

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 18 novembre 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
	EPERZAN (albiglutide)	4
	FEMARA (létrazole)	6
	JINARC (tolvaptan)	8
	LUCENTIS (ranibizumab)	10
	MENOTROPHINE LG (Gonadotrophine humaine)	11
	OTEZLA (aprémilast)	13
	TARGINACT (oxycodone, naloxone)	16
05	PHASES CONTRADICTOIRES	17
05.1	AUDITION DES LABORATOIRES	17
	TARGAXAN et TIXTAR (rifaximine)	17
	ZONTIVITY (vorapaxar)	20
06	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	22
06.1	EXAMENS DE LA REUNION DU 4 NOVEMBRE 2015	22
06.2	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 4 NOVEMBRE 2015	22
07	AUTRES POINTS	23
07.1	OBSERVATIONS SUR LES PROJETS D'AVIS DU COLLEGE SUR LES COMPARATEURS D'UN MEDICAMENT POST-ATU, PRE-INSCRIPTION	23
	BLINCYTO (binatumomab)	23
	COTELLIC (cobimetinib)	23

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 M. Jacques BIRGE M. Yossi BONNAIRE Mme Diane BRAGUER Mme Marie DAUBECH_TOURNIER M. Patrick DUBOC M. Patrick DUFOUR Mme Valérie GARNIER M. Bernard GUILLOT M. Philippe HENRY M. Raymond JIAN M. Bernard LORCERIE M. Dominique LUTON M. Jean-Christophe MERCIER M. Gérard NGUYEN DUC LONG M. Patrice NONY M. Michel ROSENHEIM M. Guy ROSTOKER M. Jean-Pierre THIERRY M. Rémi VARIN M. Gérard VIENS</p> <p>Excusés M. Olivier SAINT JEAN</p>	<p>ANSM : M. Patrick MAISON ANSM : Mme Cécile DELVAL CNAMTS : Mme Geneviève MOTYKA DSS : Mme Sophie KELLEY DGS : M. Olivier BALLU DSS : Michaël BENSAKI</p>
<p>Haute Autorité de Santé Mme Anne d'ANDON Mme Emmanuelle COHN-ZANCHETTA Mme Caroline TRANCHE</p> <p>Mme Marine BARRAL Mme Carine BUSIN Mme Virginie CRESPEL Mme Judith FERNANDEZ M. Matthieu GAUTHIER Mme Mathilde GRANDE Mme Evelyne JOUBERT Mme Sandrine MARTINEZ Mme Jade PUTZOLU M. Jordan SACAREAU M. Patrick SEMENZATO</p>	<p>Mme Sylvie DUTHU Mme Elisabeth GATTULLI</p> <p>Mme Laura ZANETTI</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. Claude LINASSIER
- ▶ M. Ghada HATEM-GANTZER
- ▶ M. Michel HADDAD

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

EPERZAN (albiglutide)

► Présentation de la demande

Le laboratoire GLAXOSMITHKLINE demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de EPERZAN 30 mg et 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable, dans les indications :

« EPERZAN est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique :

Monothérapie

Chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

Traitement en association

En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline basale, quand ceux-ci, associés au régime alimentaire et à l'exercice physique, n'ont pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat ».

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR V avec l'argumentaire suivant :

« Important sauf en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline »

« EPERZAN est une alternative supplémentaire utile n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 2 conformément aux stratégies thérapeutiques recommandées par la HAS. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- albiglutide, le principe actif de cette spécialité, un nouvel analogue du GLP1,
- ses indications en association et en monothérapie dans le diabète de type 2,
- les revendications du laboratoire,
- les comparateurs cliniquement pertinents,
- les sept études de phase III déposées par le laboratoire, leurs méthodologies et les résultats observés,
- la quantité d'effets observée assez faible,
- l'absence de résultats sur la population en *per protocole* alors qu'il s'agit d'études de non-infériorité,
- le fait que la fourchette des taux d'HbA1c à l'inclusion dans les études était large,
- le risque d'induction de tumeurs de la thyroïde identifié chez la souris et mis en exergue par la FDA et les études en cours pour le surveiller,
- le profil de tolérance.

▮ Votes

M. ROSTOKER, M. DUBOC, M. DUFOUR, M. VIENS, M. LORCERIE et Mme TOURNIER ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
M. BIRGE, M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

1/ En monothérapie

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR insuffisant	19
Abstention	0

2/ En bithérapie avec la metformine

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	2
SMR modéré	5
SMR faible	10
Abstentions	2

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	17
Abstention	2

3/ En bithérapie avec un sulfamide

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR insuffisant	19
Abstention	0

4/ En bithérapie avec l'insuline

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR insuffisant	19
Abstention	0

5/ En trithérapie avec la metformine et un sulfamide

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR insuffisant	19
Abstention	0

6/ En trithérapie avec l'insuline

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR insuffisant	19
Abstention	0

Le laboratoire a retiré sa demande.

FEMARA (létrozole)

► Présentation de la demande

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de FEMARA 2,5 mg, comprimé, dans l'extension d'indication :

« Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée ».

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :

« Compte tenu de l'intérêt clinique de FEMARA en termes de réduction tumorale permettant ainsi à des patients de pouvoir bénéficier d'une chirurgie conservatrice et de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM dans le traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée, NOVARTIS sollicite une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique ».

► 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 relative au traitement néoadjuvant dans le cancer du sein RH positif HER-2 négatif, qui fait suite à une procédure d'harmonisation européenne,
- les revendications du laboratoire,
- la niche représentée par cette indication, très restreinte,
- l'étude de phase III versus tamoxifène qui a évalué l'efficacité du traitement en termes de réponse complète ou partielle,
- l'effet modeste observé en termes de réponse clinique,
- les résultats en termes de durée optimale de traitement issue de l'étude de phase IV,
- la transposabilité des résultats observés dans l'étude de phase III du fait des critères d'inclusion (notamment patients inopérables statut HER-2 et éligibilité à la chimiothérapie non discutés),
- le fait que le tamoxifène ait été utilisé comme traitement post-opératoire chez la majorité des patientes,
- l'absence de conséquences des traitements néoadjuvants sur la survie,
- la pertinence de l'examen clinique des seins (et non radiologique), pour justifier la réponse clinique.

▸ Votes

M. DUBOC, M. MERCIER ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. GUILLEVIN, M. THIERRY étaient absents lors de l'examen du dossier.

En raison du nombre de présents M.BONNAIRE et M. LUTON n'ont pas participé aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	14
SMR modéré	7
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	20
ASMR IV	1
Abstention	0

JINARC (tolvaptan)

► Présentation de la demande

Le laboratoire OTSUKA PHARMACEUTICAL France SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de JINARC 15 mg et 30 mg, comprimé, JINARC 15 mg + 45 mg, comprimés, JINARC 30 mg + 60 mg, comprimés et JINARC 30 mg + 90 mg, comprimés dans l'indication :

« Jinarc est indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1 à 3 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie (voir rubrique 5.1) ».

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III avec l'argumentaire suivant :
« JINARC apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients adultes atteints de PKRAD avec des signes d'évolution rapide. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- L'indication dans la polykystose rénale et les revendications du laboratoire,
- le fait qu'il s'agisse du premier traitement physiopathologique dans cette indication,
- le caractère génétique de cette maladie et sa description,
- le fait que cette maladie soit à la fois rénale et hépatique,
- le fait que l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) soit variable en fonction des patients et compte tenu des évolutions de la prise en charge,
- les mécanismes physiopathologiques du développement des kystes,
- les dernières informations sur cette maladie issues de l'étude CRISP,
- l'étude pivot, TEMPO 3-4 réalisée chez 1500 patients qui a évalué l'efficacité du tolvaptan en termes de volume rénal total à 3 ans,
- l'efficacité observée sur les critères secondaires (douleurs rénales, fonction rénale),
- le fait que les patients inclus dans l'étude avaient une fonction rénale sub-normale,
- le fait que cette spécialité semble ralentir la progression mais ne permet pas de la traiter la maladie,
- l'importance des arrêts de traitement observés dans les études de suivi ouvert,
- le signal d'hépto-toxicité,
- le profil de tolérance avec des effets aquarétiques majeurs,
- l'effet clinique modéré observé avec ce traitement,
- le fait que la Commission souhaite qu'une étude post-inscription soit mise en place,
- le choix du critère principal d'évaluation, le volume rénal par rapport au critère dur, la mise en dialyse,
- l'évolution lente des néphropathies associées à cette maladie,
- la durée potentiellement large du traitement eu égard à l'âge de début de la maladie (15 ans) et de l'apparition de l'IRC (65 ans),
- le fait qu'il soit nécessaire de réduire la population cible selon des critères précis génétique et clinique (symptômes, douleurs, eDFG, volume rénal),
- le fait que le traitement doit être utilisé chez des patients avec des fonctions rénales peu altérées,
- le fait que la fonction rénale n'ait été étudiée qu'en tant que critère secondaire,
- les recommandations des sociétés savantes sur la prise en charge de ces patients,
- le fait que la DSS souhaite que cette spécialité soit un médicament d'exception.

▸ Votes

M. BIRGE, M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

En raison du nombre de présents M.VIENS, M. BONNAIRE, M. MERCIER et M. DUBOC n'ont pas participé aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR IV	21
ASMR III	0
Abstention	0

LUCENTIS (ranibizumab)

► Présentation de la demande

La Commission examine les résultats de l'étude post-inscription demandée dans son avis du 22 juin 2011 concernant LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable et LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie du laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS, indiqué dans le :

« Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD). »

► 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 :

- les résultats de l'étude post-inscription réalisée chez les patients avec baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique,
- un rappel des objectifs de cette demande d'étude par la Commission,
- la nécessité d'obtenir des données pour déterminer la place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS par rapport au laser ainsi que les conditions d'utilisation de cette spécialité,
- la méthodologie choisie pour la réalisation de cette étude,
- les données disponibles uniquement sur la première partie de cette étude, correspondant à l'observatoire BOREAL OM-D,
- les résultats qui montrent notamment qu'en pratique le laser est sous-utilisé au profit de LUCENTIS,
- l'importance des données manquantes,
- le fait que chaque œdème maculaire ait sa propre indication et donc sa thérapie adaptée,
- le fait que le laser focal soit le traitement de référence,
- l'importance de l'équilibre pressionnelle dans la prise en charge de cette pathologie.

► Votes

M.DUBOC, M. MERCIER et M. VARIN ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. GUILLEVIN, M.BIRGE et M. LUTON était absent lors de l'examen du dossier.

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

Vote relatif à la modification de l'avis précédent de la Commission

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien conclusion	20
Changement	0
Abstention	0

MENOTROPHINE LG (Gonadotrophine humaine)

► Présentation de la demande

Le laboratoire GENEVRIER demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de MENOTROPHINE LG 75 UI et MENOTROPHINE LG 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable, dans les indications :

« Induction de l'ovulation : induction de l'ovulation dans un contexte d'aménorrhée ou d'anovulation chez les femmes qui n'ont pas répondu au traitement par citrate de clomiphène.

Hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation in vitro (FIV) ».

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :

« L'ASMR revendiquée est de niveau IV par rapport à MENOPUR, le comparateur cliniquement pertinent en raison :

- D'une non infériorité démontrée dans deux études avec supériorité sur le critère principal dans l'une des études
- D'une amélioration du confort des patientes grâce aux doses utilisées moins élevées,

D'une sécurité renforcée grâce à un système breveté de nanofiltration »

► 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 indications de cette gonadotrophine dans l'indication de l'ovulation et l'hyperstimulation ovarienne,
- les deux études de non-infériorité vs MENOPUR, le comparateur pertinent,
- le caractère intermédiaire du critère principal choisi, le nombre d'ovocytes ponctionnés,
- l'absence de corrélation entre le nombre d'ovocytes prélevés (critère principal de jugement) et le nombre de naissances vivantes,
- la non-infériorité démontrée vs MENOPUR,
- la place dans la stratégie thérapeutique de cette spécialité au même niveau que MENOPUR,
- le besoin thérapeutique dans ces pathologies, et la place de MENOTROPHINE LG comme alternative aux thérapeutiques disponibles.

▸ Votes

M. GUILLOT, M. DUFOUR ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. BIRGE, M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

En raison du nombre de présents M.VIENS, M. BONNAIRE n'ont pas participé aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	21
ASMR IV	0
Abstention	0

OTEZLA (aprémilast)

► Présentation de la demande

Le laboratoire CELGENE demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de OTEZLA 10 mg, OTEZLA 20 mg, OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé et OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé, dans les indications :

1/ Dermatologie :

« OTEZLA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie) ».

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :

« *Le service médical rendu d'OTEZLA est important dans l'indication du psoriasis en plaques modéré à sévère.* »

« *Compte tenu :*

- *de l'efficacité montrée sur l'ensemble des domaines à considérer chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (PASI, critères des zones les plus difficiles à traiter et qualité de vie),*
- *du profil de tolérance satisfaisant,*
- *de l'administration par voie orale, sans pré-bilan thérapeutique, ni suivi particulier,*

OTEZLA apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la prise en charge du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie). »

2/ Rhumatologie :

« OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur. »

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR V avec l'argumentaire suivant :

« *OTEZLA apporte une amélioration du service médical rendu de niveau V dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.* »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les deux indications en dermatologie et rhumatologie,
- la nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de phosphodiesterase 4,

Psoriasis en plaque chronique

- les comparateurs disponibles,
- les 2 études de phase III versus placebo qui ont évalué l'efficacité en termes de pourcentage de patients obtenant une réponse PASI,
- la supériorité démontrée versus placebo sur le critère principal,
- le profil des patients inclus,
- l'étude confirmatoire de phase IIIb versus placebo réalisée chez des patients naïfs,
- le profil de tolérance avec notamment des troubles gastro-intestinaux,

- la place de ce traitement en 2^{ème} intention après les traitements conventionnels comme les biothérapies,
- l'efficacité modeste observée du fait du critère principal choisi (PASI 75 seulement) et la durée nécessaire pour obtenir une réponse (16 semaines),
- l'intérêt du maintien de l'efficacité dans le temps,
- les pertes de poids observées sous traitement,
- la méthodologie complexe choisie dans cette étude et le fait qu'une surestimation de l'effet ne puisse être exclue dans la dernière phase randomisée.

Rhumatisme psoriasique

- les 3 études de phase III versus placebo qui ont évalué l'efficacité en termes de pourcentage de patients obtenant une réponse ACR20 modifié,
- la supériorité démontrée par le traitement versus placebo à 16 semaines,
- le maintien de la réponse à S52 et S104,
- l'effet modeste du traitement observé, de l'ordre de 18 % de ces études,
- l'absence de donnée structurale,
- l'absence de donnée disponible versus comparateur actif malgré l'ancienneté de ces spécialités,
- la place très discutable de cette spécialité en monothérapie,

► Votes

M. GUILLEVIN, M. DUBOC, M. MERCIER et Mme TOURNIER ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. BIRGE, M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

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

1/ Dermatologie :

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	16
SMR faible	4
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	20
ASMR IV	0
Abstention	0

2/ Rhumatologie :

2.1/ utilisé en monothérapie

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR insuffisant	20
Abstention	0

2.2/ utilisé en association

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
---------------------	----------------

SMR important	0
SMR modéré	10
SMR faible	10*
Abstention	0

***Dont la voix de M. Ponsonaille. En application III-5 du règlement intérieur de la CT, le président de séance a voix prépondérante en cas de partage égal des voix.**

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	20
Abstention	0

TARGINACT (oxycodone, naloxone)

► Présentation de la demande

Le laboratoire MUNDIPHARMA demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de TARGINACT 5 mg/2,5 mg, TARGINACT 10 mg/5 mg, TARGINACT 20 mg/10 mg, TARGINACT 40 mg/20 mg comprimé à libération prolongée, dans l'extension d'indication :

« Traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique. »

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :

« Important dans le traitement du syndrome des jambes sans repos dans les formes sévères à très sévères et après échec d'un traitement dopaminergique (SJSR) mineure (ASMR de niveau IV), compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique à ce stade de la pathologie, de l'efficacité démontrée sur un critère d'efficacité reconnu, de la pertinence clinique de cette efficacité maintenue à l'issue de la fin en ouvert (12 mois de traitement) et de son profil de tolérance connu. Dans un contexte d'utilisation d'un opioïde fort sur un traitement à moyen terme, TARGINACT, du fait de la présence de la naloxone, permet de limiter le risque d'abus et de détournement d'usage. »

Une audition a eu lieu le 2 mars 2016

05 PHASES CONTRADICTOIRES

05.1 Audition des laboratoires

TARGAXAN et TIXTAR (rifaximine)

Les laboratoires NORGINE PHARMA et ALFA WASSERMANN PHARMA contestent les conclusions de l'avis du 22 juillet 2015 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de TARGAXAN 550 mg, comprimé pelliculé et TIXTAR 550 mg, comprimé pelliculé. En application du règlement intérieur de la Commission (IV-3.1), les laboratoires ont souhaité procéder à une audition commune pour leurs spécialités

Les spécialités concernées sont :

Spécialités	Laboratoires
TARGAXAN	NORGINE PHARMA
TIXTAR	ALFA WASSERMANN PHARMA

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 22 juillet 2015

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :
« TARGAXAN 550 mg, TIXTAR 550 mg apportent une ASMR mineure (de niveau IV) dans la prévention des rechutes d'épisodes d'EHC. »

► 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, la gravité de la maladie, son caractère fluctuant,
- les deux types d'encéphalopathies hépatiques (aiguës et chroniques) et leurs modes de prise en charge,
- le lactulose, sa faible efficacité et ses effets indésirables,
- la question de la durée d'efficacité au-delà de 6 mois,
- le doute sur la possibilité de sélections de germes,
- les données de l'ATU de cohorte,
- la population cible, qui doit être limitée aux encéphalopathies chroniques récidivantes, spontanées, en l'attente d'une transplantation le cas échéant,
- le bénéfice à titre individuel,
- la bonne tolérance,
- la nécessité d'éliminer un facteur déclenchant avant de prescrire ce médicament,
- la question de limiter la prescription aux internistes et aux hépatologues,
- le fait que dans l'étude 90 % des patients ont reçu du lactulose,
- le mésusage possible de ce médicament,
- l'absence de donnée de l'efficacité de ce médicament dans les encéphalopathies minimes,
- la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique et le mode d'action de la rifaximine,
- l'effet de la rifaximine sur le Clostridium,
- la nécessité de suivre l'impact écologique de cet antibiotique sur la sélection de germes résistants qui peuvent être diffusés en raison des diarrhées (cf PGR),
- l'absence de comparaison de ce médicament au lactulose mais la faible efficacité de

- ce dernier,
- la question de l'intérêt de prescrire de ce médicament en association ou pas au lactulose,
- l'absence de la place de ce médicament en cas d'ascite infectée et de traitement par norfloxacine.

► Votes

En raison du nombre de présents M.ROSENHEIM, M. NGUYEN et Mme PERON n'ont pas participé aux votes.

1/ Encéphalopathie chronique, spontanée, récidivante

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	20
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR IV	20
Abstention	0

2/ Dans les autres cas

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR insuffisant	20
Abstention	0

Les avis ont été adoptés en séance.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel du dossier et des conclusions de la Commission,
- l'objectif de l'audition, une ré-estimation de la population cible,
- le fait que les encéphalopathies hépatiques (EH) fassent partie des complications les plus graves de la cirrhose,
- le taux de mortalité observé chez ces patients,
- les récurrences observées chez 45 à 55 % des patients selon l'expert du laboratoire,
- les 3 formes d'EH définies selon la fréquence et les modalités des récurrences,
- l'estimation du nombre de patients hospitalisés issue du PMSI, évalué à environ 14 000, quel que soit la cause et le nombre d'hospitalisation,
- l'enquête prospective ANCH 2012 réalisée dans 32 centres en France,
- les données issues de l'ATU de cohorte dans laquelle 1 577 patients traités par rifaximine ont été inclus en 10 mois,
- le fait qu'il est indispensable d'exclure les autres facteurs de risque avant le traitement,
- la proportion des formes épisodiques,
- le fait que les EH soient majoritairement traitables en supprimant les facteurs déclenchants,
- l'intérêt de la rifaximine par rapport à la néomycine anciennement utilisée,
- la demande de la Commission de mettre en place une étude post-inscription afin de déterminer les caractéristiques des patients traités et de réévaluer à terme la population cible le cas échéant.

► Votes pour TARGAXAN

M. DUBOC, M. MERCIER ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. BIRGE, M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

En raison du nombre de présents M.VIENS et M. BONNAIRE n'ont pas participé aux votes.

Vote relatif à la population cible

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de la population cible	21
Modification	0
Abstention	0

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

► Votes pour TIXTAR

M. DUBOC, M. MERCIER ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. BIERGE, M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

En raison du nombre de présents M.VIENS et M. BONNAIRE n'ont pas participé aux votes.

Vote relatif à la population cible

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de la population cible	21
Modification	0
Abstention	0

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

ZONTIVITY (vorapaxar)

Le laboratoire MSD FRANCE conteste les conclusions de l'avis du 22 juillet 2015 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de sécurité sociale et collectivités de ZONTIVITY 2 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication :

« Zontivity, administré en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) et, si nécessaire, avec du clopidogrel est indiqué dans la réduction des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM). »

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 1^{er} juillet 2015

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III avec l'argumentaire suivant :
« Au regard de la robustesse de l'étude clinique conduite, de la transposabilité des résultats pour les patients français, de la supériorité significative de l'ajout de ZONTIVITY à la bithérapie AAS+clopidogrel par rapport à la bithérapie seule sur la réduction du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire grave (décès cardiovasculaire/ récurrence d'IDM/ AVC), de la persistance de ce bénéfice clinique sur le long terme, et du profil de tolérance attendu, le laboratoire sollicite pour ZONTIVITY une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau III (modérée) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge au long cours des patients en prévention secondaire après un IDM. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription dans la réduction des événements athéro-thrombotiques chez les patients avec antécédents d'IDM,
- les revendications du laboratoire,
- la nouvelle classe thérapeutique de ce principe actif,
- l'étude d'efficacité, phase III, randomisée en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité de vorapaxar en association avec aspirine plus ou moins clopidogrel versus placebo + aspirine ± clopidogrel en termes d'événements athéro-thrombotiques,
- le profil des patients inclus, avec pathologie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, pathologie vasculaire cérébrale, pathologie vasculaire périphérique),
- le fait que la prescription soit recommandée entre 15 jours et 1 an après l'IDM,
- le signal hémorragique apparu au cours de l'étude qui a conduit à amender le protocole et arrêter le traitement chez les patients avec antécédent d'AVC et d'AIT,
- le fait que le nombre de sujets nécessaire n'ait pas été recalculé après l'exclusion des patients avec AVC et AIT,
- le fait que seuls 63% des patients ont finalement été évalués,
- les résultats favorables observés sur la population globale,
- le fait que ces résultats soient dus aux IDM ou les revascularisations,
- le fait que les patients avec IDM sont revascularisés, ce qui implique que ces événements soit comptés 2 fois,
- le profil de tolérance observé dans l'étude avec notamment des hémorragies majeures,
- la pertinence clinique des résultats observés au regard des effets indésirables pour les hémorragies),
- la question posée par le bénéfice clinique net de cette spécialité compte tenu de ces résultats,
- le risque d'effets indésirables hémorragiques observé chez les patients avec FDR, augmenté,
- le statut de cette spécialité en Europe (en cours d'évaluation),
- le fait que l'indication soit différente aux Etats Unis,
- l'absence de démonstration d'efficacité en termes de mortalité,
- la population cible de cette spécialité, difficile à identifier,
- les objections majeures formulées par l'ANSM, notamment sur l'association et le fait que l'indication retenue ne correspond pas à une situation clinique en pratique,
- le risque de mésusage identifié compte tenu de l'indication retenue dans l'AMM,
- les 2 scientific advisory group qui ont dû être mis en place dans le cadre de la

procédure EMA, afin que celle-ci aboutisse.

► Votes

M. DUFOUR 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	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	19
Abstention	0

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le fait que vorapaxar soit le 1^{er} représentant de sa classe thérapeutique (antagonistes négatifs du récepteur PAR-1),
- l'étude pivot en double-aveugle réalisé chez 26 000 patients (TRA2P-TIMI 50) et ses résultats sur le critère combiné (décès cardiovasculaires, IDM, AVC, RCU),
- l'hétérogénéité des événements inclus dans ce critère combiné,
- l'analyse séquentielle hiérarchique et la justification de celle-ci par le laboratoire,
- le fait que les décès cardiovasculaires n'aient été considérés qu'en 8^{ème} place des critères secondaires,
- le problème posé par la réduction de la population en cours d'étude suite à des effets indésirables observés et l'absence de plan d'analyse redéfini dans ce contexte,
- le fait que le protocole n'ait pas été initialement défini comme adaptatif,
- les justifications du laboratoire sur ce point avec notamment le fait que les résultats étaient déjà significatifs, le recrutement terminé ; ainsi, l'amendement ne pouvait que réduire l'effet traitement,
- l'intérêt de la poursuite des AAP au-delà d'1 an après SCA selon l'expert du laboratoire,
- le risque résiduel des événements cardiovasculaires à distance du SCA,
- le fait que les hémorragies menaçant le pronostic vital sont rares selon l'expert du laboratoire,
- le bénéfice constant quel que soit le moment d'initiation selon l'expert du laboratoire,
- la place dans la stratégie thérapeutique de cette molécule dans les recommandations en vigueur,
- le fait que le critère principal soit porté par les IDM et que la quantité d'effet absolue observée sur ce critère soit de 0,9%,
- la non significativité observée en termes de bénéfice et en termes de mortalité totale,
- le fait que les patients artéritiques ont été exclus de l'AMM.

► Votes

M. DUFOUR, M. VIENS, M. LORCERIE, M. DUBOC et Mme TOURNIER ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. BIRGE, M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR insuffisant	19
Modification du SMR	0
Abstention	1

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

06 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

06.1 Examens de la réunion du 4 novembre 2015

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 4 novembre 2015 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la CT.

Spécialités concernées :

- CIMZIA
- ISENTRESS
- KEYTRUDA
- OPDIVO
- ORBACTIV
- REPATHA

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	21
Contre	0
Abstention	0

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

Spécialité	Membres
CIMZIA	M GUILLEVIN, M. TOURNIER, M. DUBOC
KEYTRUDA et OPDIVO	M. ROSTOKER, M. DUBOC, M. MERCIER M. DUFOUR, M. LORCERIE, M. ADAM, M. GUILLEVIN et M. GUILLOT
ORBACTIV	M. ROSTOKER, M. DUBOC, M. TOURNIER, M. DUFOUR, M. LORCERIE et M. GUILLEVIN
REPATHA	M. ROSTOKER, M. DUBOC M. DUFOUR et M. LORCERIE

Par ailleurs, M. ADAM, M. VARIN, M. BIRGE, M. LUTON étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

En raison du nombre de présents M.BONNAIRE, M. VIENS n'ont pas participé aux votes.

06.2 Compte-rendu de la réunion du 4 novembre 2015

Le compte-rendu de la réunion du 4 novembre 2015 a été adopté en séance.

07 AUTRES POINTS

07.1 Observations sur les projets d'avis du Collège sur les comparateurs d'un médicament post-ATU, pré-inscription

Dans le cadre de la mise en œuvre de l'article 48 de la LFSS 2014 (article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale), la CT fait ses observations sur les propositions d'avis qui seront proposés au Collège de la HAS.

Il s'agit d'identifier les alternatives des médicaments dans l'indication de l'AMM qui n'a pas fait pas l'objet d'une ATU.

Les médicaments concernés sont :

BLINCYTO (bilnatumomab)

COTELLIC (cobimetinib)

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>