HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 4 février 2015

En application de l'article L. 161-37 8° alinéa du code de la sécurité sociale

01 LISTE DES PRESENTS 2

02 REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE 3

03 LISTE DES RAPPORTEURS SOLLICITES 3

04 EXAMEN DES DEMANDES 4

DEXERYL (Glycérol, vaseline, paraffine liquide) 4
GAZYVARO (Obinutuzumab) 5
INDUCTOS (dibotermine alfa) 7
TAXOTERE (docetaxel) 8
VITAROS (alprostadil) 9

05 REEVALUATION DU SMR DE L'ENSEMBLE DES MEDICAMENTS A BASE D'OLMESARTAN ... 10

06 PHASES CONTRADICTOIRES 11

06.1 AUDITION DES LABORATOIRES 11
BRINTELLIX (vortioxétine) 11

07 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS 14

07.1 EXAMENS DE LA REUNION DU 21 JANVIER 2015 14
07.2 COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 21 JANVIER 2015 14
07.3 PROCEDURES SIMPLIFIEES 15

08 AUTRES POINTS 15

08.1 PRESENTATION SUR LES POPULATIONS CIBLES 15

01 LISTE DES PRESENTS

Membres titulaires et suppléants	Membres ayant une voix consultative présents
Présents	
M. Loïc GUILLEVIN, Président	ANSM : Mme Cécile DELVAL
Mme Françoise DEGOS, Vice-présidente	ANSM : M. Joseph EMMERICH
M. Jean PONSONNAILLE, Vice-président	ANSM : Mme Gwenaëlle EVEN
	CNAMTS : Mme Geneviève MOTYKA
M. Claude ADAM	CN-RSI : Mme Hélène BOURDEL
M. Nicolas ALBIN	DSS : M. Guillaume DEDET
M. Driss BERDAI	DGS : Mme Gaëlle GERNIGON
M. Aymeric BINARD	LEEM : Mme Catherine LASSALE
Mme Diane BRAGUER	MSA : Mme Isabelle CHEINEY
M. Patrick DUFOUR	
Mme Valérie GARNIER	
M. Bernard GUILLOT	
M. Raymond JIAN	
M. Bernard LORCERIE	
Mme Florence MATHONIERE	
M. Gérard NGUYEN DUC LONG	
Mme Emilie PERON	
M. Michel ROSENHEIM	
M. Olivier SAINT JEAN	
Mme Judith SALLIN - SOLLARY	
M. Claude SICHEL	
M. Rémi VARIN	
Mme Muriel VRAY	
Excusés	
M. Fabrice BONNET	
Mme Lise DURANTEAU	
M. Guy ROSTOKER	
Haute Autorité de Santé	
Mme Anne d'ANDON	
Mme Emmanuelle COHN-ZANCHETTA	Mme Sylvie DUTHU
Mme Caroline TRANCHE	Mme Elisabeth GATTULLI
Mme Claire BROTONS	
Mme Carine BUSIN	
Mme Delphine CHAVADE	
Mme Virginie CRESPEL	
M. Bachir DAHMANI	
M. Thierno DIATTA	
Mme Mathilde GRANDE	
Mme Evelyne JOUBERT	
Mme Sarah KONE	
M. Pierre LINASSIER	
M. Bertrand MUSSETTA	
Mme Marion PINET	
Mme Jade PUTZOLU	
M. Jordan SACAREAU	

02 REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE

Les délibérations ne sont valables que si au moins douze membres ayant voix délibérative sont présents (article R163-16 du code de la sécurité sociale).

Avant l'examen de chaque médicament, sont cités les membres de la Commission qui ne peuvent participer à l'évaluation, en raison de leurs liens d'intérêts. A cette occasion, les autres membres peuvent faire part des éventuelles raisons qui ne leur permettent pas de participer aux délibérations et aux votes.

Il est également rappelé :

- que les rapporteurs sollicités pour l'expertise des dossiers n'ont pas de lien d''intérêt concernant les dossiers examinés ;
- que les rapporteurs n'assistent ni aux délibérations ni aux votes de la CT (point IV.3.1 du règlement intérieur de la CT).

03 LISTE DES RAPPORTEURS SOLLICITES

- M. NORBERT-CLAUDE GORIN

Les déclarations d'intérêts des membres de la Commission et des rapporteurs intervenant pour l'instruction des dossiers sont consultables sur le site internet de la HAS : http://www.has-sante.fr

04 EXAMEN DES DEMANDES

DEXERYL (Glycérol, vaseline, paraffine liquide)

Présentation de la demande

Examen de la demande de renouvellement d'inscription de DEXERYL, crème en tube, du laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT, dans l'indication :

> « Traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée de certaines dermatoses telles que dermatite atopique, états ichtyosiques, psoriasis.
> Traitement d'appoint des brûlures superficielles de faibles étendues. »

En parallèle, le laboratoire demande la réévaluation du SMR, de faible à modéré dans les indications : «Traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée de certaines dermatoses telles que dermatite atopique, états ichtyosiques, psoriasis. »

Pour rappel, le SMR est insuffisant dans l'indication : « Traitement d'appoint des brûlures superficielles de faibles étendues. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande de réévaluation du SMR sollicitée par le laboratoire dans les 2 indications actuellement remboursables,
- les 2 essais cliniques disponibles dans les dermatites atopiques et l'absence de nouvelle donnée déposée dans les ichtyoses,
- le seul comparateur remboursable disponible ATOPICLAIR qui possède un statut de dispositif médical,
- les résultats observés dans les dermatites atopiques,
- la présence de parabène dans cette spécialité,
- les données de prescription et le type de prescripteur,
- les 3 principes actifs contenus dans cette spécialité,
- le profil de tolérance,
- les prescriptions hors AMM observées, notamment dans les anhidroses.

Votes

M. GUILLOT ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
Mme MATHONIERE était absente lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Changement du SMR : modéré	9
Maintien du SMR faible	9
Changement du SMR : insuffisant	2*
Abstention	0

*dont la voix de Mme SALLIN-SOLARY

En application du paragraphe III-5 du règlement intérieur de la CT, le président a fait procéder à un nouveau vote entre les 2 motions majoritaires.

Proposition de vote	Nombre de voix
Changement du SMR : modéré	9
Maintien du SMR faible	11
Abstention	0

GAZYVARO (Obinutuzumab)

Présentation de la demande

Le laboratoire ROCHE SAS demande l'inscription aux collectivités de GAZYVARO 1000 mg solution à diluer pour perfusion, dans l'indication :

> « Gazyvaro est indiqué en association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (voir rubrique 5.1 du RCP. »

Le laboratoire sollicite une ASMR II avec l'argumentaire suivant :
« Compte-tenu de l'efficacité significative et cliniquement pertinente, démontrée dans l'étude CLL11 (notamment en termes de survie sans progression, de taux de réponse complète et de maladie résiduelle indétectable – marqueur prédictif de survie globale), GAZYVARO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités. »

Expertise externe

Un rapporteur a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts attestant d'une absence de conflit d'intérêt, la CT a souhaité prendre connaissance de son rapport.

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contenu du dossier et les revendications du laboratoire dans la LLC en 1ère ligne en association au chloraminophène,
- le profil des patients avec LLC, majoritairement des sujets âgés,
- les complications liées aux LLC,
- l'évolution de la prise en charge et des traitements disponibles,
- le mécanisme d'action de cet anti CD20,
- le comparateur cliniquement pertinent, le rituximab,
- l'étude de phase III ouverte en 3 groupes parallèles disponibles,
- sa méthodologie, les 2 bras, le profil des patients inclus,
- la dose faible de chloraminophène utilisée dans cette étude,
- les résultats observés sur la PFS versus chloraminophène seul significativement supérieurs, et versus rituximab + chloraminophène,
- le taux de rémission complète observé et la survie médiane sans progression favorable au GAZYVARO qui a conduit à arrêter l'étude,
- la fréquence des effets indésirables supérieure dans le groupe GAZYVARO versus rituximab ;
- le fait que ces effets indésirables observés notamment au site d'injection aient conduit à amender le protocole afin de moduler les perfusions,
- les effets indésirables hématologiques observés,
- l'efficacité supérieure démontrée versus rituximab sur la PFS et l'absence de différence sur la survie globale,
- le problème de la toxicité du GAZYVARO qui nécessite une surveillance étroite et qui s'adresse, selon l'AMM, à des patients en moins bon état général
- la place dans la stratégie thérapeutique au regard des différents schémas possibles pour les patients avec LLC en première ligne avec comorbidités (Gazyvarro Chlorambucil, Rituximab Chlorambucil, Arzerra Chlorambucil et Arzerra Bendamustine)
- la question posée par les patients de stade A et B (50%) inclus dans l'étude alors que selon les recommandations actuelles, ils ne doivent pas être traités,
- le faible nombre de données disponibles en termes de qualité de vie.

Votes

M. GUILLEVIN, M. GUILLOT et Mme VRAY ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	19
Abstention	0

Vote relatif à l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR IV	5
ASMR III	14
ASMR II	0
Abstention	0

INDUCTOS (dibotermine alfa)

◗ Présentation de la demande

A sa demande, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission, réévalue le Service Médical rendu et l'Amélioration du Service Médicale Rendu de INDUCTOS 12 mg, kit pour implant, du laboratoire MEDTRONIC France SAS, dans l'indication :

> « INDUCTOS est indiqué dans le traitement des fractures du tibia chez l'adulte en tant que complément au traitement standard comprenant la réduction de la fracture ouverte et la fixation par enclouage centromédullaire sans alésage.
>
> INDUCTOS est indiqué en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire antérieure sur un niveau (en L4 - S1) chez les adultes présentant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non-chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois».

« Le laboratoire sollicite le maintien de l'ASMR III dans le traitement de la fracture ouverte du tibia, maintien de l'ASMR V dans les discopathies dégénératives»

Une audition a eu lieu à la séance du 20 mai 2015.

TAXOTERE (docetaxel)

Présentation de la demande

Le laboratoire SANOFI AVENTIS France demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de TAXOTERE 20mg/1ml, 80mg/4ml et 160mg/8ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication :

> « Taxotere en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire.
> Pour des patients avec cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant devra être restreint aux patients éligibles à une chimiothérapie selon les critères internationalement établis pour le traitement initial du cancer du sein au stade précoce. »

Le laboratoire sollicite une ASMR V avec l'argumentaire suivant :
« TAXOTERE, combiné à une chimiothérapie à base d'anthracycline, apporte une amélioration de service médical rendu de niveau V (absence d' amélioration de service médical rendu) dans la prise en charge des cancers du sein opérables chez des patientes ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription de l'extension d'indication dans le traitement du cancer du sein opérable sans envahissement ganglionnaire,
- les autres indications remboursables dans le cancer du sein,
- l'étude clinique ouverte disponible versus comparateur actif (TAC versus FAC),
- les résultats observés en termes de PFS (critère principal de jugement),
- les effets indésirables observés au cours de l'étude,
- la fréquence plus élevée des effets indésirables graves observée avec le protocole TAC,
- les neutropénies observées avec le protocole TAC,
- l'intérêt du TAXOTERE en schéma séquentiel (3 FEC 100 suivis de 3 TAXOTERE 100) validé chez les patientes avec envahissement ganglionnaire et utilisé aussi, en vie réelle, chez les patientes sans envahissement ganglionnaire l'impact du risque associé au TAC non compensé par son efficacité,
- le fait que le TAXOTERE, utilisé comme il est prévu dans l'indication de l'AMM, n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique des patientes sans envahissement ganglionnaire,
- la simulation en temps réel avec le logiciel AdjuvantOnline du bénéfice clinique à 10 ans en fonction des caractéristiques tumorales (envahissement ganglionnaire, grade SBR…).

Votes

M. DUFOUR et M. GUILLEVIN ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	20
Abstention	0

VITAROS (alprostadil)

Présentation de la demande

La Commission a examiné VITAROS 300 µg et 200 µg, crème, à la séance du 25 juin 2014. Suite à cet examen, le laboratoire MAJORELLE a déposé de nouvelles données.
La Commission examine donc de nouveau la demande d'inscription de ce médicament sur les listes sécurité sociale et collectivités, dans l'indication :

> « Chez les hommes à partir de 18 ans, traitement de la dysfonction érectile définie par l'incapacité à atteindre ou maintenir une érection suffisante du pénis pour permettre une performance sexuelle satisfaisante. »

Le laboratoire sollicite une ASMR III avec l'argumentaire suivant :
« Par sa facilité d'emploi et sa bonne tolérance, VITAROS apporte une grande amélioration pour les patients utilisant les injectables, permettant ainsi de poursuivre le traitement plus longtemps.
De plus, on évite les effets secondaires graves des produits injectables notamment la fibrose pénienne observée dans 2% des cas,

Par sa forme topique (non intrusive), sa facilité d'emploi et sa bonne tolérance VITAROS permet de traiter des patients réfractaires à des injections dans le pénis, ainsi que la partie des patients ayant abandonné les produits injectables, permettant ainsi d'éviter de rentrer dans la spirale des troubles anxio-dépressifs et de la mauvaise compliance à des traitements majeurs,

Par son efficacité reconnue pour les sous populations, objet de cette demande d'inscription et par le fait qu'il constitue un traitement de la dysfonction érectile et non pas simplement un inducteur de l'érection,

VITAROS justifient une ASMR de niveau modéré (III) dans la stratégie thérapeutique. »

Une audition a eu lieu à la séance du 18 mars 2015.

05 REEVALUATION DU SMR DE L'ENSEMBLE DES MEDICAMENTS A BASE D'OLMESARTAN

Suite à une auto saisine de la Commission puis à une saisine de la DGS, la Commission procède à la réévaluation du service médical rendu de l'ensemble des médicaments à base d'olmésartan, seul ou en association fixe.

Les spécialités concernées sont :

Spécialités	Laboratoires
COOLMETEC	DAICHI SANKYO
OLMETEC	DAICHI SANKYO
SEVIKAR	DAICHI SANKYO
ALTEIS	MENARINI
ALTEIDUO	MENARINI
AXELER	MENARINI

Les auditions ont eu lieu à la séance du 29 avril 2015.

06 PHASES CONTRADICTOIRES

06.1 Audition des laboratoires

BRINTELLIX (vortioxétine)

Le laboratoire LUNDBECK SAS conteste les conclusions de l'avis du 17 décembre 2014 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de BRINTELLIX 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg comprimé pelliculé, dans l'indication :

> « BRINTELLIX est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. »

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 17 décembre 2014

Le laboratoire sollicite une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :
« BRINTELLIX a fait la preuve :

- *de son efficacité antidépressive vs placebo dans une population présentant globalement une atteinte sévère,*
- *de sa supériorité vs agomélatine dans une étude comparative chez des patients avec réponse insuffisante à un premier traitement par ISRS ou IRSNa,*
- *de sa bonne tolérance notamment sur le plan de la fonction sexuelle et de l'absence de prise de poids, facteurs importants pour la qualité de vie et donc l'adhésion au traitement*
- *de son bon profil de sécurité d'emploi notamment hépatique, rénal et cardiovasculaire.*

BRINTELLIX nous semble apporter une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients ayant insuffisamment répondu au traitement initial. »

Expertise externe

Un rapporteur a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts attestant d'une absence de conflit d'intérêt, la CT a souhaité prendre connaissance de son rapport.

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'indication et les revendications du laboratoire chez des patients répondant mal aux autres traitements,
- le mécanisme d'action de la vortioxétine,
- la place en 2ème intention revendiquée par le laboratoire et les raisons de ce positionnement
- les données d'efficacité reposant majoritairement sur des études à court terme de 6 à 8 semaines (1 seule étude à long terme),
- la faible taille d'effet observée dans les études, réalisées aux Etats-Unis et les biais de sélection des patients dans ces études,
- la pertinence clinique de la quantité d'effet observée en termes de taux de réponse et de rémission,
- les deux études négatives et les trois études positives réalisées hors USA, et les difficultés de conclure devant de tels résultats contradictoires,
- les données de non-infériorité versus agomélatine à court terme (8 semaines),
- la question posée par le choix du comparateur, l'agomélatine,
- les données cliniques à long terme versus placebo et l'importance du nombre de sorties d'essai observé (plus de 40% des patients),
- le profil de tolérance,
- l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure par rapport à aux ISRS ou aux IRSNA,

- l'absence d'argument disponible pour justifier d'un intérêt de cette spécialité chez des patients non répondeurs à des traitements de 1ère ligne,
- la place en 2ème intention aux USA et les raisons de ce positionnement,
- le profil de patients pouvant bénéficier de ce traitement, restant à définir,
- le problème de la seule dose efficace, de 20 mg.

Votes

M. GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. ADAM, M. JIAN, M. DUFOUR et Mme VRAY ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	6
SMR modéré	7
SMR faible	2
SMR insuffisant	0
Abstention	1

Vote relatif à l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	15
ASMR IV	0
Abstention	1

L'avis a été adopté en séance.

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel du contenu du dossier de demande d'inscription de ce nouvel antidépresseur,
- le mécanisme d'action de la vortioxétine,
- les SMR attribués à tous les autres antidépresseurs, différents de celui proposé par la Commission de la transparence lors de l'examen de ce dossier,
- la faible efficacité de cet antidépresseur mais du même ordre que celle observée avec d'autres antidépresseurs,
- la pathologie, le trouble dépressif majeur, ses conséquences graves et invalidantes, et la surconsommation de soins et de ressources qu'elle induit,
- la place des antidépresseurs dans la prise en charge,
- les risques de rechute associés aux échecs de traitement et leurs conséquences (notamment suicidaire),
- les critères de choix des antidépresseurs, cliniques et pharmacologiques,
- les recommandations en vigueur qui préconisent le changement d'antidépresseur en cas de rémission partielle,
- le besoin thérapeutique non ou mal couvert dans ces pathologies,
- l'étude de non-infériorité versus agomélatine réalisée chez des patients n'ayant pas répondu ou partiellement à un premier traitement par ISRS/IRSN, le choix du comparateur, l'agomélatine et l'analyse statistique des résultats,
- les conséquences possibles de l'arrêt brutal de traitement avec cette spécialité.

Votes

M. GUILLEVIN, Mme VRAY, M. GUILLOT, M. ADAM, M. JIAN et M. DUFOUR ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
Mme MATHONIERE était absente lors de l'examen du dossier.

Vote relatif à l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	15
Changement de l'ASMR : IV	0
Abstention	0

Suite à l'audition et après discussion et vote, la Commission décide de maintenir son avis.

07 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

07.1 Examens de la réunion du 21 janvier 2015

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 21 janvier 2015 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la CT.

Spécialités concernées :
- FIRMAGON
- IASOCHOLINE
- MABTHERA
- NPLATE
- OCTAGAM
- PROPOFOL LIPURO
- REVOLADE
- SYLVANT
- VELPHORO

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	18
Contre	0
Abstention	0

A l'exception des membres suivants qui n'ont pas participé au vote pour les produits mentionnés :

Spécialité	Membres
FIRMAGON	M. DUFOUR, M. JIAN, M. GUILLOT et M. VARIN
MABTHERA	Mme VRAY, M. GUILLOT. M. VARIN et M. GUILLEVIN
NPLATE	M. GUILLEVIN, Mme VRAY et M. DUFOUR
OCTAGAM	M. GUILLEVIN, M. VARIN
PROPOFOL LIPURO	Mme VRAY, M. GUILLEVIN et M. GUILLOT
REVOLADE	M. GUILLEVIN, Mme VRAY et M. DUFOUR
VELPHORO	M. VARIN, Mme VRAY et M. LORCERIE

Par ailleurs, M. VARIN, M. SAINT-JEAN et Mme SALLIN-SOLARY et Mme MATHONIERE étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

07.2 Compte-rendu de la réunion du 21 janvier 2015

Le compte-rendu de la réunion du 21 janvier 2015 a été adopté en séance.

07.3 Procédures simplifiées

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées selon la procédure simplifiée sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la CT.

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	20
Contre	0
Abstention	0

En raison du nombre de présents M.ROSENHEIM n'a pas participé aux votes.

A l'exception des membres suivants qui n'ont pas participé au vote pour les produits mentionnés :

Spécialité	Membres
MICROVAL	M.DUFOUR
FOZIRETIC	Mme VRAY
AUBAGIO	M. LORCERIE

Par ailleurs, M. GUILLEVIN était absent lors de l'examen de ces dossiers.

08 AUTRES POINTS

08.1 Présentation sur les populations cibles

Il est effectué une présentation à la Commission sur les populations cibles dans les avis, sont notamment abordés les aspects suivants :

- objectif
- sources
- méthodes d'élaboration
- enjeux

Les avis complets et définitifs relatifs aux produits examinés lors des réunions de la commission de la transparence sont publiés sur le site de la Haute Autorité de santé : http://www.has-sante.fr