

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 20 juillet 2011

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

| | | |
|-----------|---|-------|
| 01 | Liste des présents | p. 2 |
| 02 | Réglementation et déontologie | p. 3 |
| 03 | Rapporteurs sollicités | p. 3 |
| 04 | Examen des demandes | p. 4 |
| 05 | Réévaluation des médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer | p. 8 |
| 06 | Phases contradictoires | p. 9 |
| 07 | Adoption des projets d'avis | p. 10 |

01 Liste des présents

| <u>Membres titulaires et suppléants</u> | <u>Membres ayant une voix consultative présents</u> |
|--|---|
| Présents M. Gilles BOUVENOT, Président Mme Elisabeth AUTRET-LECA, Vice-présidente M. Jacques JOURDAN, Vice-président M. Nicolas ALBIN M. Driss BERDAI M. Frédéric COURTEILLE M. Denis DUBOC Mme Florence MATHONIERE M. Patrice NONY M. Emmanuel OGER M. David ORLIKOWSKI M. Jean PONSONNAILLE Mme Judith SALLIN-SOLARY M. Claude SICHEL M. François TREMOLIERES M. Rémi VARIN M. Patrick WIERRE M. Mahmoud ZUREIK | CNAMTS : Mme Laure PRESTAT CN-RSI : Mme Hélène BOURDEL DSS : Mme Caroline BOULANGER DGS : Mme Anne de SAUNIERE LEEM : Mme Catherine LASSALE MSA : Mme Isabelle CHEINEY |
| Excusés Mme Annick ALPEROVITCH M. Alain CARIOU Mme Lise DURANTEAU Mme Marie-Agnès KOENIG-LOISEAU M. Patrick MAISON M. Patrick VILLANI | |
| <u>Haute Autorité de Santé</u> | |
| M. Jean-Patrick SALES M. François MEYER Mme Anne d'ANDON Mme Caroline TRANCHE Mme Stéphanie BAROU Mme Emmanuelle COHN-ZANCHETTA M. Thierno DIATTA Mme Fanny FILLEY Mme Valérie IZARD Mme Michèle JOYON Mme Aurélie LECUYER Mme Sarah KONE M. Patrick SEMENZATO Mme Amélie VAN DER MEERSCH | Mme Sylvie DUTHU Mme Kawtar LE FLOCH M. Franck STORA Mme Anne SOLESSE Mme Sophie STAMENKOVIC Mme Laura ZANETTI |

02 Réglementation et Déontologie

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)

Le président de la Commission de la Transparence rappelle en début de séance que les membres de la Commission ne peuvent prendre part ni aux délibérations ni aux votes s'ils ont un intérêt direct ou indirect avec un dossier examiné (article R163-17 du code de la sécurité sociale)

Il est également rappelé :

- que les rapporteurs sollicités pour l'expertise des dossiers ne devaient pas avoir d'intérêt majeur, direct ou indirect, concernant les dossiers examinés.
- que les rapporteurs n'assistent ni aux délibérations ni aux votes de la commission (point 5.2.2 du règlement intérieur de la commission de la transparence)

03 Liste des rapporteurs sollicités

- ▶ M. Marc-André BIGARD
- ▶ M. Marc CHAOUAT
- ▶ M. Jean-Pierre CHAVOUIN
- ▶ M. Pierre DEBLOIS
- ▶ M. Jean-Marc LECOCQ
- ▶ M. Bruno MEGARBANE
- ▶ M. Laurent MIGNOT
- ▶ M. Michel MINZ
- ▶ M. Philippe NICOT

Les déclarations d'intérêts 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

ARTISS

(solution de protéines pour colle (fibrinogène humain, aprotinine)
(solution de thrombine humaine (thrombine, chlorure de calcium))

► Présentation de la demande

Le laboratoire BAXTER demande l'inscription aux collectivités d'ARTISS, solutions pour colle, congelées, dans l'indication :

« ARTISS est indiqué en tant que colle pour tissus pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes [...]. De plus, ARTISS est indiqué en tant qu'adjuvant de l'hémostase sur les surfaces tissulaires sous-cutanées. »

Le laboratoire sollicite une ASMR V avec l'argumentaire suivant :

« ARTISS réduit l'incidence des hématomes/séromes.

Au vu de l'étude pivot, ARTISS n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (niveau V) ».

► Expertise externe

Deux rapporteurs ont été sollicités pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de leurs déclarations d'intérêts, la CT a souhaité prendre connaissance de leurs rapports, un rapporteur était présent le rapport du deuxième a été lu.

► Débats

Les discussions ont porté sur :

- la prise en charge chirurgicale des greffes de peau chez les brûlés,
- l'intérêt du produit sur des petites surfaces, chez l'enfant, sur des zones mobiles ou de frottement,
- les risques d'utilisation en situation de chirurgie esthétique,
- les comparateurs.

► Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

| Proposition de vote | Nombre de voix |
|---------------------|----------------|
| SMR important | 0 |
| SMR modéré | 16 |
| Abstention | 1 |

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

| Proposition de vote | Nombre de voix |
|---------------------|----------------|
| ASMR V | 17 |
| Abstention | 0 |

L'avis a été adopté en séance.

CHLORURE DE METHYLTHIONINIUM PROVEBLUE (chlorure de méthylthioninium)

► Présentation de la demande

Le laboratoire INRESA demande l'inscription aux collectivités de CHLORURE DE METHYLTHIONINIUM PROVEBLUE 5 mg/ml, solution injectable, dans l'indication :

« Traitement symptomatique aigu de la méthémoglobinémie induite par des médicaments ou des produits chimiques.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue est indiqué chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 17 ans)».

Le laboratoire sollicite une ASMR II avec l'argumentaire suivant :

« L'amélioration de la pureté et le changement de concentration du chlorure de méthylthioninium permettront d'améliorer la tolérance au traitement par le chlorure de méthylthioninium Proveblue et d'en étendre l'indication aux enfants de moins de trois mois. De par l'absence d'alternative aussi efficace, il y a une amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables, l'Amélioration du Service Médical Rendu est de niveau II. »

► Expertise externe

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

► Débats

Les discussions ont porté sur :

- l'historique de la mise à disposition du bleu de méthylène,
- le fait qu'il s'agisse du seul produit disponible ayant l'AMM dans le traitement des méthémoglobinémies,
- l'absence de donnée de haut niveau de preuve.

► Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

| Proposition de vote | Nombre de voix |
|----------------------------|-----------------------|
| SMR important | 12 |
| Abstention | 0 |

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

| Proposition de vote | Nombre de voix |
|--|-----------------------|
| La CT reconnaît le caractère indispensable de ce médicament et le fait qu'il conserve l'apport thérapeutique important du Bleu de méthylène Aguetant | 12 |
| Abstention | 1 |

L'avis a été adopté en séance.

HALAVEN (eribuline)

► Présentation de la demande

Le laboratoire EISAI SAS demande l'inscription aux collectivités de HALAVEN 0,44 mg/ml, solution injectable dans l'indication :

« HALAVEN est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins deux protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé.

Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements. »

Le laboratoire sollicite une ASMR II avec l'argumentaire suivant :

« HALAVEN apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en termes d'efficacité par rapport aux autres chimiothérapies habituellement utilisées dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade métastatique ou localement avancé.. »

► Expertise externe

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

► Débats

Les discussions ont porté sur :

- la difficulté d'évaluer la progression de la maladie après plusieurs lignes de traitement,
- l'absence de donnée de qualité de vie,
- le fait que les femmes soient lourdement prétraitées,
- les effets indésirables notables.

► Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

| Proposition de vote | Nombre de voix |
|----------------------------|-----------------------|
| SMR important | 8 |
| SMR modéré | 4 |
| Abstention | 0 |

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

| Proposition de vote | Nombre de voix |
|----------------------------|-----------------------|
| ASMR V | 2 |
| ASMR IV | 10 |
| ASMR III | 0 |
| ASMR II | 0 |
| Abstention | 0 |

L'avis a été adopté en séance.

RESOLOR (prucalopride)

► Présentation de la demande

Le laboratoire SHIRE France SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de RESOLOR 1 mg – 2 mg, comprimé dans l'indication :

« Traitement symptomatique de la constipation chronique chez les femmes pour lesquelles les laxatifs n'ont pas les effets escomptés. »

Le laboratoire sollicite une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :

« RESOLOR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la constipation chronique chez les femmes pour lesquelles les laxatifs n'ont pas les effets escomptés ».

► Expertise externe

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

► Débats

Les discussions ont porté sur :

- la parenté pharmacologique du produit avec les antagonistes des récepteurs à la sérotonine et leur activité ubiquitaire,
- l'efficacité modeste du produit,
- la faible pertinence clinique du critère « satisfaction des patients » et sa subjectivité,
- l'absence de comparaison à un traitement actif,
- l'absence de démonstration de l'efficacité de RESOLOR, à la dose de 2 mg, chez le sujet âgé et les raisons de ce résultat,
- les effets indésirables, les études sur la modification de l'espace QT lié au produit,
- les modalités de prise en charge des patients constipés,
- la seule population des femmes concernée par ce produit.

► Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

| Proposition de vote | Nombre de voix |
|---------------------|----------------|
| SMR modéré | 0 |
| SMR faible | 0 |
| SMR insuffisant | 15 |
| Abstentions | 3 |

L'avis a été adopté en séance.

La demande d'inscription a été retirée par le laboratoire en date du 25 juillet 2011.

05 Réévaluation des médicaments de l'Alzheimer

► Présentation du contexte

En application de l'article R.163-21 du Code de la Sécurité Sociale, la Commission de la transparence s'est autosaisie pour réévaluer le Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer en monothérapie ou en association.

► Spécialités concernées

INHIBITEURS DE L'ACETYLCHOLINESTERASE (IACHÉ)

A base de donépézil :

- ARICEPT 10 mg comprimés orodispersibles
- ARICEPT 10 mg comprimés pelliculés
- ARICEPT 5 mg comprimés orodispersibles
- ARICEPT 5 mg comprimés pelliculés

A base de rivastigmine :

- EXELON 1,5 mg gélule
- EXELON 2 mg/ml solution buvable
- EXELON 3 mg gélule
- EXELON 4,5 mg gélule
- EXELON 4,6mg/24h dispositif transdermique
- EXELON 6 mg gélule
- EXELON 9,5mg/24h dispositif transdermique

A base de galantamine :

- REMINYL 4 mg, comprimés pelliculés
- REMINYL 8 mg, comprimés pelliculés
- REMINYL 12 mg, comprimés pelliculés
- REMINYL 4 mg, comprimés pelliculés
- REMINYL 4 mg/ml, solution buvable
- REMINYL LP 8 mg, gélule
- REMINYL LP 16 mg, gélule
- REMINYL LP 24 mg, gélule

ANTAGONISTE DES RECEPTEURS NMDA (N-méthyl-D-aspartate)

A base de mémantine :

- EBIXA 10mg comprimés pelliculés
- EBIXA 20 mg comprimés pelliculés
- EBIXA 5 mg/pression solution buvable, flacon avec pompe doseuse

► Expertise externe

Quatre rapporteurs ont été sollicités pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de leur déclaration d'intérêts, la CT a souhaité prendre connaissance de leurs rapports, trois rapporteurs étaient présents, le rapport du quatrième a été lu.

Une audition a eu lieu à la séance du 19 octobre 2011.

06 Phases contradictoires

06.1 Audition des laboratoires

ACTOS (pioglitazone)

Le laboratoire TAKEDA conteste les conclusions de l'avis du 22 juin 2011 relatif à la réévaluation du Service Médical Rendu d'ACTOS

Rappel des votes lors de l'examen à la session de la CT du 22 juin.2011

Débats

Les discussions ont porté sur :

- la réévaluation de cette spécialité initiée par la Commission, indépendamment de l'issue de celle qui est en cours, réalisée par les instances d'enregistrement,
- les données préoccupantes de tolérance récemment rapportées sur la survenue de cancers de la vessie,
- la place dans la stratégie thérapeutique de la pioglitazone, actuellement réservée à certains cas particuliers,
- les alternatives thérapeutiques existantes.

Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

| Proposition de vote | Nombre de voix |
|----------------------------|-----------------------|
| SMR insuffisant | 20 |
| Abstention | 0 |

L'avis a été adopté en séance.

Débats

Les discussions ont porté sur :

- la force du signal de pharmacovigilance (survenue de cancer de vessie),
- l'analyse de la balance bénéfice / risque en cours à l'EMA,
- le développement d'autres glitazones,
- la nécessité de considérer l'intérêt d'ACTOS, par rapport aux traitements existants.

Votes

Suite à l'audition et après discussion et vote, la CT décide de maintenir un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant.

| Proposition de vote | Nombre de voix |
|-----------------------------|-----------------------|
| Maintien du SMR insuffisant | 14 |
| Abstention | 1 |

07 Adoption des projets d'avis

07.1 Examens de la réunion du 6 juillet 2011

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 6 juillet 2011 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 | 13 |
| Contre | 0 |
| Abstentions | 2 |

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

| Spécialité | Laboratoire | Membre |
|----------------------------|---|--------------------------|
| GESTODENE ETHINYLESTRADIOL | ARROW GENERIQUES RANXABY GENERIQUES SANOFI-AVENTIS france | F. Trémolières, R. Varin |
| GILENYA | NOVARTIS pharma | D. Berdaï, M. Zureik |
| JEVTANA | SANOFI-AVENTIS france | F. Trémolières, R. Varin |

07.2 Compte-rendu de la réunion du 6 juillet 2011

Le compte-rendu de la réunion du 6 juillet 2011 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 | 12 |
| Contre | 0 |
| Abstention | 0 |

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

| Spécialité | Laboratoire | Membre |
|------------|-----------------------|--------------------------|
| HIZENTRA | CSL BEHRING | P. Maison R. Varin |
| PREVISCAN | MERCK SERONO | P. Nony |
| SURMONTIL | SANOFI-AVENTIS FRANCE | F. Trémolières, R. Varin |
| TIENAM | MSD-CHIBRET | F. Trémolières |
| TOBI | NOVARTIS PHARMA SAS | M. Zureik D. Berdaï |

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>