

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 25 juillet 2018

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

01	LISTE DES PRESENTS.....	3
02	REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE	4
03	EXAMEN DES DEMANDES.....	5
	FASENRA (benralizumab)	5
	FIRAZYR (icatibant)	7
	GENVOYA (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide)	8
	JULUCA (dolutégravir/rilpivirine)	10
	OROBUPRE (buprénorphine)	12
	RAPIBLOC (landiolol)	14
	RUCONEST (conestat alpha)	15
	STRIBILD (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et fumarate de ténofovir disoproxil)	16
04	PRODUITS DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIUM : REEVALUATION ET EXTENSIONS D'INDICATION	17
	DOTAREM	20
	GADOVIST	20
	MULTIHANCE	21
	PROHANCE	21
	GADOVIST (extension d'indication pédiatrique)	21
	MULTIHANCE (extension d'indication pédiatrique)	21
05	PHASES CONTRADICTOIRES	22
05.1	AUDITION DES LABORATOIRES	22
	PROLIA (denosumab)	22
05.2	RECOURS - CODE DE LA SECURITE SOCIALE ART. R163-13	25
	PRADAXA (dabigatran etexilate)	25
06	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	26
06.1	EXAMENS DE LA REUNION DU 11 JUILLET 2018	26
06.2	AVIS POST-AUDITION	26
	OPTIKINZY (norgestimate/éthinyloestradiol)	26
06.3	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 11 JUILLET 2018	27
06.4	PROCEDURES SIMPLIFIEES	27

07	AUTRES POINTS	27
07.1	FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE	27
	HUMIRA et biosimilaires : AMGEVITA et IMRALDI (adalimumab)	27
07.2	INTERET DE LA RECHERCHE POUR LA SANTE PUBLIQUE - ETUDE INTREALL	27

01 LISTE DES PRESENTS

<u>Membres titulaires et suppléants</u>	<u>Membres ayant une voix consultative présents</u>
Présents M. Christian THUILLEZ, Président M. Jean PONSONNAILLE, Vice-président M. Driss BERDAI M. Aymeric BINARD Mme Diane BRAGUER Mme Marie DAUBECH-TOURNIER Mme Valérie GARNIER M. Michel GERSON 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. Claude SICHEL M. Olivier SAINT JEAN M. Gérard VIENS Excusés Mme Françoise DEGOS, Vice-présidente M. Jacques BIRGE M. Yossi BONNAIRE M. Patrick DUFOUR M. Pascal GUERET M. Jean-Pierre THIERRY	ANSM : Mme Sophie CHOULIKA DGS : Mme Isabelle DELOFFRE
Haute Autorité de Santé Mme Chantal BELORGEY Mme Anne d'ANDON Mme Caroline TRANCHE Mme Mathilde GRANDE Mme Déborah BACQUET Mme Thérèse BARJON Mme Célestine BOIDIN M. Aurélien BUONVINO Mme Carine BUSIN Mme Corentine CAULIEZ Mme Delphine CHAVADE M. Thierno DIATTA Mme Judith FERNANDEZ Mme Valérie IZARD Mme Evelyne JOUBERT Mme Sarah KONE Mme Hanane LAOUAR M. Henri MARFIN M. Bertrand MUSSETTA Mme Marion PINET Mme Jade PUTZOLU Mme Chloé REBSTOCK M. Patrick SEMENZATO Mme Julie TARANSAUD Mme Camille THOMASSIN	Mme Sylvie DUTHU

02 REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE

Les délibérations ne sont valables que si au moins treize membres ayant voix délibérative sont présents (article R.163-16 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 ;
- qu'ils n'assistent ni aux délibérations ni aux votes de la Commission (cf. règlement intérieur de la Commission).

Depuis novembre 2016, la HAS offre la possibilité aux associations de patients et d'usagers de contribuer aux évaluations des médicaments mentionnés au chapitre 03 de ce compte rendu. Pour obtenir ces contributions, la HAS publie la liste des dossiers de demande d'évaluation en procédure complète sur son site internet. En vertu du droit au secret commercial, le déposant peut refuser que soient publiées les informations relatives à sa demande. Dans ce cas, le recueil des contributions des patients ou des usagers est empêché.

Les associations ayant transmis une contribution sont citées au chapitre 03, pour chaque médicament concerné.

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

FASENRA (benralizumab)

► Présentation de la demande

Le laboratoire ASTRAZENECA demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de FASENRA 30 mg solution injectable, indiqué dans :

« FASENRA est indiqué chez l'adulte dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β agonistes de longue durée d'action »

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

« SMR important en traitement additionnel dans l'asthme sévère non contrôlé à éosinophiles chez les adultes ayant un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{l}$ dans les douze derniers mois et :

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur de longue durée d'action (LABA) (Stade 4/5 du GINA),
- ou un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois. »

« Considérant :

- le rôle démontré des éosinophiles dans l'inflammation des voies aériennes chez les patients asthmatiques ;
- un mécanisme d'action unique du benralizumab, seul anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-5R α et induisant une déplétion rapide, directe et quasi-complète des éosinophiles ;
- la démonstration de l'efficacité du benralizumab Q8W dans deux études versus placebo (SIROCCO et CALIMA : analyse groupée des deux études) avec :
 - o une réduction significative des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère non contrôlé par un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à doses élevée en association à des corticoïdes oraux et ayant des éosinophiles plasmatiques $\geq 300/\mu\text{l}$ ($p < 0,001$ pour l'analyse) ;
 - o une amélioration cliniquement pertinente du VEMS pré-bronchodilatateur de 149 ml ($p < 0,001$) ; une amélioration significative du score du contrôle de l'asthme (ACQ-6) de -0,29 ($p < 0,001$) ;
 - o une diminution des exacerbations menant à une hospitalisation ou une consultation aux urgences de 38% ($p = 0,020$) ;
- les résultats sur l'épargne cortisonique de l'étude ZONDA (benralizumab Q8W versus placebo) qui montrent :
 - o une diminution significative à 28 semaines par rapport au début de l'étude de la consommation des corticoïdes oraux avec maintien du contrôle de l'asthme ($p < 0,001$) ;
 - o le sevrage complet des CSO chez 52,4% des patients bénéficiant d'une dose quotidienne de CSO $\leq 12,5$ mg en fin de période d'optimisation ($p = 0,002$) ;
 - o une réduction significative du taux annuel d'exacerbations de 70% ($p < 0,001$) ;
 - o une amélioration significative et cliniquement pertinente du score du contrôle de l'asthme (ACQ-6) de -0,55 ($p = 0,001$)
- un profil de tolérance favorable du benralizumab sans différence notable avec celui du placebo ;
- les résultats de la comparaison indirecte entre benralizumab et mepolizumab en faveur d'une efficacité comparable (le développement clinique de FASENRA ayant été concomitant avec ses comparateurs cliniquement pertinents : NUCALA (mepolizumab) et CINQAERO (reslizumab)) ;
- les recommandations actuelles du GINA publiées en mars 2018 : FASENRA, au même titre que NUCALA et CINQAERO, est recommandé dans la prise en charge des patients asthmatiques de palier 5 ;
- un conditionnement sous forme de seringue préremplie, adapté aux conditions de prescriptions ;
- une posologie adaptée à un traitement au long cours avec une administration toutes les 8 semaines en dehors des 3 premières doses ;

Le laboratoire AstraZeneca sollicite pour FASENRA, comme pour ses comparateurs cliniquement pertinents (NUCALA et CINQAERO), une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlés. »

► **Partie prenante**

La Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), a été sollicitée pour contribuer à cette évaluation en tant que partie prenante. Sa contribution a été transmise à l'ensemble des membres de la Commission.

► **Débats**

Les discussions ont notamment porté sur :

- la contribution de la partie prenante,
- le mécanisme d'action de benralizumab et son mode d'administration par voie sous-cutanée,
- les critères d'inclusion des études SIROCCO et CALIMA,
- les résultats sur le taux annualisé d'exacerbations,
- l'amélioration observée du VEMS prédoze, critère de jugement secondaire, avec une quantité d'effet supplémentaire modeste et dont la pertinence clinique est discutée,
- la randomisation qui a été stratifiée sur le taux d'éosinophile circulant,
- les seuils d'éosinophiles sanguins utilisés dans les essais cliniques des autres biothérapies développées dans l'asthme à éosinophiles et la définition d'asthme à éosinophiles,
- l'étude CALIMA ayant inclus des patients avec un asthme sévère non contrôlé sous doses moyennes de corticoïdes inhalés,
- l'étude ZONDA ayant démontré l'épargne cortisonique par rapport au placebo, avec une réduction de dose de -10 à -5 mg, ce qui est cliniquement pertinent,
- l'analyse groupée de SIROCCO et CALIMA chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins > 300/ μ l,
- les anticorps anti-benralizumab observés chez 15 % des patients,
- les similarités et divergences avec le développement clinique de NUCALA et CINQAERO.
- la tolérance,
- la place dans la stratégie thérapeutique, similaire aux comparateurs.

► **Votes**

M. BINARD et M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	17
SMR modéré	1
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	2
ASMR IV	16
Abstention	0

FIRAZYR (icatibant)

► Présentation de la demande

Le laboratoire SHIRE demande l'inscription aux collectivités de FIRAZYR 30 mg, solution injectable en seringue pré-remplie, dans l'extension d'indication :

« Traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) **chez les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus** présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase. »

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

« *FIRAZYR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle des crises d'angioœdème héréditaire.* »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'extension d'indication,
- les résultats de l'étude non comparative, alors que des comparateurs cliniquement pertinents existent, ayant inclus 32 patients,
- l'efficacité du médicament,
- la faiblesse du dossier,
- l'avantage de la forme galénique,
- le profil de tolérance plus défavorable que celui observé chez l'adulte,

► Votes

M. LORCERIE et M. ROSTOKER n'ont participé 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	18
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	18
Abstention	0

Adoption en séance.

GENVOYA (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide)

► Présentation de la demande

Le laboratoire GILEAD SCIENCES demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de GENVOYA 150mg/150mg/200mg/10mg, comprimé pelliculé, dans l'extension d'indication :

« GENVOYA est indiqué pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir, comme suit :

- chez les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 25 kg pour lesquels l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicités. ».

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

« *Compte tenu :*

- *Des données disponibles spécifiques à la population pédiatrique qui démontrent une efficacité immuno-virologique importante ;*
 - *Du profil de tolérance globalement satisfaisant et similaire entre la population pédiatrique et adulte, y compris en termes d'altération des marqueurs biologiques de la fonction rénale et musculo-squelettique, suggérant un intérêt particulier de l'utilisation au long cours de GENVOYA (E/C/F/TAF) dans cette population ;*
 - *De l'absence de mutation de résistance observée dans les études ;*
 - *De la facilité d'emploi : une prise unique quotidienne, par voie orale, d'un comprimé à taille réduite et pouvant être coupé en deux en cas de difficulté ;*
 - *Du besoin médical important dans la population pédiatrique pour laquelle les possibilités thérapeutiques restent réduites ;*
- GENVOYA (E/C/F/TAF), seule trithérapie en association fixe à base d'inhibiteur de l'intégrase approuvée chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de cette population pédiatrique infectée par le VIH-1. »*

► Partie prenante

L'association Collectif interassociatif TRT-5 a contribué à cette évaluation en tant que partie prenante. Sa contribution a été transmise à l'ensemble des membres de la Commission.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la contribution des associations de patients,
- les résultats des études de phase II/III non comparatives ne démontrant pas la bioéquivalence,
- la tolérance et les effets indésirables non spécifiques,
- le fait que tous les paramètres plasmatiques ont été plus élevés que chez l'adulte,
- la difficulté qu'il y aura pour des enfants à avaler les comprimés pelliculés qui ne sont pas sécables,
- la toxicité osseuse avec 2 /21 enfants ayant eu une DMO du rachis diminuée d'au moins 4%,
- la toxicité rénale,
- les interrogations sur une toxicité potentielle en raison de la surexposition par rapport à l'adulte,
- la place de ce médicament uniquement en situation d'impasse thérapeutique chez l'enfant de 6 à 12 ans,
- la population cible qui serait de maximum 5 patients, sur avis d'expert.

▸ Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	16
SMR modéré	2
SMR faible	0
SMR insuffisant	1
Abstention	1

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	19
ASMR IV	0
Abstention	1

Adoption en séance.

JULUCA (dolutégravir/rilpivirine)

► Présentation de la demande

Le laboratoire ViiV Healthcare demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de JULUCA 50 mg/25 mg, comprimés pelliculés, indiqué dans :

« Juluca est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 5.1 du RCP)».

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

« L'association fixe JULUCA n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) virologiquement contrôlés (AMM) par rapport aux trithérapies conventionnelles et à l'association libre de ses deux composants».

► Expertise

Mme Sophie CHOULIKA était présente en tant que représentante de l'ANSM.

► Partie prenante

L'association Collectif inter-associatif TRT-5 a contribué à cette évaluation en tant que partie prenante. Sa contribution a été transmise à l'ensemble des membres de la Commission.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la contribution des associations de patients,
- le médicament, 1^{ère} bithérapie en 1 comprimé/jour disponible chez les patients virologiquement contrôlés dans le cadre de la stratégie de « de-escalade »,
- un point d'information sur le risque d'anomalie de fermeture du tube neural chez des enfants exposés (n=4) au dolutégravir pendant la grossesse,
- la lettre au prescripteur faite par l'ANSM,
- les données encore limitées et parcellaires et les données complémentaires en cours pour approfondir le mécanisme de survenue,
- les études ouvertes de non infériorité ayant démontré l'efficacité du changement d'une trithérapie conventionnelle vers une bithérapie libre à base de dolutégravir,
- le choix acceptable de la borne de non infériorité dans les 2 études,
- l'analyse groupée des 2 études de non infériorité,
- les résultats sur la qualité de vie,
- l'étude de pharmacocinétique démontrant la bioéquivalence de l'association fixe versus l'association libre,
- la toxicité neuropsychiatrique de ces 2 molécules associées,
- les résultats d'efficacité à 48 semaines uniquement,
- la place chez les patients éligibles à une stratégie de « de-escalade », c'est-à-dire des patients ayant une charge virale < 50 copies/mL depuis au moins 12 mois et n'ayant jamais eu d'échec virologique dans leurs antécédents de traitement,
- la restriction d'utilisation chez les femmes en âge de procréer.

▸ Votes

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 V	20
Abstention	0

Adoption en séance

OROBUPRE (buprénorphine)

► Présentation de la demande

Le laboratoire ETHYPHARM demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de OROBUPRE 2 mg et 8 mg, lyophilisat oral, indiqué dans :

« Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Le traitement par Orobupré lyophilisat oral est réservé aux adultes et adolescents âgés de 15 ans ou plus, ayant accepté d'être traités pour leur dépendance aux opioïdes. »

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

« Bien qu'Orobupré constitue une nouvelle option thérapeutique pouvant conduire à une amélioration du confort de prise et de l'adhésion au traitement et, dans le cadre d'une prise en charge supervisée, à la réduction du temps d'observation et du risque de mésusage, cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle du traitement de la pharmacodépendance aux opiacés du fait des alternatives thérapeutiques actuellement disponibles. »

► Expertise externe

M. Laurent MICHEL, expert externe a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de ses liens d'intérêts, il n'a pas été identifié de lien de nature à placer l'intéressé en situation de conflit d'intérêt. La Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la forme galénique d'OROBUPRE, son administration sur la langue et non par voie sublinguale,
- la lenteur de dissolution du SUBUTEX,
- le profil de tolérance favorable de la buprénorphine par rapport à la méthadone sur différents aspects (cardiaques notamment),
- l'effet « opiacé partiel » de la buprénorphine avec un usage détourné plus fréquent que celui de la méthadone,
- le risque d'overdose élevé durant les 15 premiers jours d'instauration de traitement avec la méthadone,
- l'usage des traitements substitutifs en milieu carcéral,
- les 3 études de pharmacocinétique, et la faiblesse des données,
- l'absence de bioéquivalence entre OROBUPRE et SUBUTEX (comprimé sublingual),
- les critères d'exclusion des études qui limitent la population étudiée et questionnent la transposabilité (exclusion des patients dépendants à la cocaïne, aux amphétamines, alcoolique sévère, dépendants aux benzodiazépines),
- l'absence d'évaluation de la préférence des usagers, ce qui est regrettable,
- le potentiel de mésusage, facilité au regard de l'hydrosolubilité et de la faible toxicité des excipients, et qui devra être surveillé
- la surveillance facilitée de l'administration au regard de la rapidité de dissolution, ce qui est adaptée à une administration en milieu carcéral,
- l'instauration de traitement par buprénorphine qui se fait par dose de charge,
- l'usage du faible dosage (0,4 mg) en cas d'arrêt progressif et l'absence de ce type de dosage avec OROBUPRE, ce qui nécessitera un changement de prescription,
- les symptômes de sevrage importants plus fréquents avec OROBUPRE qu'avec SUBUTEX dans les études.

▸ Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	9
SMR modéré	10
Abstention	1

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	20
Abstention	0

Adoption en séance.

RAPIBLOC (landiolol)

► Présentation de la demande

Le laboratoire Centre Spécialités Pharmaceutiques demande aux collectivités de RAPIBLOC 20 mg/2 ml, solution à diluer injectable et RAPIBLOC 300 mg, poudre pour solution pour perfusion indiqués dans :

« Tachycardies supraventriculaires, en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire, ou dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire.

Tachycardie sinusale non compensatoire, si le médecin considère que l'accélération du rythme cardiaque doit être traitée.

Landiolol n'est pas indiqué pour une utilisation chronique ».

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

« Dans l'ensemble de ses indications, RAPIBLOC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à BREVIBLOC/ESMOCARD, toutefois il représente un complément utile, notamment pour les patients présentant une fibrillation atriale avec une fonction cardiovasculaire altérée (FEVG < 40% ou insuffisance cardiaque) et présentant une indication pour un contrôle de la fréquence cardiaque par un bêtabloquant titré à faible dose, tel que décrit dans les recommandations pour la prise en charge de la fibrillation atriale dans la phase aigüe. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les 9 études cliniques réalisées dans la population japonaise avec la spécialité ONOACT 50, nom de marque du landiolol au Japon,
- les résultats des 5 études en perfusion, avec une réduction de la fréquence cardiaque dans le groupe landiolol en comparaison au groupe placebo ou digoxine IV, et un meilleur taux de conversion en rythme sinusal dans le groupe landiolol en comparaison au groupe diltiazem IV,
- les 4 études de phase I/II ayant évalué la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du landiolol dans la population caucasienne,
- la question de la transposabilité des résultats obtenus dans la population japonaise à la population caucasienne,
- les comparateurs cliniquement pertinents,
- l'absence de comparaison à l'esmolol.

► Votes

M. BINARD et M. LUTON 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
ASMR I	0

Adoption en séance.

RUCONEST (conestat alpha)

► Présentation de la demande

Le laboratoire PHARMING demande l'inscription aux collectivités de RUCONEST 2 100 U, poudre pour solution injectable, dans l'extension d'indication :

« Traitement des crises aiguës d'angioœdème **chez les adolescents** présentant un angioœdème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase. »

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

« *ASMR III dans la prise en charge des crises d'angioœdème héréditaire en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase chez les adultes et les adolescents.* »

Une audition a eu lieu à la séance du 19 septembre 2018.

STRIBILD (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et fumarate de ténofovir disoproxil)

► Présentation de la demande

Le laboratoire GILEAD SCIENCES demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de STRIBILD 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé, indiqué dans :

« STRIBILD est également indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 **chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant au moins 35 kg**, infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à un des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD, et ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)»

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

« Il n'est pas attendu d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) pour STRIBILD (EVG/COBI/FTC/TDF) dans la prise en charge de la population pédiatrique «pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant au moins 35 kg, infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à un des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD, et ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) ».

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'extension d'indication,
- la présence de ténofovir disoproxil fumarate (TDF) dans cette trithérapie,
- le profil de tolérance défavorable en raison de la présence de TDF et sa toxicité rénale et osseuse,
- les données d'efficacité obtenues chez des enfants naïfs de traitement,
- la perte de chance potentielle pour le patient de recevoir STRIBILD en lieu et place des alternatives disponibles.

► Votes

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

Adoption en séance.

04 PRODUITS DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIUM : REEVALUATION ET EXTENSIONS D'INDICATION

Spécialités concernées :

Spécialités	Laboratoires
DOTAREM	Laboratoire GUERBET
GADOVIST	Laboratoire BAYER HEALTHCARE
MULTIHANCE	Laboratoire BRACCO IMAGING FRANCE
PROHANCE	Laboratoire BRACCO IMAGING FRANCE

La Commission procède à la réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique des produits de contraste à base de gadolinium.

En mars 2016, une réévaluation des produits de contraste à base de gadolinium a été lancée au niveau européen suite à la mise en évidence d'une accumulation de gadolinium dans les tissus, dont le cerveau. Le PRAC, sur la base de données de la littérature, en mars 2017, et le CHMP, en juillet 2017, ont confirmé l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, en plus grande quantité et pendant une durée plus longue avec les produits de contraste de structure linéaire qu'avec les macrocycliques. Le PRAC rappelle que les données de stabilité ont montré que de par leur structure, les produits linéaires sont davantage susceptibles de relarguer du gadolinium et la fraction libre de gadolinium peut ensuite s'accumuler dans différents tissus humains. Aucune preuve d'un effet nocif pour les patients n'a été mise en évidence et aucun effet neurologique, tel que des troubles cognitifs ou des troubles du mouvement, n'a été attribué à un produit à base de gadolinium, quel qu'il soit. Cependant, les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau sont inconnus.

Dans ce contexte, l'EMA a recommandé de :

- suspendre l'AMM du produit linéaire intraveineux, gadodiamide (OMNISCAN),
- suspendre l'AMM des formulations intraveineuses de l'acide gadopentétique, produit linéaire, (MAGNEVIST),
- maintenir l'AMM de l'acide gadobénique (MULTIHANCE), produit linéaire intraveineux, uniquement dans l'imagerie du foie.

Le champ de cette réévaluation du SMR et de l'ASMR des spécialités à base de gadolinium ne porte donc que sur les spécialités dont l'AMM est maintenue, comprenant :

- GADOVIST (gadobutrol), DOTAREM (acide gadotérique) et PROHANCE (gadotéridol) pour les gadolinium de structure macrocyclique,
- MULTIHANCE (acide gadobénique) uniquement dans l'imagerie du foie, gadolinium de structure linéaire.

ARTIREM (acide gadotérique), gadolinium de structure macrocyclique utilisé par voie intra-articulaire avec une concentration en gadolinium faible (environ 200 fois plus faible que pour les produits en intra-veineux) induisant un moindre impact sur la tolérance **fera l'objet d'un avis de renouvellement d'inscription à part.**

Par ailleurs, la Commission évalue également les demandes **d'extension d'indications en pédiatrie pour GADOVIST et MULTIHANCE** qui feront l'objet d'avis distincts.

Pour **MULTIHANCE** il s'agit de

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

MULTIHANCE est un produit de contraste paramagnétique utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie chez les adultes **et les enfants (âgés de plus de 2 ans)**.

MULTIHANCE ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste, et quand une imagerie en phase tardive est requise.»

Pour **GADOVIST** il s'agit de

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. GADOVIST est indiqué chez l'adulte **et chez l'enfant de tout âge (y compris le nouveau-né à terme)*** pour le :

- Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens.
- Rehaussement du contraste en IRM du foie ou des reins chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes.
- Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM).

GADOVIST peut également être utilisé pour l'imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier.

Il facilite la visualisation des structures ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.

GADOVIST ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste».

* Ce libellé élargit l'ensemble des indications à l'enfant âgé de moins de 2 ans.

Revendications des laboratoires :

DOTAREM

« Important »

« ASMR IV en termes de tolérance par rapport aux chélates de gadolinium à risque modéré (MULTIHANCE) ou élevé (OMNISCAN, MAGNEVIST) en particulier vis-à-vis du risque de FNS.»

GADOVIST

« Le service médical rendu de GADOVIST 1 mmol/mL est important dans l'indication de l'AMM.»

« GADOVIST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres produits de contraste. »

Dans l'extension d'indication chez l'enfant de tout âge (y compris le nouveau-né à terme).

« Le service médical rendu de GADOVIST 1 mmol/mL est important dans l'indication de l'AMM.»

« GADOVIST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres produits de contraste. »

MULTIHANCE

« Important »

« ASMR V. Au total, nous considérons que MultiHance, du fait de son hépatospécificité, sur la base des éléments présentés dans ce dossier, apporte un avantage au niveau de l'efficacité en IRM du foie, pour le patient adulte [...], par rapport aux autres PDCG.»

Dans l'extension d'indication chez les enfants de plus de 2 ans.

« Important »

« ASMR V. MultiHance, du fait de son hépatospécificité, sur la base des éléments présentés dans le dossier, apporte un avantage au niveau de l'efficacité en IRM du foie, pour le patient adulte et l'enfant de plus de deux ans, par rapport aux autres PDCG »

PROHANCE

« SMR en vigueur : Important ; SMR revendiqué : Important »

« Considérant l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance disponibles concernant l'utilisation de ProHance en IRM, incluant les recommandations EMA de juillet 2017 sur la rétention de Gd après exposition aux PDCG (en attente de validation), le rapport bénéfice/risque de ProHance demeure positif en utilisation de routine dans l'ensemble des indications approuvées, de façon comparable aux autres PDCG maintenus dans leurs indication, et nous considérons que le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu de ProHance doit demeurer inchangé. »

► Partie prenante

Le Pr Olivier Clément du SAG group à l'EMA et le Pr Alain Luciani, secrétaire général du CERF (collège des enseignants en radiologie de France), président du comité recherche CERF-SFR et vice-président de la SFR), ont contribué à cette évaluation en tant que partie prenante. Le rapport de M. Clément a été transmis à l'ensemble des membres de la Commission. M. Luciani a été entendu par la Commission.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel des évaluations précédentes,
- les différents produits concernés et leurs caractéristiques,
- les cas de fibroses néphrogéniques systémiques (FNS),
- le rôle des chélates linéaires dans le risque d'accumulation de gadolinium dans le cerveau,
- la place de MULTIHANCE pour les IRM du foie dans des indications précises et restreintes,
- l'apport important de DOTAREM, PROHANCE et GADOVIST pour l'imagerie,
- la place de l'imagerie avec produit de contraste macrocyclique chez la femme enceinte, avec une gestion au cas par cas du risque de ne pas injecter versus le risque d'accumulation dans le fœtus,
- le risque d'accumulation de gadolinium et les conclusions du PRAC,
- l'impossibilité de différencier les 3 médicaments en termes d'efficacité, sur la base des études initiales et nouvelles,
- les 13 nouvelles études retenues,
- l'absence d'évaluation de l'impact du diagnostic sur la prise en charge,
- les études de pharmacocinétique,
- les données d'exposition en pédiatrie.

▸ Votes

M. BINARD et M LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

DOTAREM

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	1
ASMR IV	16
Abstention	1

GADOVIST

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	1
ASMR IV	16
Abstention	1

MULTIHANCE

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	0
ASMR IV	18
Abstention	0

PROHANCE

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	1
ASMR IV	16
Abstention	1

GADOVIST (extension d'indication pédiatrique)

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	0
ASMR IV	18
Abstention	0

MULTIHANCE (extension d'indication pédiatrique)

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	1
ASMR IV	17
Abstention	0

Adoption en séance.

05 PHASES CONTRADICTOIRES

05.1 Audition des laboratoires

PROLIA (denosumab)

Le laboratoire AMGEN conteste les conclusions de l'avis du 21 février 2018 relatif à la réévaluation du Service Médical Rendu, de la place dans la stratégie thérapeutique, de la population cible et de l'amélioration du service médical rendu de PROLIA 60 mg, solution injectable en seringue préremplie, du laboratoire AMGEN SAS, dans l'indication :

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche »

Le laboratoire est venu accompagné par le Pr. Bernard Cortet et le Pr. Serge Ferrari.

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 24 janvier 2018

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important et de l'ASMR IV avec l'argumentaire suivant :

« Important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. »

« AMGEN sollicite de la part de la Commission de la Transparence le maintien de l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) de PROLIA dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture, en deuxième intention en relais des bisphosphonates. »

Expertise externe

M. Jean-Marie BERTHELOT, expert externe, a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de ses liens d'intérêts, il n'a pas été identifié de lien de nature à placer l'intéressé en situation de conflit d'intérêt. La Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport.

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le périmètre du remboursement, limité par rapport à l'AMM, et uniquement en 2^{ème} intention, en relais des bisphosphonates
- la maladie, la mortalité associée aux risques de fractures de hanche,
- un rappel de l'évaluation initiale,
- l'inclusion dans les essais cliniques des traitements de l'ostéoporose, dont PROLIA, de patients « non chuteurs »,
- la difficulté d'interprétation clinique de l'amélioration de la DMO
- la surestimation possible de l'efficacité à long terme de PROLIA,
- le nombre de patientes traitées par PROLIA,
- le nombre d'alternative disponible limité dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique,
- la tolérance de PROLIA,
- le risque de FVM à l'arrêt du traitement, non retenu par l'EMA,
- le fait que les données analysées par l'EMA avaient un suivi médian assez court (6 mois), ce qui a pu sous-estimer le risque de FVM, d'après l'expert,
- la méthode discutable retenue dans l'analyse *post-hoc* pour comptabiliser des fractures,
- le risque de FVM qui existe en dehors de tout traitement post-ménopausique,
- l'actualisation des recommandations françaises proposant le relais par bisphosphonates en cas d'arrêt de PROLIA,

- la dérive possible en pratique pouvant conduire les prescripteurs à ne pas arrêter un traitement par PROLIA afin d'éviter le risque de FVM à l'arrêt,
- la restriction de la prescription initiale aux seuls rhumatologues,
- la place de PROLIA dans la stratégie thérapeutique.

► Votes

M. DUFOUR n'a participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. M. LUTON, M. SAINT-JEAN et Mme TOURNIER étaient absents lors de l'examen du dossier.

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	11
SMR modéré	2
SMR faible	0
SMR insuffisant	2
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	13
Maintien de l'ASMR IV	0
Abstentions	2

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de la réévaluation,
- le risque de fracture vertébrale multiple (FVM) survenant à l'arrêt du traitement,
- les résultats de l'étude pivot FREEDOM et son extension en ouvert,
- l'efficacité de PROLIA sur le risque de fractures sur 3 sites clés,
- l'incidence fracturaire jugée faible par l'expert du laboratoire et maintenue jusqu'à 10 ans,
- le profil de tolérance,
- le risque de FVM qui serait lié au profil sous-jacent des patients et non à PROLIA, d'après l'expert venu avec le laboratoire,
- l'incidence faible des FVM déclarée, et la sous déclaration probable en raison de la méconnaissance de cet effet indésirable,,
- la place définie par la CT, en 2^{ème} intention, avec une AMM plus large,
- l'enquête de pharmacovigilance en cours,
- les 75 000 patientes actuellement traitées d'après l'analyse du laboratoire faite sur le SNIIRAM,
- les moyens de la prévention du risque de FVM à l'arrêt de traitement,
- la définition du « relais aux biphosphonates » non restreinte aux échecs de traitement aux biphosphonates, la pratique étant plutôt de fonctionner par séquences interrompues par des « vacances thérapeutiques »,
- l'EPI en cours, visant à surveiller les règles de prescription notamment.

▸ Votes

M. ROSTOKER n'a participé 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'ASMR V	19
Modification : ASMR IV	0
Abstention	0

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

L'avis a été adopté en séance.

05.2 Recours - Code de la sécurité sociale Art. R163-13

PRADAXA (dabigatran etexilate)

Suite à l'avis de la Commission du 24 janvier 2018 et au courrier d'intention de radier du 5 avril 2018 adressé par Direction générale de l'union nationale des caisses d'assurance maladie au laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM, ce dernier a demandé à être entendu par la Commission, conformément à l'article R.163-13 du code de la sécurité sociale

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de la réévaluation,
- l'impact du changement du taux sur les patients, et la perte de chance potentielle d'après le laboratoire,
- le risque de transfert pour les patients qui ne sont pas en ALD, d'après le laboratoire,
- le positionnement dans la stratégie,
- la non prise en compte par la CT des études en vie réelle d'après le laboratoire,
- l'agent de neutralisation et le fait que PRADAXA soit le seul à en avoir un,
- les recommandations françaises, européennes et internationales,
- la procédure d'évaluation de PRADAXA par la Commission.

► Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de la recommandation en termes de taux de remboursement	10
Modification	6
Abstentions	4

L'avis a été adopté en séance.

06 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

06.1 Examens de la réunion du 11 juillet 2018

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 11 juillet 2018 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Spécialités concernées :

- CHLORAPREP COLORE - CHLORAPREP
- ZALMOXIS

- BERINERT
- CINRYZE
- FIRAZYR
- RUCONEST

- SULIQUA (avis post-audition)

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	16
Contre	0
Abstentions	2

M. MERCIER et M. SICHEL étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

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

Spécialité	Membres
BERINERT, CINRYZE, FIRAZYR, RUCONEST	M. Lorcerie et M. Rostoker
ZALMOXIS	M. Rostoker
SULIQUA	M. Lorcerie, M. Rostoker et M. Viens

06.2 Avis post-audition

OPTIKINZY (norgestimate/éthinyloestradiol)

Les remarques du laboratoire MAJORELLE tant lors de l'audition du 11 juillet 2018 que par la suite concernant son produit OPTIKINZY, ont été transmises à la Commission. Il est demandé aux membres s'ils souhaitent maintenir ou modifier leur avis.

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien	15
Modification	0
Abstention	0

M. MERCIER, M. NONY, M. ROSTOKER, M. SICHEL et Mme TOURNIER étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

06.3 Compte-rendu de la réunion du 11 juillet 2018

Le compte-rendu de la réunion du 11 juillet 2018 a été adopté en séance.

06.4 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	19
Contre	0
Abstention	0

M. SICHEL était absent lors de l'examen de ces dossiers.

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

Spécialité	Membres
DECAPEPTYL, XTANDI, COPEGUS, PEGASYS	M. Rostoker
CUVITRU, CERNEVIT	M. Rostoker et M. Lorcerie

07 AUTRES POINTS

07.1 Fiche d'Information Thérapeutique

HUMIRA et biosimilaires : AMGEVITA et IMRALDI (adalimumab)

Les documents ont été approuvés en séance.

07.2 Intérêt de la recherche pour la santé publique - Etude Intreall

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le rationnel de l'étude,
- la gravité de la maladie,
- l'objectif de la recherche,
- la capacité de la recherche à répondre à un besoin de santé publique,
- le schéma de l'étude comparant, bortezomib versus placebo en 2 phases (induction/consolidation) dans la LAL de l'enfant,
- le caractère ouvert de l'étude et l'évaluation du critère de jugement principal par chaque centre, ce qui est regrettable ;

Les remarques des membres 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>