

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 17 juin 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
	DULCOLAX (bisacodyl)	4
	EVARREST (Fibrinogène humain, Thrombine humaine)	5
	TISSEEL (fibrinogène et thrombine humains, aprotinine synthétique)	7
	HALAVEN (éribuline)	9
	HELIXATE NEXGEN (octocog alfa)	10
	KOGENATE Bayer (octocog alfa)	12
	XGEVA (dénosumab)	14
05	PHASES CONTRADICTOIRES	16
05.1	AUDITION DES LABORATOIRES	16
	CYRAMZA (ramucirumab)	16
	ESMYA (Ulipristal acétate)	18
	IMBRUVICA (ibrutinib)	21
05.2	OBSERVATIONS ECRITES	24
	ORENCIA (Abatacept)	24
	ZYTIGA (acétate d'abiratérone)	25
	ZYDELIG (idelalisib)	26
06	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	27
06.1	EXAMENS DE LA REUNION DU 3 JUI 2015	27
06.2	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 3 JUI 2015	27
06.3	PROCEDURES SIMPLIFIEES	28
	KEAL (sucralfate)	28
	LUCENTIS (ranibizumab)	29
	UMATROPE (Somatropine)	30
07	AUTRES POINTS	32
07.1	FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE	32
	ORENCIA (Abatacept)	32
07.2	RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION	32
	THALIDOMIDE (thalidomide)	32

01 LISTE DES PRESENTS

<u>Membres titulaires et suppléants</u>	<u>Membres ayant une voix consultative présents</u>
<p>Présents M. Loïc GUILLEVIN, Président Mme Françoise DEGOS, Vice-présidente M. Jean PONSONNAILLE, Vice-président</p> <p>M. Claude ADAM M. Nicolas ALBIN M. Driss BERDAI M. Aymeric BINARD Mme Diane BRAGUER Mme Lise DURANTEAU 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. Guy ROSTOKER M. Olivier SAINT JEAN M. Claude SICHEL Mme Muriel VRAY</p> <p>Excusés M. Patrick DUFOUR Mme Judith SALLIN - SOLLARY M. Rémi VARIN</p>	<p>ANSM : M. Patrick MAISON CNAMTS : Mme Geneviève MOTYKA CN-RSI : M. Pascal PERROT DSS : Mme Sophie KELLEY DGS : M Olivier BALLU LEEM : Mme Catherine LASSALE MSA : Mme Isabelle CHEINEY</p>
<p>Haute Autorité de Santé Mme Anne d'ANDON Mme Emmanuelle COHN-ZANCHETTA Mme Caroline TRANCHE</p> <p>Mme Claire BROTONS Mme Carine BUSIN M. Johann CASTANEDA Mme Delphine CHAVADE Mme Virginie CREPEL M. Bachir DAHMANI M. Thierno DIATTA Mme Judith FERNANDEZ Mme Mathilde GRANDE Mme Evelyne JOUBERT Mme Sarah KONE Mme Hélène LEBRET Mme Sandrine MARTINEZ M. Bertrand MUSSETTA Mme Jade PUTZOLU M. Jordan SACAREAU M. Patrick SEMENZATO Mme Carole THERASSE</p>	<p>Mme Sylvie DUTHU Mme Elisabeth GATTULLI</p> <p>M. Louis LAPORTE Mme Pascale ZAGURY Mme Sophie STAMENKOVIC</p>

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. Olivier FARGES
- ▶ Mme Laurence BRUGIERES
- ▶ Mme Natalie STIELTJES

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

DULCOLAX (bisacodyl)

► Présentation de la demande

Le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM France demande l'inscription aux collectivités de DULCOLAX 5 mg, comprimé enrobé gastro-résistant et DULCOLAX 10 mg, suppositoire, dans l'indication :

« DULCOLAX 5 mg, comprimé

« Traitement symptomatique de la constipation occasionnelle. »

DULCOLAX 10 mg, suppositoire

« Traitement symptomatique de la constipation par dyschésie rectale.

Préparation aux examens endoscopiques du rectum. » .

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

« Dans une étude clinique, le bisacodyl et le picosulfate de sodium administrés par voie orale pendant 4 semaines chez des patients ayant une constipation chronique ont amélioré de manière similaire les symptômes de la constipation : fréquence des selles, leur consistance et l'effort de poussée.

L'étude n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes de traitement concernant le nombre des patients qui ont rapporté des effets indésirables, la sévérité des effets indésirables et leur lien avec les médicaments à l'étude. »

Les spécialités Dulcolax comprimé et suppositoire n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription, uniquement aux collectivités,
- le mode d'action de ce laxatif stimulant,
- le fait qu'aucun laxatif stimulant ne soit à ce jour inscrit aux collectivités,
- la définition de la constipation,
- les trois études déposées,
- la population des études qui ne présente pas de forme sévère,
- les données disponibles versus placebo,
- la notion du traitement « aigu » de la constipation,
- le fait que l'épisode aigu de constipation ne soit pas défini dans les études,
- l'absence de documentation sur le traitement de fond administré dans ces études,
- la difficulté de situer ce médicament dans la stratégie thérapeutique,
- le caractère peu adapté des études réalisées pour démontrer l'intérêt de ce médicament,
- le besoin potentiel de ce médicament chez certains patients sous opiacés par exemple mais l'absence de données dans ces populations.

► Votes

M. LORCERIE, M. ROSTOKER, Mme DURANTEAU et Mme VRAY ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. SICHEL, M. SAINT-JEAN et M. GUILLEVIN étaient absents lors de 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	14
Abstention	0

Le laboratoire a retiré sa demande.

EVARREST (Fibrinogène humain, Thrombine humaine)

► Présentation de la demande

Le laboratoire ETHICON SAS demande l'inscription aux collectivités d'EVARREST, matrice pour colle, dans l'indication :

« EVARREST est indiqué chez l'adulte comme traitement adjuvant hémostatique en chirurgie lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, afin d'améliorer l'hémostase (voir la rubrique 5.1). »

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

« EVARREST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements adjuvants en chirurgie quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. EVARREST constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile. »

► 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 :

- la forme galénique, en patch, de cette colle de fibrine,
- l'indication validée par l'AMM centralisée,
- la description des saignements : avant et pendant le geste (ex : hépatectomie), après le geste (ex : tranche de section au terme d'une hépatectomie) et les saignements post-opératoires rares mais potentiellement graves
- les 4 études randomisées ouvertes fournies,
- le critère principal des études, l'hémostase à 4 minutes, et sa pertinence clinique,
- les critères secondaires ou autres critères dont certains étaient cliniquement pertinents: saignements post-opératoires, transfusions, certaines complications, durée opératoire, durée de séjour
- l'objectif de ce traitement qui vise à réduire le risque de saignements survenant après le geste chirurgical,
- les effets observés dans les études cliniques disponibles et leur faible pertinence clinique,
- l'absence de démonstration de différence sur les critères cliniques, par exemple en termes de besoins transfusionnels et de durées d'hospitalisation,
- le profil de tolérance et les effets indésirables spécifiques du fait de la forme galénique et l'absence de données sur les risques potentiels de granulome,
- le fait que le type de saignement évalué est ciblé (saignement survenant après le geste chirurgical),
- la place de ces colles dans la stratégie thérapeutique restreinte au traitement de recours selon l'évaluation faite par la HAS en 2011, situation dans laquelle cette spécialité n'a pas été spécifiquement étudiée,
- le peu de situations pour lesquelles cette colle présente un intérêt selon l'expert,
- le fait que l'efficacité de cette spécialité soit du même ordre que les autres spécialités existantes selon l'expert,
- les commodités d'emploi des colles de fibrine,
- l'étude de phase IV en cours comparative versus un traitement standard pouvant comporter une colle de fibrine dans l'indication validée par l'AMM
- les indications de l'AMM pour lesquelles il n'y a pas de donnée.

▸ Votes

M. ROSTOKER ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
Mme DEGOS était absente lors des votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	11
SMR modéré	5
SMR faible	3
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	19
Abstention	0

TISSEEL (fibrinogène et thrombine humains, aprotinine synthétique)

► Présentation de la demande

Le laboratoire BAXTER SAS demande l'inscription aux collectivités de TISSEEL, solution pour colle, dans les indications :

- « Traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes :
- Pour l'amélioration de l'hémostase ;
 - Comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire et dans les anastomoses gastro-intestinales ;
 - Pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]).
- L'efficacité a été démontrée chez les patients entièrement héparinisés ».

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

« TISSEEL n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux autres hémostatiques chirurgicaux pour améliorer l'hémostase en chirurgie et pour le renforcement des sutures quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes »

► 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 :

- la forme galénique, en solution congelée, de cette colle de fibrine,
- les indications validées dans l'AMM par reconnaissance mutuelle, plus larges que TISSUCOL KIT exploité par le même laboratoire,
- le fait que cette spécialité soit destinée à remplacer TISSUCOL KIT selon le laboratoire,
- les différences entre les différentes générations de colles de fibrine exploitées par le laboratoire
- la description des saignements : avant et pendant le geste (ex : hépatectomie, suture vasculaire), après le geste (ex : tranche de section au terme d'une hépatectomie) et les saignements post-opératoires rares mais potentiellement graves,
- les données fournies par le laboratoire dans 2 des 5 indications du produit,
- les revendications du laboratoire,
- le critère principal des études, l'hémostase à 4 minutes, et sa pertinence clinique,
- l'absence de données disponibles versus comparateur,
- les critères secondaires ou autres critères dont certains étaient cliniquement pertinents: saignements post-opératoires, transfusions, certaines complications, durée opératoire, durée de séjour
- l'objectif de ce traitement qui vise à réduire le risque de saignements survenant après le geste chirurgical,
- les effets observés dans les études cliniques disponibles et leur faible pertinence clinique,
- les données dans le renforcement des sutures en chirurgie vasculaire,
- l'absence de démonstration de différence sur les critères cliniques, par exemple en termes de besoins transfusionnels et de durées d'hospitalisation,
- les données de tolérance,

- le fait que le type de saignement évalué est ciblé (saignement survenant après le geste chirurgical),
- la place de ces colles dans la stratégie thérapeutique restreinte au traitement de recours selon l'évaluation faite par la HAS en 2011, situation dans laquelle cette spécialité n'a pas été spécifiquement étudiée,
- le peu de situations dans lesquelles cette colle présente un intérêt selon l'expert,
- le fait que l'efficacité de cette spécialité soit du même ordre que celles des spécialités existantes selon l'expert,
- les commodités d'emploi des colles de fibrine,
- l'absence de données fournies par le laboratoire pour le collage tissulaire et pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales.

▀ Votes

M. ROSTOKER ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
Mme DEGOS était absente lors des votes.

1/ Pour l'amélioration de l'hémostase et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	12
SMR modéré	4
SMR faible	3
SMR insuffisant	0
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	19
Abstention	0

2/ Comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales

Pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes, greffes de peau mince [greffes en filet]).

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	16
La Commission ne peut se prononcer	3
Abstention	0

► Présentation de la demande

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

« - HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé.
Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements. »

Par ailleurs, le laboratoire sollicite une réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu de cette spécialité à III en 3^e ligne avec l'argumentaire suivant :

« *Après une première ligne de chimiothérapie, HALAVEN apporte :*

- *une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patientes CSm (cancer du sein métastatique) après au moins 2 protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade métastatique (au-delà de la 2^{ème} ligne et plus), en l'absence d'alternative thérapeutique validée par une AMM.*
- *une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) après au moins 1 protocole de chimiothérapie pour le stade métastatique chez le sous-groupe de patientes CSm HER2- (2^{ème} ligne) en l'absence d'alternative thérapeutique validée dans cette population. »*

Une audition a eu lieu à la séance du 23 septembre 2015.

► Présentation de la demande

A sa demande, en application de l'article R163-21 du code de la Sécurité Sociale, la Commission procède à la réévaluation du service médical rendu de HELIXATE NexGen 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI et 3000, poudre et solvant pour solution injectable, du laboratoire CSL BEHRING SA, dans l'indication :

« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ».

► 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 contexte de l'examen : une réévaluation du SMR à la demande de la Commission de la transparence,
- une publication (étude RODIN) suggérant une augmentation du risque d'apparition d'inhibiteurs avec HELIXATE NexGen qui a conduit le PRAC à réévaluer ces spécialités en 2013,
- les conclusions du PRAC de février 2014 qui a considéré que ce risque n'était pas supérieur avec cette spécialité par rapport au facteur VIII de troisième génération ADVATE,
- les nouvelles données disponibles à l'issue de ces premières conclusions qui sont en cours d'évaluation par le PRAC qui a décidé de réaliser une méta-analyse en janvier 2015,
- la pathologie, son mode de transmission et son impact sur la qualité de vie,
- les accidents hémorragiques intra-articulaires qui sont un signe de gravité de la maladie,
- les traitements substitutifs disponibles qui permettent de prévenir les complications,
- les principales conséquences de ces traitements : l'apparition d'anticorps anti-VIII (inhibiteurs),
- la fréquence d'apparition de ces inhibiteurs observés chez 20 à 30 % des hémophiles A sévères,
- les alternatives disponibles chez ces patients : agents « by-passants » et mise en place d'une induction de tolérance immune,
- les facteurs de risque de développement d'anticorps inhibiteurs identifiés,
- les 3 études de cohorte ayant étudié l'apparition de ces inhibiteurs chez des patients naïfs sévères (PUPs) en fonction du type de facteur VIII administré,
- l'absence de différence observée dans l'étude Rodin entre les facteurs recombinants par rapport aux plasmatiques,
- le sur-risque de survenue d'anticorps inhibiteurs observé pour HELIXATE NexGen versus ADVATE dans cette étude,
- l'étude FranceCoag qui a comparé les facteurs VIII recombinants entre eux et qui ne permet pas de conclure à une différence significative en termes de survenue d'anticorps inhibiteurs,
- l'étude sur la cohorte UK qui conclut à l'existence d'un sur-risque de survenue d'anticorps inhibiteurs avec HELIXATE NexGen versus ADVATE,
- l'étude sur la cohorte canadienne qui n'a pas mis en évidence de différence de risque entre les différents FVIII recombinants,
- les données du réseau de pharmacovigilance européen EUHASS,

- les résultats contradictoires de ces nouvelles études publiées depuis les conclusions du PRAC,
- les limites méthodologiques de ces études observationnelles,
- les recommandations conjointes de l'AFH, la CoMETH et le CRMH de ne plus utiliser les spécialités HELIXATE NexGen chez les PUPs avec une hémophilie A sévère.

▸ Votes

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

M. SAINT-JEAN était absent lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	16
Modification du SMR	0
Abstention	1

► Présentation de la demande

A sa demande, en application de l'article R163-21 du code de la Sécurité Sociale, la Commission procède à la réévaluation du service médical rendu de KOGENATE Bayer 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI et 3000, poudre et solvant pour solution injectable, du laboratoire BAYER SANTE, dans l'indication :

« Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ».

► 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 contexte de l'examen : une réévaluation du SMR à la demande de la Commission de la transparence,
- une publication (étude RODIN) suggérant une augmentation du risque d'apparition d'inhibiteurs avec KOGENATE Bayer qui a conduit le PRAC à réévaluer ces spécialités en 2013,
- les conclusions du PRAC de février 2014 qui a considéré que ce risque n'était pas supérieur avec cette spécialité par rapport au facteur VIII de troisième génération ADVATE,
- les nouvelles données disponibles à l'issue de ces premières conclusions qui sont en cours d'évaluation par le PRAC qui a décidé de réaliser une méta-analyse en janvier 2015,
- la pathologie, son mode de transmission et son impact sur la qualité de vie,
- les accidents hémorragiques intra-articulaires qui sont un signe de gravité de la maladie,
- les traitements substitutifs disponibles qui permettent de prévenir les complications,
- les principales conséquences de ces traitements : l'apparition d'anticorps anti-VIII (inhibiteurs),
- la fréquence d'apparition de ces inhibiteurs observés chez 20 à 30 % des hémophiles A sévères,
- les alternatives disponibles chez ces patients : agents « by-passants » et mise en place d'une induction de tolérance immune,
- les facteurs de risque de développement d'anticorps inhibiteurs identifiés,
- les 3 études de cohorte ayant étudié l'apparition de ces inhibiteurs chez des patients naïfs sévères (PUPs) en fonction du type de facteur VIII administré,
- l'absence de différence observée dans l'étude Rodin entre les facteurs recombinants par rapport aux plasmatiques,
- le sur-risque de survenue d'anticorps inhibiteurs observé pour KOGENATE Bayer versus ADVATE dans cette étude,
- l'étude FranceCoag qui a comparé les facteurs VIII recombinants entre eux et qui ne permet pas de conclure à une différence significative en termes de survenue d'anticorps inhibiteurs,
- l'étude sur la cohorte UK qui conclut à l'existence d'un sur-risque de survenue d'anticorps inhibiteurs avec KOGENATE Bayer versus ADVATE,
- l'étude sur la cohorte canadienne qui n'a pas mis en évidence de différence de risque entre les différents FVIII recombinants,
- les données du réseau de pharmacovigilance européen EUHASS,

- les résultats contradictoires de ces nouvelles études publiées depuis les conclusions du PRAC,,
- les limites méthodologiques de ces études observationnelles,
- les recommandations conjointes de l'AFH, la CoMETH et le CRMH de ne plus utiliser les spécialités KOGENATE Bayer chez les PUPs avec une hémophilie A sévère.

► Votes

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

M. SAINT-JEAN était absent lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	16
Modification du SMR	0
Abstention	1

XGEVA (dénosumab)

► Présentation de la demande

Le laboratoire AMGEN SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de XGEVA 120 mg, solution injectable, dans l'extension d'indication :

« Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère »

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

« XGEVA représente la seule option thérapeutique pour les patients atteints d'une tumeur osseuse à cellules géantes non résécable ou lorsque la résection chirurgicale entraînerait une morbidité sévère. XGEVA® permet d'améliorer significativement la prise en charge dans cette pathologie qui expose les patients, majoritairement des jeunes adultes, à des complications et au handicap sur le long terme. Compte tenu de ces éléments, nous sollicitons une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) pour XGEVA® dans cette indication. »

► 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 :

- la demande d'inscription dans une nouvelle indication dans les tumeurs osseuse à cellules géantes,
- les revendications du laboratoire,
- le nombre de patients ayant ce type de tumeur,
- les caractéristiques de ces tumeurs, leurs conséquences,
- les difficultés diagnostiques,
- la chirurgie comme traitement de 1^{ère} intention,
- l'absence d'alternatives médicamenteuses d'efficacité démontrée dans ces situations,
- les formes plus graves, notamment axiales ou volumineuses des tissus mous,
- les formes malignes qui représentent 1 % des cas,
- les alternatives thérapeutiques à l'exérèse (traitement de 1^{ère} intention), représentées par l'embolisation, la radiothérapie et certains traitements médicamenteux (chimiothérapie, IFN, bisphosphonates) hors AMM,
- les 2 études de phase II déposées,
- l'étude chez les adultes en rechute non opérables, les critères de réponse (disparition de plus de 90% des cellules géantes) et les taux de réponse observés,
- le caractère discutable de ce critère de jugement mixte radiologique et anatomopathologique,
- le taux élevé d'efficacité observé sur le critère de disparition des cellules géantes,
- l'étude non comparative de tolérance chez les adultes ou adolescents non randomisée qui a étudié 3 cohortes dans laquelle l'efficacité a été évaluée comme critère secondaire ; ses résultats intermédiaires,
- le fait que cette étude soit encore en cours et les données actualisées demandées et remises,
- le profil de tolérance et les principaux effets indésirables observés avec notamment des arthralgies, des nausées et des hypocalcémies,
- l'impact du traitement sur les interventions chirurgicales (diminution du nombre d'interventions et leur caractère traumatique),
- l'absence de données disponibles sur les récives après arrêt du traitement,

- la question posée par les sarcomes observés et le suivi des patients qui semble nécessaire à long terme,
- les posologies et les indications bien définies pour cette spécialité,
- la difficulté d'interprétation des résultats observés, compte-tenu des insuffisances méthodologiques de cette étude,
- la question posée pour les doses importantes proposées dans cette indication et le rationnel de ce choix.

► **Votes**

M. ROSTOKER ne participe 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	4
SMR modéré	8
SMR faible	4
SMR insuffisant	2
Abstentions	2

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	5
ASMR IV	13
ASMR III	0
Abstentions	2

05 PHASES CONTRADICTOIRES

05.1 Audition des laboratoires

CYRAMZA (ramucirumab)

Le laboratoire LILLY France conteste les conclusions de l'avis du 20 mai 2015 relatif à l'inscription collectivités de CYRAMZA 10 mg/mL dans l'indication :

« CYRAMZA, en association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.

CYRAMZA en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine ou de fluoropyrimidine et pour lesquels un traitement en association avec le paclitaxel n'est pas approprié. ».

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 29 avril 2015

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

« ASMR modérée (niveau III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer de l'estomac ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne au stade avancé ou métastatique après une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou de fluoropyrimidine. »

► 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 cancer gastrique ou de la jonction gastro-oesophagienne,
- le mauvais pronostic de cette pathologie,
- CYRAMZA qui est la première spécialité ayant l'AMM en 2^{ème} ligne ou plus du cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne,
- ses 2 modalités d'utilisation : en monothérapie ou en association,
- le mode d'action du ramucirumab,
- le fait que l'AMM ait été octroyée en association au paclitaxel et chez les patients ne pouvant supporter l'association paclitaxel ramucirumab,
- le fait que 7 pays aient été défavorables à l'AMM de ce médicament en monothérapie,
- les différentes chimiothérapies actuellement utilisées,
- la nécessité de rechercher une surexpression de HER2 et la place de ce médicament par rapport à HERCEPTIN en cas de tumeur HER 2 +++,
- l'absence de donnée justifiant de préférer ce médicament à l'HERCEPTIN,
- la quantité d'effet dans chacune des 2 indications,
- l'absence de différence en termes de qualité de vie,
- la toxicité hématologique du ramucirumab en association au paclitaxel et les mécanismes expliquant cette toxicité,
- la difficulté de définir la population réellement éligible à la monothérapie,
- le fait que le TAXOL ne soit pas le meilleur comparateur ,
- les critères d'ATU pour prescrire CYRAMZA en association,

▸ Votes

M. JIAN était absent lors de l'examen du dossier.

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

1/ En monothérapie

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

2/ En association

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	6
SMR modéré	8
SMR faible	6
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	14
ASMR IV	6
ASMR III	0
Abstention	0

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel du dossier, de l'indication concernée et les conclusions de la Commission,
- les revendications du laboratoire avec notamment une demande de retrait de la demande de remboursement dans l'indication en monothérapie,
- le traitement actuel de ces patients qui repose sur des chimiothérapies sans AMM,
- la fréquence des effets indésirables graves observés sous traitement,
- la place de ce médicament dans les recommandations,
- les différents protocoles recommandés dans le cancer gastrique avancé dont le FOLFIRI,
- l'absence d'AMM pour les traitements de deuxième ligne utilisés en pratique clinique,
- l'effet observé avec l'association CYRAMZA et paclitaxel,
- l'état général des patients à l'inclusion ECOG 0 à 1,
- les différents effets observés en fonction des origines ethniques, plus importants chez les caucasiens selon l'expert,
- le profil de tolérance avec notamment une toxicité hématologie (neutropénies),
- les données de qualité de vie,
- l'absence de segmentation HER2 dans l'étude, base de la prise en charge de cette pathologie.

▸ Votes

M. GUILLEVIN, M. SAINT-JEAN, M. ROSTOKER et M. SICHEL étaient absents lors de l'examen du dossier.

- **Indication : en association**

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	14
Modification : ASMR IV	3
Abstention	0

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

ESMYA (Ulipristal acétate)

Le laboratoire GEDEON RICHTER France conteste l'estimation de la population cible mentionnée dans l'avis du 1^{er} avril 2015 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de ESMYA 5 mg, comprimé (B/30), dans l'indication :

« L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. »

A cette occasion, la Commission a identifié une extension d'indication avec la suppression de la limitation de la durée de traitement à un cycle de 3 mois avec possibilité d'effectuer un second cycle de traitement de 3 mois. Elle évalue donc le SMR d'ESMYA (B/28 et B/30) dans cette extension de l'indication initiale. Dans le cadre de cette évaluation, le laboratoire demande une réévaluation de la population cible.

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 18 mars 2015

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important et du niveau d'ASMR (IV) qui avait été attribué à ESMYA pour une durée de traitement limitée à 3 mois avec l'argumentaire suivant :
« Les nouvelles données présentées dans ce dossier ne modifient pas le niveau d'Amélioration de Service Médical Rendu - niveau IV - attribué à ESMYA[®] par rapport à la leuproréline, en termes de tolérance, dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer par la Commission de la Transparence (avis du 18 juillet 2012).

L'ASMR reste de niveau IV. »

Ainsi qu'une modification de la population cible de : 2 500 à 32 500 patientes.

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 qui a été lu.

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'extension de l'indication initiale à un deuxième cycle de traitement de 3 mois,
- la maladie (les fibromes utérins), son épidémiologie et ses conséquences en termes d'hospitalisation et de chirurgie,
- l'impact sur la qualité de vie de cette pathologie,
- les données cliniques disponibles dans cette indication qui reposent sur l'étude PEARL 3 et son extension,
- les caractéristiques des patientes incluses,
- le problème posé par la posologie étudiée dans cette étude (10 mg) et celle retenue (5 mg),
- le profil de tolérance observé au cours d'un second cycle de traitement,
- la place dans la stratégie thérapeutique de cette spécialité, avant la chirurgie pour réduire la taille du fibrome,
- les alternatives disponibles : les agonistes de la GnRH,
- les épaissements endométriaux observés avec ESMYA,
- l'absence d'intérêt établi d'un deuxième cycle d'ESMYA par rapport à un seul cycle,
- le possible mésusage d'ESMYA dans un contexte de récurrence ou de traitement à moyen terme en lieu et place de la chirurgie,
- la population cible.

► Votes

M. DURANTEAU ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
M. SAINT-JEAN, M. VARIN, M. ALBIN, M. SICHEL, M. LORCERIE, M. JIAN et Mme BRAGUER étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR) concernant modification des conditions d'inscription : possibilité d'effectuer un second cycle de traitement de 3 mois.

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR insuffisant	15
Abstention	0

Un vote complémentaire relatif à l'inscription de la boîte de 30 dans l'indication du premier cycle de traitement de 3 mois a été effectué à la séance du 1^{er} avril 2015.

- ESMYA

Suite à l'examen du 18 mars 2015, la procède à un vote complémentaire et se prononce sur l'inscription de la B/30 dans la partie de l'indication en premier cycle de 3 mois.
Mme DURANTEAU ne participe ni aux débats ni aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	15
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	15
Abstention	0

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel de l'indication et de la demande reposant sur une augmentation de la durée de prescription,
- les conclusions de la Commission,
- la prise en charge chirurgicale des fibromes utérins symptomatiques,
- l'hétérogénéité des fibromes utérins, multiples et variables, en fonction de leur localisation,
- le symptôme le plus fréquent : les saignements abondants,
- le fait que la chirurgie des fibromes n'a pas de caractère d'urgence,
- la conséquence principale des saignements : l'anémie,
- l'intérêt d'un traitement préopératoire,
- les données épidémiologiques présentées par le laboratoire pour estimer la population cible,
- le fait que le laboratoire souhaite intégrer les femmes sans anémie dans le calcul de la population cible et sa justification,
- le profil des patientes incluses dans les études (proportion de femmes ayant une anémie) par rapport à celui des femmes opérées pour fibrome utérin comptabilisées dans le PMSI,
- la proportion selon les groupes de traitements, y compris dans les groupes contrôles de patientes pouvant bénéficier d'une intervention chirurgicale en fin d'étude parmi les patientes qui avaient toutes une indication opératoire à leur inclusion..

▸ Votes

M. DURANTEAU ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
M. SAINT-JEAN et M. ROSTOKER étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de la population cible	0
Modification de la population cible selon proposition	18
Abstention	0

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

IMBRUVICA (ibrutinib)

Le laboratoire JANSSEN CILAG conteste les conclusions de l'avis du 4 mars 2015 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de IMBRUVICA 140 mg, gélules, dans les indications :

« IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.
IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée. »

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 18 février 2015

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

« - IMBRUVICA apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante (niveau II) dans la prise en charge des patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de del17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée.

- IMBRUVICA apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge du LCM en rechute ou réfractaire. »

► 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 :

- les deux indications de cet inhibiteur de tyrosine kinase, dont une est commune à celle de ZYDELIG,
- les revendications du laboratoire,
- la LLC, les différentes lignes de traitement disponibles et le besoin thérapeutique en échec de celles-ci,
- le mécanisme d'action de l'ibrutinib,
- les ATU nominatives et de cohortes obtenues pour cette spécialité,
- l'essai de phase II non comparative disponible dans le lymphome du manteau et le taux de réponse globale observé,
- l'essai de phase II disponible dans la LLC réalisé chez 51 patients prétraités qui montre une réponse globale significative (78%),
- l'étude clinique randomisée de phase III versus ofatumumab qui montre un effet sur la survie sans progression,
- le choix du comparateur,
- le profil de tolérance avec notamment des diarrhées, un risque hémorragique et des infections et le risque cardiaque,
- l'importance de l'arrivée de cette spécialité pour la prise en charge des patients à ce stade de la pathologie soulignée par l'expert.

► Votes

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

M. BINARD, M. SICHEL et M. ROSTOKER étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	15

Abstention	0
Vote relatif à l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)	
<ul style="list-style-type: none"> Dans prise en charge des patients adultes atteints de LLC 	
Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR III	15
ASMR II	0
Abstention	0
Vote relatif à l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)	
<ul style="list-style-type: none"> Dans la prise en charge du LCM 	
Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR IV	15
ASMR III	0
Abstention	0

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- Les revendications du laboratoire qui sollicite une ASMR II dans le traitement de la LLC chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et une ASMR niveau III dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire
- un rappel du contexte des dossiers et des conclusions de la Commission,
- le fait que cette spécialité soit un médicament orphelin,
- le peu de données disponibles chez les patients avec del17p en première ligne de traitement (seulement 2 patients à la posologie de l'AMM dans une étude de phase II),
- le besoin médical important chez les patients atteints de LLC avec délétion 17p.
- le mauvais pronostic de ces patients,
- le faible taux de réponse des thérapies disponibles selon l'expert,
- les médianes de PFS chez les patients avec LLC del17p (en 2ème ligne).
- les dernières recommandations américaines (NCCN 2015) qui positionnent l'ibrutinib,
- la population cible des patients avec LLC del17p (400 à 600 patients selon le laboratoire),
- la prévalence du lymphome du Manteau, plus rare,
- l'évolution rapide de cette maladie,
- les alternatives disponibles, avec TORISEL
- l'efficacité observée dans cette pathologie (phase II non comparative),
- le fait que le NCCN considère cette spécialité comme un traitement de référence,
- l'alignement des conclusions relatives à la place dans la stratégie thérapeutique et du niveau d'ASMR pour IMBRUVICA et ZYDELIG dans la LLC.

▸ Votes

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

M. SAINT-JEAN était absent lors de l'examen du dossier.

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

- Dans la prise en charge du LCM

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR IV	16
ASMR III	0
Abstention	0

- Dans la prise en charge des patients adultes atteints de LLC en 1^{ère} ligne

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR III	12
ASMR II	0
CT ne peut se prononcer, faute de données	4

- Dans la prise en charge des patients adultes atteints de LLC en 2^e ligne

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR III	16
Modification : ASMR II	0
Abstention	0

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

Des observations écrites complémentaires ont été examinées à la séance du 22 juillet 2015.

05.2 Observations écrites

ORENCIA (Abatacept)

Suite à l'examen du 20 mai 2015 et aux observations écrites du laboratoire, la Commission examine à nouveau ORENCIA 125 mg, solution injectable, seringue pré-remplie (verre) avec dispositif de protection de l'aiguille – 125 mg/ml.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les données de tolérance sous-cutanée analysées dans ce dossier,
- le délai variable de survenue des effets indésirables allergiques,
- les conclusions de la Commission mentionnant une demande de réalisation de la 1^{ère} injection en milieu hospitalier compte tenu des effets indésirables observés,
- la demande du laboratoire de respecter une certaine équité de traitement vis-à-vis des autres biothérapies à propos de cette restriction,
- la proposition de maintenir cette mention dans le paragraphe « stratégie thérapeutique » sans en faire une condition de remboursement

▸ Votes

M. GUILLOT, M. GUILLEVIN et M. ROSTOKER 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
Maintien de l'avis	0
Modification selon proposition	18
Abstention	0

Eu égard à sa volonté de conseiller la réalisation de la première administration sous-cutanée des médicaments biologiques au sein d'une structure de soins adaptée, la Commission a harmonisé sa recommandation lors de la séance du 22 juin 2016.

ZYTIGA (acétate d'abiratéronne)

Suite à l'examen du 20 mai 2015 et aux observations écrites du laboratoire, la Commission examine à nouveau ZYTIGA 250 mg, comprimé.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel du dossier, de l'indication, des données disponibles et de leurs résultats,
- l'audition initialement sollicitée puis finalement retirée par le laboratoire,
- les propositions de modification du laboratoire, le maintien des conclusions par la Commission..

▸ Votes

M. ROSTOKER ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. ADAM, M. LORCERIE et M. SAINT-JEAN étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'avis	17
Modification selon proposition	0
Abstention	0

ZYDELIG (idelalisib)

Suite à l'examen du 4 mars 2015 et aux observations écrites du laboratoire, la Commission examine à nouveau ZYDELIG 100 mg, comprimé pelliculé.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel du dossier, des deux indications, des données et des conclusions de la Commission,
- l'audition initialement sollicitée puis finalement retirée par le laboratoire,
- les propositions de modification du laboratoire,
- l'adoption de certaines de ces propositions (place dans la stratégie de la LLC en 2eme ligne),
- l'alignement des conclusions relatives à la place dans la stratégie thérapeutique et du niveau d'ASMR pour IMBRUVICA et ZYDELIG dans la LLC.

▸ Votes

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

M. SAINT-JEAN était absent lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'avis sans modification	0
Modification selon certaines des propositions	15
Abstention	0

06 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

06.1 Examens de la réunion du 3 juin 2015

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 3 juin 2015 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la CT.

Spécialités concernées :

- ATRIPLA (**La place dans la stratégie thérapeutique a été précisée et mentionne que ce doit être une option de 2^e intention et qu'il ne doit plus être instauré.**)
- ENBREL
- ENBREL
- EVIPLERA
- GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO
- JANUVIA

KOLBAM (La commission est informée de l'annulation de l'AMM de ce médicament. Le dossier est suspendu dans l'attente des décisions de l'EMA.)**

- NEOSYNEPHRINE 2,5 % FAURE
- PROCYSBI
- STRIBILD
- XELEVIA

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
ATRIPLA, EVIPLERA, GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO, JANUVIA, STRIBILD et XELEVIA	M. GUILLOT
ENBREL (arthrite juvénile)	M. GUILLEVIN, M. GUILLOT et M. ROSTOKER
ENBREL (spondyloarthrite)	M GUILLEVIN

Par ailleurs, M. ADAM, M. SAINT-JEAN et M. LORCERIE étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

**** Après un premier examen le 17/12/2014* et une adoption reportée du 07/01/2015* au 21/01/2015* à la demande des membres, le laboratoire a transmis des données complémentaires au cours de la phase contradictoire qui a suivi. L'instruction a été suspendue. Un nouvel examen a eu lieu le 03/06/2015*. L'AMM ayant par ailleurs été annulée le 11/06/2015, le projet d'avis n'a pas pu être adopté ce 17/06/2015* et l'évaluation a de nouveau été suspendue dans l'attente des conclusions de l'EMA. L'AMM ayant été rétablie le 20/11/2015, le projet d'avis a été adopté le 20/01/2016*.**

Après avoir souhaité être entendu par la Commission, le laboratoire a finalement renoncé à sa demande d'audition et retiré sa demande le 13 avril 2016.

***Cf. Compte-rendu des séances**

06.2 Compte-rendu de la réunion du 3 juin 2015

Le compte-rendu de la réunion du 3 juin 2015 a été adopté en séance.

06.3 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 Commission.

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	16
Contre	0
Abstention	0

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

Spécialité	Membres
LERCAPRESS, VELMETIA	M. GUILLOT
JANUMET, FOSAMAX	M. GUILLOT
SURGAM, TAXOTERE	M. LORCERIE
KYTRIL	M. GUILLOT
GLICLAZIDE SERVIER	M. ADAM

Par ailleurs, M. GUILLEVIN, M. SAINT-JEAN, M. ROSTOKER, M. SICHEL et Mme VRAY étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

KEAL (sucralfate)

► Présentation de la demande

Le laboratoire EG LABO LABORATOIRE EUROGENERICS demande le renouvellement d'inscription de KEAL 1g, comprimé sécable, KEAL 1g et 2g, suspension buvable en sachet, dans les indications :

KEAL 1 g, comprimé et suspension buvable
« Ulcères gastriques et duodénaux évolutifs. »

KEAL 2 g, suspension buvable
« Traitement de l'ulcère duodénal évolutif. »

Dans l'indication : « Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible. », **le SMR étant insuffisant, elle n'est pas concernée par cette demande.**

Une audition a eu lieu à la séance du 23 septembre 2015.

LUCENTIS (ranibizumab)

► Présentation de la demande

La Commission examine les résultats finaux de l'étude LUEUR, concernant LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie et LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable, dans l'indication :

« Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les résultats définitifs de l'étude LUEUR, étude post-inscription demandée par la Commission,
- ses objectifs et sa méthodologie,
- les données disponibles à quatre ans sur les critères secondaires de jugement,
- le fait que les conditions de mise sous traitement soient respectées (NVC rétrofovéolaires),
- le fait que le schéma d'administration de 3 injections mensuelles lors de la phase d'induction ne soit pas respecté,
- le fait que le délai d'au moins 30 jours soit respecté lors de la phase d'entretien,
- le fait que le délai entre de consultation de suivi soit > 30 jours
- les résultats observés en termes d'acuité visuelle au cours des 4 ans de l'étude montrant une baisse progressive de l'acuité visuelle, de façon similaire à ce qui a été observé dans les études cliniques,
- la modification de la posologie dans le RCP pour un schéma PRN plus proche de la pratique sans perte d'efficacité par rapport au schéma mensuel.
- la tolérance à 4 ans conforme aux mentions du RCP.

► Votes

M. GUILLEVIN, M. SAINT-JEAN, M. SICHEL, M. ROSTOKER, M. GUILLOT et Mme VRAY étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien des conclusions précédentes de la Commission	15
Changement :	0
Abstention	0

UMATROPE (Somatropine)

► Présentation de la demande

Le laboratoire LILLY France SAS demande le renouvellement d'inscription de UMATROPE 6 mg/3 ml, UMATROPE 12 mg/3 ml et UMATROPE 24 mg/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable, dans les indications :

« Chez l'enfant:

- Traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance normale endogène.
- Traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique.
- Traitement du retard de croissance chez l'enfant pré-pubère atteint d'une insuffisance rénale chronique.
- Traitement des patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX (Short Stature HOmeoboX- Containing gene) confirmé par un test ADN.
- Umatrope est aussi indiqué dans le retard de croissance (taille actuelle < - 2,5 SDS et taille des parents ajustée < - 1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

Chez l'adulte:

UMATROPE est indiqué dans le traitement substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère.

Ces patients sont définis comme présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte, secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et associé au minimum à un autre déficit hormonal hypophysaire (excepté le déficit en prolactine). Un seul test dynamique sera pratiqué pour affirmer ou exclure un déficit en hormone de croissance.

Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans maladie hypothalamo-hypophysaire ni antécédent d'irradiation crânienne), deux tests dynamiques sont recommandés, sauf en cas de taux bas d'IGF-I (<-2SDS) ce qui peut être considéré comme un test. Les valeurs limites des tests dynamiques doivent être strictement définies »

Par ailleurs, la Commission procède à la réévaluation du SMR de ces spécialités, suite à la saisine de la DGS en application de l'article R-163-19 du Code de la Sécurité Sociale.

Enfin, la Commission apprécie l'impact des résultats des trois études post-inscription sur ses conclusions précédentes.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande de renouvellement d'inscription,
- un rappel des avis précédents de la Commission,
- la saisine de la DGS datant de fin 2014, eu égard aux AVC observés dans l'étude de Poidvin et al. 2014,
- l'absence de démonstration du lien causal entre somatropine et AVC dans cette étude,
- les données cliniques disponibles issues des trois études post-inscription soumises, prises en compte dans l'avis,
- les caractéristiques des patients suivis dans ces études,

- la fréquence observée du non-respect de la FIT pour les trois indications concernées,
- le fait que la DGS souhaite un débat sur les données de l'étude de Poidvin,
- le fait que ce débat a déjà eu lieu lors de l'examen de NUTROPINAQ en janvier 2015, une autre spécialité à base de somatropine,
- la question posée par la DGS sur l'intérêt de la somatropine chez des enfants non déficitaires en hormone de croissance,
- le fait que le suivi des prescriptions soit complexe en pratique selon la DGS malgré le statut de médicament d'exception des spécialités à base de GH.

▸ Votes

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

M. SICHEL, M. SAINT-JEAN et M. ROSTOKER étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien des conclusions précédentes	15
Changement	0
Abstention	0

07 AUTRES POINTS

07.1 Fiche d'Information Thérapeutique

ORENCIA (Abatacept)

Le document a été approuvé en séance.

07.2 Recommandation Temporaire d'Utilisation

Dans le cadre de la mise en œuvre de l'article L. 162-17-2-1 du CSS, la Commission fait ses observations sur les propositions d'avis qui seront présentées au Collège de la HAS.

Il s'agit de recommandations relatives à la prise en charge à titre dérogatoire du THALIDOMIDE dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

Le médicament concerné :

THALIDOMIDE (thalidomide)

Les remarques de la Commission seront présentées au Collège.

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>