

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Compte rendu de la réunion du 20 juillet 2016

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

<b>01</b>	LISTE DES PRESENTS.....	2
<b>02</b>	REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE .....	3
<b>03</b>	EXAMEN DES DEMANDES.....	4
	CIMZIA (certolizumab pégol)	4
	LIPIODOL ULTRA FLUIDE (iode sous forme d'esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile d'œillette)	5
	NEOFORDEX (dexaméthasone)	7
	OCTAPLASLG (plasma inactivé)	8
	QUTENZA (capsaïcine)	10
	REVOLADE (eltrombopag)	11
	SANDOSTATINE (octréotide)	13
	TYGACIL (tigécycline)	15
<b>04</b>	REEVALUATION DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	16
<b>05</b>	REEVALUATION DE L'ENSEMBLE DES SPECIALITES A BASE DE THIOCOLCHICOSIDE .....	18
<b>06</b>	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	19
<b>06.1</b>	EXAMENS DE LA REUNION DU 29 JUIIN 2016	19
<b>06.2</b>	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 29 JUIIN 2016	19
<b>06.3</b>	EXAMENS DE LA REUNION DU 6 JUILLET 2016	19
<b>06.4</b>	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 6 JUILLET 2016	20
<b>06.5</b>	PROCEDURES SIMPLIFIEES	20
	TUSSIPAX	20
	PADERYL	20
	APURONE (fluméquine)	22
	LAROXYL (amitriptyline)	23

# 01 LISTE DES PRESENTS

<u>Membres titulaires et suppléants</u>	<u>Membres ayant une voix consultative présents</u>
<b>Présents</b> M. Loïc GUILLEVIN, Président M. Jean PONSONNAILLE, Vice-président  M. Claude ADAM M. Nicolas ALBIN M. Aymeric BINARD M. Jacques BIRGE M. Yossi BONNAIRE Mme Marie DAUBECH-TOURNIER Mme Valérie GARNIER M. Bernard GUILLOT 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. Olivier SAINT JEAN M. Rémi VARIN	DSS : Mme Sophie KELLEY DGS : M. Olivier BALLU
<b>Excusés</b> Mme Françoise DEGOS, Vice-présidente M. Driss BERDAI Mme Diane BRAGUER M. Denis DUBOC M. Patrick DUFOUR M. Philippe HENRY M. Jean-Pierre THIERRY M. Gérard VIENS	
<b>Haute Autorité de Santé</b> Mme Chantal BELORGEY Mme Anne d'ANDON Mme Emmanuelle COHN-ZANCHETTA Mme Caroline TRANCHE Mme Claire BROTONS Mme Carine BUSIN Mme Capucine CAHUZAC Mme Delphine CHAVADE Mme Virginie CREPEL Mme Anne-Fleur DUMET M. Thierno DIATTA Mme Judith FERNANDEZ Mme Sarah KONE Mme Hélène LEBRET Mme Jade PUTZOLU M. Patrick SEMENZATO	Mme Elisabeth GATTULLI  Mme Laura ZANETTI M. Alexandre DREZET

## 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 experts externes 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 Commission (point IV.3.1 du règlement intérieur de la Commission).

**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>**

## 03 EXAMEN DES DEMANDES

### CIMZIA (certolizumab pégol)

#### ► Présentation de la demande

Le laboratoire UCB demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée, dans l'extension d'indication :

« CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs) ».

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR V:

« CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF $\alpha$  (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par méthotrexate (MTX) ou un autre traitement de fond (DMARDs). »

#### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription dans une nouvelle indication, à savoir des patients naïfs de méthotrexate ou autre traitement de fond synthétique,
- les revendications du laboratoire,
- les comparateurs cliniquement pertinents,
- les résultats de l'étude de phase III randomisée en double aveugle méthotrexate plus CIMZIA versus méthotrexate seul,
- la supériorité démontrée avec l'association à la semaine 52, mais non significative à 104 semaines,
- la méta-analyse en réseau fournie,
- le profil de tolérance de CIMZIA dans cette indication,
- l'absence d'intérêt clinique de proposer d'emblée les médicaments biologiques chez les patients naïfs de méthotrexate ou autre traitement de fond synthétique.

#### ► Votes

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

M. VARIN était absent 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	16
Abstention	0

**L'avis a été adopté en séance.**

## **LIPIODOL ULTRA FLUIDE (iode sous forme d'esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile d'œillette)**

### **► Présentation de la demande**

Le laboratoire GUERBET demande l'inscription aux collectivités de LIPIODOL ULTRA-FLUIDE (480 mg d'iode/mL), solution injectable, dans l'extension d'indication :

« Visualisation, localisation et vectorisation au cours de la chimio-embolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire, chez l'adulte »

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

« ASMR II (important) est revendiqué pour Lipiodol Ultra-Fluide dans la visualisation, localisation, vectorisation au cours de la chimio-embolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire, chez l'adulte, en tant que traitement de première ligne conformément aux recommandations de pratique médicale européenne (EASL/EORTC), par rapport aux autres traitements palliatifs disponibles et par rapport aux traitements symptomatiques et autres soins de support. »

### **► Expertise externe**

Dans le cadre de l'examen de cette extension d'indication, à titre exceptionnel compte tenu de la rareté de la pathologie concernée et de la spécificité de la technique associée à l'utilisation de LIPIODOL ULTRA-FLUIDE pour laquelle il existe peu d'experts qualifiés, la Commission a souhaité auditionner un expert malgré des liens identifiés. Mme Valérie VILGRAIN a été sollicitée pour expertiser ce dossier.

### **► Débats**

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'extension d'indication dans la chimio-embolisation,
- un rappel des SMR et ASMR attribués dans les autres indications de cette spécialité,
- la maladie ciblée, le carcinome hépatocellulaire, sa fréquence et sa gravité,
- les modalités de dépistage,
- le principe de la chimio-embolisation lipiodolée,
- les recommandations de l'EASL 2012,
- la place de la chimio-embolisation dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire en fonction du stade de la maladie,
- les pronostics associés,
- les résultats discordants observés au fil des études,
- la nécessité de sélectionner les patients pour améliorer l'efficacité de cette technique,
- les données cliniques récentes et les dernières méta-analyses publiées,
- les alternatives disponibles (la chimio-embolisation à particules chargées, l'embolisation seule, la radio-embolisation),
- leurs avantages et leurs inconvénients,
- les essais en cours avec ces différentes techniques,
- l'absence d'intérêt du LIPIODOL pour le diagnostic par rapport à l'IRM et le scanner,
- l'intérêt d'un diagnostic précoce des hépato-carcinomes et d'un suivi très régulier des patients.

### ▸ Votes

M. BINARD, M. BONNAIRE, M. GUILLEVIN, M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

#### **Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)**

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
SMR important	16
Abstention	0

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

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
ASMR IV	15
ASMR III	0
ASMR II	0
Abstention	1

**L'avis a été adopté en séance.**

**Des observations écrites ont été examinées à la séance du 7 septembre 2016.**

## NEOFORDEX (dexaméthasone)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire CTRS demande l'inscription aux collectivités de NEOFORDEX 40 mg comprimé, dans l'indication :

« Neofordex est indiqué chez l'adulte, en association, dans le traitement du myélome multiple symptomatique. »

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

*« L'ensemble des médicaments constituant les protocoles de traitement du myélome multiple symptomatique, affection rare mais gravissime, a été récemment évalué. Tous se sont vus reconnaître une ASMR III.*

*NEOFORDEX est le composant indispensable et le plus ubiquitaire de ces protocoles. Il est donc logique que lui soit reconnu le même niveau d'ASMR que les autres produits constituant ces standards de traitements. »*

**Une audition a eu lieu à la séance du 5 octobre 2016.**

**L'avis a été revu et adopté à la séance du 19 octobre 2016.**

## OCTAPLASLG (plasma inactivé)

### ► Présentation de la demande

Prenant en considération la nature des liens de l'expert externe sollicité lors de l'examen du 8 juin 2016, la Commission examine à nouveau la demande d'inscription aux collectivités de OCTAPLASLG, solution pour perfusion, du laboratoire OCTAPHARMA, sans expert externe, dans les indications :

- « - Déficits complexes en facteurs de coagulation, tels que les coagulopathies due à une insuffisance hépatique sévère ou à une transfusion massive.
- Thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de coagulation, lorsqu'un concentré de facteur de coagulation spécifique (cf. facteurs V ou XI) n'est pas disponible, ou dans les situations d'urgence lorsqu'un diagnostic de laboratoire précis n'est pas possible.
  - Antagonisation rapide des effets des anticoagulants oraux (coumarine ou indanedione) lorsqu'un concentré de complexe prothrombinique n'est pas disponible ou lorsque l'administration de vitamine K est insuffisante en raison d'une altération de la fonction hépatique ou lors de situations d'urgence.
  - Hémorragies potentiellement dangereuses pendant un traitement fibrinolytique utilisant par ex. des activateurs tissulaires du plasminogène chez des patients qui ne répondent pas aux mesures conventionnelles.
  - Procédures d'échange plasmatique thérapeutique, incluant celles pour purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT).»

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

*« Dans les indications 1, 2 (en l'absence de fraction purifiée) et 5 (échange plasmatique relevant d'une indication du plasma comme substitut), OCTAPLASLG, plasma thérapeutique poolé, inactivé S/D, acellulaire et filtré stérilement, apporte une ASMR III (modérée) en termes de plus grande sécurité vis-à-vis du risque allergique (avec ses formes potentiellement graves), immunologique et infectieux (arbovirus tel que ZIKA) dans la prise en charge transfusionnelle.*

*Il n'est pas sollicité d'ASMR dans les indications 3 et 4, du fait d'une utilisation exceptionnelle du plasma dans ces indications. »*

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les modalités de production industrielle de ce plasma frais congelé, issus d'un mélange de dons,
- la qualité pharmaceutique liée à ce mode de production,
- la composition de ce plasma frais congelé,
- les étapes industrielles de purification,
- la stabilité de ce plasma,
- l'ASMR revendiquée compte tenu de la réduction du risque allergique et infectieux selon le laboratoire,
- l'absence de donnée clinique pertinente permettant de le démontrer,
- les ATU nominatives et autorisations d'importation obtenues pour cette spécialité,
- les alternatives, comprenant uniquement des produits sanguins labiles, et leurs modalités d'inactivation,
- la composition maîtrisée en facteurs de coagulation selon le laboratoire,
- les neuf études cliniques ou de cohorte observationnelles fournies par le laboratoire qui ont étudiées OCTAPLAS,
- l'absence de donnée spécifique avec OCTAPLASLG,
- la bioéquivalence démontrée OCTAPLASLG versus OCTAPLAS,



- l'absence de différence observée sur des paramètres biologiques par rapport aux autres plasmas disponibles,
- le cumul d'expérience européenne d'hémovigilance qui ne met pas en évidence de nouveau signal,
- les données sur les risques allergiques comparées en fonction des modes de production,
- le problème posé par l'absence de données d'efficacité sur un critère clinique pertinent,
- 
- la question du procédé de fabrication fondé sur les mélanges de dons et le fait que la qualité repose sur le système de filtration,
- le caractère probablement plus homogène de ce type de production,
- le risque infectieux lié à ce mélange de nombreux dons (1500).

#### ► Votes

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

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

#### **Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)**

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	16
ASMR IV	1
ASMR III	0
Abstention	0

**L'avis a été adopté en séance.**

## QUTENZA (capsaïcine)

### ► Présentation de la demande

La Commission procède à la réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la place dans la stratégie thérapeutique de QUTENZA 179 mg, patch cutané, suite à la demande du laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS, dans l'indication :

« Traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur »

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

« *Important* »

« *La spécialité QUTENZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en terme d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques chez les patients non diabétiques.* »

**Une audition a eu lieu à la séance du 21 septembre 2016.**

**L'avis a été adopté à la séance du 5 octobre 2016.**

## REVOLADE (eltrombopag)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de REVOLADE 25 mg et 50 mg, comprimé pelliculé dans l'extension d'indication :

« Revolade est indiqué chez les patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère (AMS) qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1 du RCP). »

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

« *Revolade apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans le cadre de la prise en charge des patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.* »

### ► Expertise externe

M. Jacques-Olivier BAY 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 Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport.

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription dans l'aplasie médullaire acquise sévère,
- les posologies recommandées en fonction de la réponse des patients,
- un rappel des précédentes indications,
- l'étude de phase II non comparative disponible,
- le profil des patients inclus,
- la seconde étude de phase II non comparative en cours, qui a inclus des adultes et des enfants et étudie une posologie plus élevée avec des résultats prévus à plus long terme,
- la maladie, l'aplasie médullaire acquise, auto-immune, rare,
- les règles de traitement bien codifiées dans cette maladie en première ligne,
- la stratégie thérapeutique de prise en charge de ces patients
- les difficultés de prise en charge des patients en récurrence ou réfractaires et la place des soins de support,
- l'évaluation de l'efficacité de la spécialité qui repose principalement sur des données hématologiques,
- les taux de réponses et le recours aux transfusions observés,
- l'absence de donnée de qualité de vie,
- les alternatives disponibles chez les patients en rechute ou réfractaires, hors AMM,
- la difficulté de réaliser une étude de phase III comparative compte tenu du faible nombre de patient concerné,
- le peu de donnée de suivi,
- le profil et tolérance et en particulier les données sur les évolutions clonales observées,
- les risques d'utilisation hors AMM du fait du caractère très limité de l'indication validée,
- le développement en cours en première ligne en association au traitement standard,
- l'impact potentiel sur l'organisation des soins de cette spécialité
- la population cible restreinte,

- la nécessité de mettre en place un registre pour collecter des données supplémentaires et manquantes.

#### ▸ Votes

M. MERCIER 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
SMR important	17
Abstention	1

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR IV	16
Abstention	2

**L'avis a été adopté en séance.**

**Des observations écrites ont été examinées à la séance du 7 septembre 2016.**

## SANDOSTATINE (octréotide)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de SANDOSTATINE LP 10 mg, 20 mg et 30 mg, poudre et solvant en seringue préremplie pour suspension injectable (IM) à libération prolongée, dans l'extension d'indication :

« Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus. »

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

« *Compte tenu du profil d'efficacité démontré dans le cadre de l'étude PROMID sur la survie sans progression, chez des patients progressifs à court terme (5,9 mois dans le groupe placebo) chez lesquels une approche 'wait and see' serait peu pertinente, Sandostatine LP® représente une alternative thérapeutique supplémentaire intéressante pour le traitement des TNE avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.*

*Par conséquent, Novartis Pharma sollicite une ASMR IV dans cette indication »*

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription dans les tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin,
- l'étude comparative versus placebo réalisée chez 85 patients,
- les caractéristiques des patients inclus avec majoritairement des patients avec index Ki67 bas (inférieur à 2%),
- les résultats sur le critère principal de jugement, le temps jusqu'à progression tumorale ou décès lié à la tumeur et la différence observée en faveur de la sandostatine,
- l'absence de différence observée en termes de survie globale ou de qualité de vie,
- un rappel des conclusions rendues pour la SOMATULINE LP 120 mg,
- les différences entre les 2 études réalisées avec la SANDOSTATINE et avec la SOMATULINE,
- le Ki67 moyen plus faible chez les patients de l'étude menée avec la SANDOSTATINE que chez les patients de l'étude menée avec la SOMATULINE,
- l'absence d'évaluation de la progression dans l'étude réalisée avec la SANDOSTATINE,
- la population cible correspondant aux patients avec Ki67 inférieur à 10% et avec des formes non progressives,
- la nécessité d'homogénéiser les deux avis,
- l'absence de données évaluant les formes LP 10 et 20 mg.

## ▮ Votes

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

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

### 1) Tumeurs non progressives avec Ki67 inférieur à 10% (dosage 30 mg)

#### Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	17
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	17
ASMR IV	0
Abstention	0

### 2) Tumeurs progressives (dosage 30 mg)

#### Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	17
Abstention	0

### 3) Dosage 10 et 20 mg – eu égard à l'absence de données

#### Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	17
Abstention	0

**L'avis a été adopté en séance.**

**Des observations écrites ont été examinées à la séance du 7 septembre 2016.**

## TYGACIL (tigécycline)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire PFIZER demande l'inscription aux collectivités de TYGACIL 50 mg, poudre pour solution pour perfusion, dans l'extension d'indication :

« TYGACIL est indiqué chez l'adulte **et l'enfant âgé de 8 ans et plus** dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :

- infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.4 du RCP)
- infections intra-abdominales compliquées (IIAC).

TYGACIL ne doit être utilisé qu'en l'absence d'antibiothérapie alternative appropriée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP) ».

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR V.

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'extension pédiatrique,
- la restriction d'indication en l'absence d'alternative appropriée, en dernier recours,
- l'extrapolation des données d'efficacité et de tolérance à partir des données chez l'adulte,
- l'absence de données spécifiques chez l'enfant,
- l'action de ce médicament sur certaines souches résistantes à d'autres antibiotiques,
- le risque de surmortalité observé qui conduit à limiter son utilisation à des formes résistantes ou pour épargner les carbapénèmes,
- l'AMM obtenue sur la base d'études de pharmacocinétique ayant permis de déterminer les schémas posologiques,
- le profil de tolérance, non différent de celui observé chez l'adulte à l'exception des atteintes gastro-intestinales,
- les risques importants identifiés dans le PGR avec notamment les thrombocytopenies, l'hépatotoxicité et les pancréatites.

### ► Votes

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

#### **Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)**

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	18
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	18
Abstention	0

**L'avis a été adopté en séance.**

## 04 REEVALUATION DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

A sa demande, la Commission procède à la réévaluation du service médical rendu des médicaments biologiques indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Spécialités concernées :

Spécialités (DCI)	Laboratoires
ENBREL (Etanercept)	PFIZER
REMICADE (Infliximab)	MSD
HUMIRA (Adalimumab)	ABBVIE

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de la réévaluation de ces spécialités chez les patients naïfs de méthotrexate,
- les statuts de ces médicaments,
- le fait que les conclusions seront appliquées à leurs biosimilaires,
- Pour HUMIRA :
  - les résultats à 10 ans du suivi en ouvert déposé,
  - le profil des patients inclus,
  - le fait que cette étude ait déjà été mentionnée dans l'avis de renouvellement d'inscription du 16 mars 2016,
- Pour ENBREL :
  - les deux études (ERA et COMET) randomisées comparatives en double aveugle fournies,
  - le référencement de l'étude COMET dans l'avis du 2 octobre 2013,
- Pour REMICADE, les quatre références fournies :
  - une méta-analyse qui confirme que l'association au méthotrexate est supérieure au méthotrexate seul.
  - une étude BEST comparant quatre stratégies thérapeutiques,
  - les résultats à 5 ans de l'étude NEO-RACo,
  - une étude de phase IV qui n'a pas montré de différence entre l'association méthotrexate + corticoïdes et l'association méthotrexate + REMICADE,
- les objectifs thérapeutiques de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde,
- les recommandations de prise en charge de la SFR 2014 et de l'ACR 2015,
- l'absence de place des biologiques en première ligne,
- un rappel des résultats de l'étude COMET et leur pertinence clinique,
- l'absence de facteur prédictif de réponse aux biothérapies,
- le fait que l'optimisation du traitement au méthotrexate, les contrôles réguliers et l'augmentation plus rapide des doses, rend l'utilisation des biologiques en première ligne discutable,
- les résultats de l'étude BEST,
- l'absence de différence observée entre méthotrexate et méthotrexate + adalimumab,
- l'absence de préjudice sur le plan radiologique,
- la place pour l'utilisation précoce (à 6 mois) des biologiques,
- l'absence d'intérêt clinique de traiter d'emblée les patients avec un biologique.



#### ► Votes ENBREL

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

M. VARIN était absent 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	16
Abstention	0

**L'avis a été adopté en séance**

#### ► Votes REMICADE

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

M. VARIN était absent 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	16
Abstention	0

**L'avis a été adopté en séance**

#### ► Votes HUMIRA

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

M. VARIN était absent 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	16
Abstention	0

**L'avis a été adopté en séance**

## 05 REEVALUATION DE L'ENSEMBLE DES SPECIALITES A BASE DE THIOCOLCHICOSIDE

---

Suite à une saisine de la DGS, conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Commission procède à la réévaluation du service médical rendu de l'ensemble des spécialités à base de thiocolchicoside (COLTRAMYL et ses génériques).

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la saisine de la DGS faisant suite à la restriction par l'EMA des conditions d'utilisation de ces médicaments compte tenu du risque d'anaploïdie observé,
- l'étude versus placebo disponible et ses résultats en termes de soulagement de la douleur (critère secondaire de jugement) déposée lors du premier examen,
- l'absence de nouvelle donnée clinique pertinente,
- le profil de tolérance avec notamment la génotoxicité,
- les données de prescriptions,
- le fait que cette molécule soit essentiellement prescrite par les généralistes.

### ► Votes

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

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

#### **Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)**

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
Maintien du SMR faible	0
SMR insuffisant	18
Abstention	0

**L'avis a été adopté en séance.**

## 06 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

### 06.1 Examens de la réunion du 29 juin 2016

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 29 juin 2016 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Spécialités concernées :

- GALAFOLD
- HOLOCLAR
- METYRAPONE HRA PHARMA
- MYDRANE

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	17
Contre	0
Abstention	0

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

Spécialité	Membres
GALAFOLD	M. LORCERIE, M. ROSTOKER
METYRAPONE HRA PHARMA	M. MERCIER, M. ROSTOKER

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

### 06.2 Compte-rendu de la réunion du 29 juin 2016

Le compte-rendu de la réunion du 29 juin 2016 a été adopté en séance.

### 06.3 Examens de la réunion du 6 juillet 2016

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 6 juillet 2016 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Spécialités concernées :

- BARACLUDE
- BRIVIACT
- DESCOVY
- ESMYA
- EYLEA
- IASOGLIO
- NUMETAH
- TEGELINE

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	18
Contre	0
Abstention	1

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

Spécialité	Membres
BRIVIACT, DESCOVY,	M. GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. ROSTOKER, Mme TOURNIER
NUMETAH	M. GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. ROSTOKER
ESMYA	M. VARIN
TEGELINE	M. GUILLEVIN, M. VARIN
EYLEA	M. MERCIER, M. VARIN, M. ROSTOKER

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

## 06.4 Compte-rendu de la réunion du 6 juillet 2016

Le compte-rendu de la réunion du 6 juillet 2016 a été adopté en séance.

## 06.5 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	17
Contre	0
Abstention	0

### TUSSIPAX

#### Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR modéré	10
Changement : SMR faible	7
Abstention	0

### PADERYL

#### Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR modéré	10
Changement : SMR faible	7
Abstention	0

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

Spécialité	Membres
SURMONTIL, DIAMOX, RENVELA, RIFINAH, DOMPERIDONE ZENTIVA, DOGMATIL	M. ROSTOKER
ASPIRINE PROTECT, NERISALIC	M. VARIN
SANDOSTATINE et SANDOSTATINE LP	M. MERCIER, M. ROSTOKER
CHLORURE DE POTASSIUM 0,3% et CHLORURE DE SODIUM 0,9% KABI	M. ROSTOKER
HALDOL	Mme TOURNIER
DAIVONEX	M. GUILLOT

Par ailleurs, M. BINARD, M. GUILLEVIN, M. LUTON étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

## APURONE (fluméquine)

### ► Présentation de la demande

A sa demande, la Commission procède à la réévaluation du service Médical Rendu de APURONE 400 mg, comprimé, dans les indications :

« APURONE comprimé est indiqué dans le traitement des infections suivantes. Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la fluméquine avant d'initier le traitement.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Chez l'adulte :

- Cystites aiguës simples non compliquées,
- Cystites récidivantes. »

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la réévaluation des indications cystites compte tenu des conclusions pour PIPRAM FORT,
- l'absence de nouvelle donnée d'efficacité fournie par le laboratoire,
- l'absence de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu du risque de résistances croisées et de l'augmentation des résistances à E. Coli.

### ► Votes

M. GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. VARIN 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
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	15
Abstention	1

## LAROXYL (amitriptyline)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire TEOFARMA SRL demande le renouvellement d'inscription de LAROXYL 25 mg, 50 mg, comprimé pelliculé, LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable et LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable, dans les indications :

LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé et LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable :

- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.
- Enurésie nocturne de l'enfant dans le cas où toute pathologie organique a été exclue. »

LAROXYL 50 mg, comprimé pelliculé et LAROXYL 50 mg/2 ml, solution injectable :

- « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)
- Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte »

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les données issues de la revue Cochrane,
- la toxicité des antidépresseurs et l'absence de place dans l'énurésie de l'enfant dans ce contexte,
- la place dans la stratégie thérapeutique dans les épisodes dépressifs majeurs et les douleurs neuropathiques, inchangée,
- le profil de tolérance, avec l'ajout des risques de fractures osseuses après 50 ans.

### ► Votes

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

- **Episodes dépressifs majeurs**

#### **Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)**

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	19
Abstention	0

- **Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.**

#### **Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)**

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	19
Abstention	0

- **Enurésie nocturne de l'enfant**

#### **Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)**

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

**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>**