.

Pierre Cochat, Président. - OK, on fera les deux. Jean-Christophe Mercier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - J'avais une question concernant le traitement substitutif de la déficience néonatale. Autant je comprends très bien, et c'est bien expliqué par le rapport de Régis Coutant, que biséquer, voire quadriséquer des comprimés, c'est extrêmement difficile, et d'un autre côté, les préparations pharmaceutiques ne sont pas si fiables que cela. Dans le passé, nous n'avons pas valorisé spécialement des formes, des présentations galéniques, et pourtant, on aurait envie, disons, d'*upgrader* l'ASMR pour valoriser cette préparation galénique. Que pensez-vous de cette valorisation, de cette demande d'ASMR IV ?

Pierre Cochat, Président. - Je suis d'accord pour le valoriser, parce que cela correspond à un réel besoin et à une attente. Par contre, je suis plutôt d'avis de valoriser l'ISP que l'ASMR.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord. Parce qu'effectivement, dans le passé, j'ai des souvenirs, qu'il faudrait retrouver, que nous avons décidé de ne pas valoriser spécialement une demande, disons d'*upgrading* d'ASMR uniquement sur une présentation galénique. Par contre, l'ISP, cela me paraît assez judicieux.

Pierre Cochat, Président.- Oui, on en a parlé un peu au bureau hier. C'était aussi la conclusion au niveau du bureau.

[...]

Un chef de projet pour la HAS.- Je me permets d'intervenir. Cela date de 2010 et à l'époque, il n'y avait pas eu d'estimation de l'ASMR. C'était juste précisé qu'il y avait un apport thérapeutique intéressant par rapport aux préparations hospitalières.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je vois dans le Vidal, en date du 18 avril 2018, une ASMR V.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est pour l'hypotension orthostatique l'ASMR V.

Un chef de projet pour la HAS.- FLUCORTAC.

[...]

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR important, ASMR V à l'unanimité

Pierre Cochat, Président.- On va passer au FLUCORTAC. Il y a plusieurs votes.

[...]

Pierre Cochat, Président.- Merci. Pour le FLUCORTAC, il y a deux votes. Le premier vote est sur le déficit en minéralocorticoïdes, et je vous propose de faire un alignement, de vous prononcer sur un alignement ou non sur la FLUDROCORTISONE, avec la particularité de l'ISP demandée par le laboratoire et qui me paraît être adaptée. Je ne sais pas si vous êtes d'accord avec ce vote, parce que certains ont évoqué aussi le fait de modifier l'ASMR à cause de la galénique et non pas l'ISP. Je voudrais qu'on soit tous d'accord. Je pense que c'est une question d'ISP et non pas d'ASMR.

Dans ce cas, on vote alignement sur la FLUDROCORTISONE et vous vous prononcez sur l'ISP.

Dans un deuxième temps, on va voter sur l'hypotension orthostatique en parlant d'abord de l'hypotension orthostatique neurogène pour laquelle Jean-Claude proposait un maintien qui était faible, et l'ASMR V, c'est cela ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- Et insuffisant en miroir pour les non neurogènes.

Je recommence, pour le FLUCORTAC, vous vous prononcez sur alignement ou pas sur la FLUDROCORTISONE en précisant ISP, pas ISP. Pour l'hypotension neurogène, la proposition de

maintien, c'était faible V, et insuffisant en miroir. Quand on va passer à des votes totalement électroniques, cela ne va pas être triste.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Si tu veux bien répéter les votes, on n'est pas totalement sûr.

Pierre Cochat, Président.- Alors je répète, pour le FLUCORTAC, on vote d'abord le déficit minéralocorticoïdes et on vote un alignement sur FLUDROCORTISONE ACCORD, en précisant si vous accordez un ISP ou pas. Ensuite, sur l'hypotension orthostatique sévère, on sépare les neurogènes pour lesquels la proposition est de maintenir un faible V et de voter en miroir un insuffisant pour les non neurogènes.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Cela fait un vote, alignement oui ou non, ISP oui ou non. Deux votes pour la première indication. Pour la seconde, maintien oui ou non et miroir.

[...]

Pierre Cochat, Président.- Oui, la rajouter, mais ce n'est pas utile de le voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alignement, ISP, Maintien et SMRI en miroir, à l'unanimité.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. OK. Très bien. Merci. Voulez-vous qu'on adopte sur table tout cela, les FLUDROCORTISONE ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non. On a une précision pour l'intérêt de santé publique, parce qu'il a été voté pour une partie de l'indication, l'indication en traitement substitutif des déficits en minéralocorticoïdes, mais il a également été revendiqué un ISP dans l'indication de l'hypotension orthostatique sévère, donc neurogène, vu que le SMR a été restreint. On voulait savoir s'il y a un alignement sur le vote de l'ISP pour l'hypotension orthostatique neurogène.

Pierre Cochat, Président.- C'est un peu différent. Oui, c'est un point important parce que cela ne concerne plus les nouveau-nés.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela concerne les gens qui, pour beaucoup d'entre eux, ont des troubles de la déglutition, en particulier dans les atrophies multisystématisées. À mon avis, il faut le maintenir.

Pierre Cochat, Président.- Je suis de l'avis de Michel. On ne va pas revoter. Parmi vous, quelqu'un s'oppose-t-il au maintien de cet ISP ? OK, on maintient aussi l'ISP aussi dans cette indication.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Et pas d'adoption sur table, du coup.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

patients rejets15

réalité trafic16

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