

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 5 septembre 2018

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	EXAMEN DES DEMANDES.....	4
	BIKTARVY (bictégravir, emtricitabine, ténofovir alafénamide)	4
	BYDUREON (exénatide)	5
	KEYTRUDA (pembrolizumab)	6
	REAGILA (cariprazine)	7
	TRESIBA (insuline dégludec)	8
04	PHASES CONTRADICTOIRES	9
04.1	AUDITION DES LABORATOIRES	9
	BAVENCIO (avelumab)	9
	PREVYMIS (letermovir)	12
	REPATHA (evolocumab)	14
05	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	17
05.1	EXAMEN DE LA REUNION DU 25 JUILLET 2018	17
05.2	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 25 JUILLET 2018	17
05.3	PROCEDURES SIMPLIFIEES	17
06	AUTRES POINTS	19
06.1	FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE	19
	HYRIMOZ (adalimumab)	19
06.2	RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION	19
	OPDIVO (nivolumab)	19
	KEYTRUDA (pembrolizumab)	19
	TAFINLAR (dabrafenib, trametinib)	19
	MEKINIST (dabrafenib, trametinib)	19
	M-M-RVAXPRO (vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant))	19
	PRIORIX (vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant))	19

01 LISTE DES PRESENTS

<u>Membres titulaires et suppléants</u>	<u>Membres ayant une voix consultative présents</u>
Présents M. Christian THUILLEZ, Président Mme Françoise DEGOS, Vice-présidente M. Jean PONSONNAILLE, Vice-président M. Driss BERDAI M. Aymeric BINARD M. Jacques BIRGE Mme Diane BRAGUER Mme Marie DAUBECH-TOURNIER M. Patrick DUFOUR Mme Valérie GARNIER M. Michel GERSON M. Pascal GUERET 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. Claude SICHEL M. Olivier SAINT JEAN M. Jean-Pierre THIERRY	ANSM : M. Marc MARTIN CNAMTS : Mme Caroline DESSAUCE DSS : Mme Audrey TANGUY DGS : Mme Isabelle DELOFFRE DGOS : Mme Agnès LAFOREST-BRUNEAUX
Excusés M. Yossi BONNAIRE M. Bernard GUILLOT M. Guy ROSTOKER M. Gérard VIENS	
Haute Autorité de Santé Mme Chantal BELORGEY Mme Anne d'ANDON Mme Caroline TRANCHE Mme Mathilde GRANDE Mme Déborah BACQUET Mme Thérèse BARJON Mme Carine BUSIN Mme Delphine CHAVADE M. Bachir DAHMANI M. Thierno DIATTA Mme Sarah KONE Mme Hanane LAOUAR Mme Jade PUTZOLU Mme Chloé REBSTOCK Mme Camille THOMASSIN	Mme Sylvie DUTHU M. Romain PARMENTIER Mme Alexia BOVE M. Quentin BOUCHERIE

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

BIKTARVY (bictégravir, emtricitabine, ténofovir alafénamide)

► Présentation de la demande

Le laboratoire GILEAD SCIENCES demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de BIKTARVY 50mg/200mg/25 mg, comprimés pelliculés, indiqué dans :

« Biktarvy est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou passée de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

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

« ASMR V versus TRIUMEQ® (DTG/ABC/3TC) pour le traitement des patients naïfs de traitement et des patients prétraités virologiquement »

► 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

- la maladie,
- le médicament, nouvelle trithérapie fixe de 3 molécules,
- le bictégravir, nouvel inhibiteur d'intégrase,
- les 5 études de phase III de non infériorité dont 2 réalisées chez les patients adultes naïfs de traitement,
- les études ayant étudié la stratégie de switch et l'efficacité de BIKTARVY pour maintenir une charge virale indétectable,
- les résultats des 2 études démontrant l'efficacité chez des patients naïfs
- la tolérance et l'absence de différence substantielle versus dolutegravir,
- la tolérance favorable,
- le profil de résistance comparable à celui de TRIUMEQ,
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- le risque tératogène observé avec le dolutegravir et le possible effet classe,
- l'absence d'étude réalisée chez le patient résistant ou en échec virologique.

► Votes

En raison du nombre de présents et de son statut M.LUTON n'a 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
Abstention	0

L'avis a été adopté en séance.

BYDUREON (exénatide)

► Présentation de la demande

Le laboratoire ASTRAZENECA demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli, dans l'extension d'indication : :

« BYDUREON en association à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments »

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR V.

► Débats

- la molécule, un agoniste GLP-1,
- la place des autres GLP-1 dans la stratégie thérapeutique,,
- les données cliniques disponibles et la méthodologie de l'étude,
- le besoin médical couvert,
- la comparaison au placebo dans un contexte où les comparateurs ont réalisé des études versus comparateur actif,
- le fait que le groupe placebo n'ait pas eu d'augmentation de la dose moyenne d'insuline par rapport à l'inclusion,
- l'inclusion de patients diabétiques avec un IMC élevé,
- les résultats de l'étude versus placebo,
- la tolérance digestive et au site d'injection,
- les critères inclusion/exclusion, non respectés,
- le fait que 83 % des patients ont reçu de la metformine,
- le rôle des mesures visant à influencer le comportement alimentaire sur la prise en charge du diabète 2.

► Votes

M. LORCERIE 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
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	1
SMR insuffisant	20
Abstention	0

KEYTRUDA (pembrolizumab)

► Présentation de la demande

Suite au dépôt de nouvelles données, portant uniquement sur les comparateurs cliniquement pertinents et l'intérêt de santé publique, la Commission procède à un nouvel examen de KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion et KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion du laboratoire MSD France, dans l'indication :

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. »

Pas de demande de modification pour le SMR et de l'ASMR de la part du laboratoire.

Une audition a eu lieu à la séance du 5 décembre 2018.

REAGILA (cariprazine)

► Présentation de la demande

Le laboratoire BOUCHARA RECORDATI demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de REAGILA 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg, gélules, indiqué dans :

« Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes. »

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

« *Les Laboratoires Bouchara-Recordati sollicitent une amélioration du service médical rendu de niveau mineur (IV), vs rispéridone, pour le traitement des patients adultes schizophrènes, notamment chez ceux atteints d'une forme de schizophrénie à symptômes négatifs prédominants.*

Compte tenu de l'essai RGH-188-005 :

- *Par sa qualité méthodologique.*
- *Par sa population (patients souffrant de schizophrénie à symptômes négatifs prédominants).*
- *Par la pertinence du choix du comparateur actif (rispéridone) et du critère de jugement principal de cet essai (symptômes négatifs).*
- *Par la quantité d'effet observée vs rispéridone, avec une amélioration significative et cliniquement pertinente, des symptômes négatifs et des capacités fonctionnelles. »*

Une audition a eu lieu à la séance du 6 février 2019.

TRESIBA (insuline dégludec)

► Présentation de la demande

Le laboratoire NOVO NORDISK demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de TRESIBA 100 unités/ml, solution injectable en cartouche et TRESIBA 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli, dans l'extension d'indication :

« TRESIBA est indiqué dans le traitement du diabète de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an. »

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

« *important dans le traitement de l'adolescent et de l'enfant diabétique de type 1 à partir de 1 an* »

« *Chez les adolescents et enfants diabétiques de type 1, le traitement par TRESIBA (dans le cadre d'un schéma basal-bolus) permet une amélioration du contrôle glycémique comparable à l'insuline détémir.*

De plus, le profil pharmacocinétique et la durée d'action de TRESIBA permettent d'éviter les injections pluriquotidiennes et d'envisager, lorsque cela est nécessaire, des horaires d'administration beaucoup plus flexibles qu'avec l'insuline détémir. Sans qu'elle soit recommandée de façon systématique, cette possibilité de flexibilité des horaires d'injection est un avantage important pour la population pédiatrique pour qui la rigidité des schémas d'insulinothérapie peut s'avérer être une contrainte (contraintes horaires liées à l'école, aux activités extra-scolaires et à certains événements de la vie quotidienne).

Ainsi, TRESIBA n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (niveau V) par rapport à l'insuline détémir. »

► Débats

- le médicament, une insuline d'action lente,
- la maladie,
- la prise en charge des patients pédiatriques,
- l'étude ayant démontré la non-infériorité de TRESIBA versus insuline détémir sur l'HbA1c à 26 semaines,
- les hypoglycémies observées avec TRESIBA sans différence statistiquement significative entre les 2 groupes,
- le manque de recul sur la tolérance à long terme,
- l'absence de donnée sur la flexibilité d'administration chez l'enfant/adolescent, contrairement à l'adulte,
- les résultats d'efficacité calculés sur la population ITT alors que le schéma étant de la non-infériorité, ce qui est une limite méthodologique,

► Votes

M. LORCERIE 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
SMR important	18
SMR modéré	3
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	21
Abstention	0

L'avis a été adopté en séance.

04 PHASES CONTRADICTOIRES

04.1 Audition des laboratoires

BAVENCIO (avelumab)

Le laboratoire MERCK SERONO conteste les conclusions de l'avis du 4 avril 2018 relatif à l'inscription aux collectivités de BAVENCIO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, indiqué dans :

« Bavencio est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte. »

Le laboratoire est venu accompagné par le Docteur Astrid BLOM et le Professeur Caroline ROBERT.

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 21 mars 2018

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

« Le service médical rendu par BAVENCIO est important dans le traitement des patients atteints d'un CCM métastatique de l'adulte. »

« BAVENCIO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) chez les patients atteints d'un CCM métastatique de l'adulte. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'AMM large qui inclut la 1^{ère} et la 2^{ème} ligne,
- l'indication, dans une maladie rare,
- l'AMM, conditionnelle au suivi de la cohorte de patients naïfs,
- la maladie, sa survenue chez le patient âgé, la seule étude disponible, de phase II, non comparative,
- l'incidence plus élevée chez les patients immunodéprimés, et l'étude observationnelle à venir dans cette population,
- la stratégie thérapeutique de prise en charge,
- la place de la chimiothérapie, son efficacité et sa courte durée de la réponse, et son profil de tolérance défavorable,
- le réseau CARADERM qui recense l'ensemble des tumeurs de Merkel,
- la comparaison indirecte, ses nombreuses limites, et son caractère non acceptable,
- l'étude de phase II non comparative avec 2 cohortes,
- les résultats sur le taux de réponse durable, critère de jugement non acceptable,
- l'obtention d'une réponse rapide en 6 semaines, peu habituelle,
- l'absence de résultats matures sur la survie globale, à ce jour,
- les résultats de tolérance,
- la faiblesse de données, tout particulièrement en 1^{ère} ligne,
- l'absence de comparateur cliniquement pertinent en 2^{ème} ligne car le changement de chimiothérapie se heurte aux nombreuses comorbidités de ces patients (cardiotoxicité notamment),
- le besoin médical non couvert en 2^{ème} ligne,
- les résultats de l'ATU, en 2^{ème} ligne,
- l'étude de suivi sur la survie globale en 2^{ème} ligne et la nécessaire étude comparative versus chimiothérapie en 1^{ère} ligne.

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 21 mars 2018

► Votes

M. DUFOUR, M. LUTON, M. SAINT-JEAN et M. THUILLEZ 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.

- En 2^{ème} ligne

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	1*
SMR faible	10
SMR insuffisant	7**
Abstention	1

* M. GUILLOT

**dont la voix de M. ROSENHEIM « En l'absence d'une étude comparative et du fait de l'utilisation d'un critère de jugement non pertinent (taux de réponse) dans l'étude présentée. »

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	14
ASMR IV	2*
ASMR III	0
Abstentions	3

*dont la voix de M. GUILLOT

- En 1^{ère} ligne

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR insuffisant	18
Abstention	1

► Débats

- les revendications du laboratoire portant sur l'indication en deuxième ligne uniquement,
- la sollicitation du laboratoire d'un SMR important et une ASMR IV après échec des chimiothérapies et l'absence de contestation du SMR insuffisant précédemment voté chez les patients naïfs de chimiothérapie (1^{ère} ligne),
- le réseau CARADERM,
- la maladie, rare et très agressive,
- l'âge médian au diagnostic de 70-75 ans,
- le fait qu'à 12 mois, tous les patients traités par chimiothérapie sont décédés selon des données présentées par le laboratoire issus de 2 publications de 2017 portant sur un très faible effectif de patients traités par chimiothérapie en 2^{ème} ligne ou en 3^{ème} ligne et plus,
- un rappel de l'étude de preuve de concept (JAVELIN),
- l'inclusion des patients lourdement prétraités,
- le choix du critère de jugement principal, le taux de réponse, confirmé,
- les résultats sur le taux de survie à 18 mois qui suggèrent un intérêt clinique à 18 mois, sans démonstration formelle, à ce stade,
- les données très préliminaires,
- la mise en perspective des courbes de survie globale issues des 2 publications de 2017 avec celle issue de l'étude de phase II non comparative,

- l'AMM conditionnelle à la soumission des résultats de la cohorte 1^{ère} ligne prévue début 2020,
- le besoin médical non couvert,
- la difficulté qu'il y avait, d'après le laboratoire, à réaliser une étude de phase III comparative versus chimiothérapie (1^{ère} ligne) ou placebo/soins de support (2^{ème} ligne), ce qui est discutée et non consensuel,
- le fait qu'une comparaison directe avait été prévue dans le plan de développement puis abandonnée,
- l'absence de comparaison indirecte formalisée, ce qui est regrettable.

► **Votes**

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR) en 2^e ligne

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR faible	0
Modification : SMR modéré dont le renouvellement est conditionné	6
Modification : SMR important dont le renouvellement est conditionné	15
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	3
Modification : ASMR IV	15
Abstentions	3

Vote relatif à l'ISP

Proposition de vote	Nombre de voix
Oui	0
Contre	20
Abstention	1

Suite à l'audition et après discussion et vote, la Commission décide de modifier son avis. L'adoption de l'avis est reportée à la prochaine séance.

L'avis a été adopté à la séance du 19 septembre 2018.

PREVMIS (letermovir)

Le laboratoire MSD France conteste les conclusions de l'avis du 11 juillet 2018 relatif à l'inscription sécurité sociale (pour les formes comprimés uniquement) et collectivités (pour l'ensemble des présentations) de PREVMIS 240 mg et 480 mg, comprimés pelliculés, PREVMIS 240 mg et 480 mg solution à diluer pour perfusion, indiqué dans :

« PREVMIS est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalo virus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

Il convient de tenir compte les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux. »

Le laboratoire est venu accompagné par le Dr Patrice CEBALLOS.

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 20 juin 2018

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III avec l'argumentaire suivant :
« PREVMIS apporte une **Amélioration du Service Médical Rendu de niveau III (modérée)** dans la stratégie thérapeutique de prise en charge prophylactique des patients adultes séropositifs au CMV receveur [R+] d'une GCSH. »

► Expertise externe

M. Jacques-Olivier BAY et M. Sébastien HANTZ, experts externes, ont été sollicités pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de leurs liens d'intérêts, il n'a pas été identifié de lien de nature à les placer en situation de conflit d'intérêt. La Commission a souhaité prendre connaissance de leurs rapports.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les facteurs de risque d'infection CMV,
- l'allogreffe des cellules souches, l'impact de cette stratégie sur la prise en charge, et sa toxicité,
- le nombre d'allogreffes réalisées chaque (environ 2000), et qui sont associées à 15-20% de mortalité environ,
- le lien entre la séropositivité à CMV du donneur et du receveur et le risque de maladie du greffon contre l'hôte aigue (GvHD),
- l'importance de ne pas avoir de réactivation du CMV en post-greffe et le fait que la maladie à CMV grève la mortalité,
- les 3 étapes visant à prévenir et traiter la maladie à CMV : la prophylaxie, le traitement préventif et le traitement curatif,
- le fait que les patients, en pratique clinique française, soient traités en prophylaxie par aciclovir pour l'herpès notamment,
- la toxicité hématologie et rénale du ganciclovir et du foscarnet, traitements préemptifs de la maladie à CMV et leurs modalités d'administration par voie injectable,
- l'étude de phase III versus placebo dans la situation prophylactique,
- le choix du critère de jugement composite,
- la difficulté à réaliser un essai comparatif versus aciclovir en prophylaxie,
- la toxicité acceptable, liée au mode d'action,
- la démonstration d'une diminution du recours du traitement préemptif, sans impact sur la diminution de la maladie à CMV,
- le manque de recul sur l'efficacité et l'absence de données cliniques sur la survie ou la GvHD aigue,
- l'ATU et son utilisation chez des en prophylaxie primaire et secondaire (après un traitement par ganciclovir),
- la place de ce traitement en prophylaxie,
- la population cible de 1000 patients d'après l'expert,
- l'émergence possible de mutation de résistance avec une surveillance nécessaire,

► Votes

M. GUILLOT, M. THIERRY et M. THUILLEZ 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	2
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR IV	17
ASMR III	2
Abstention	0

► Débats

- l'indication,
- la maladie et le contrôle de la maladie à CMV,
- la toxicité hématologique et rénale du ganciclovir / foscarnet, le profil de tolérance relativement favorable de letermovir,
- l'absence d'impact démontré sur la diminution de la maladie à CMV,
- les recommandations de l'ECIL 7,
- la corrélation entre le niveau de virémie et la surmortalité d'après le laboratoire,
- la mortalité liée à la transplantation,
- le risque de CMV majoré avec les greffes haplo-identiques et greffes sur sang de cordon, techniques qui se développent,
- l'évolution des indications de la greffe avec un élargissement,
- le suivi insuffisant,
- l'utilisation marginale de la forme IV,
- le critère de jugement, composite,
- l'absence d'effet démontré sur la survenue de la maladie à CMV.

► Votes

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR IV	21
Modification : ASMR III	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.

REPATHA (evolocumab)

Le laboratoire AMGEN SAS conteste les conclusions de l'avis du 30 mai 2018 relatif à un nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données de REPATHA 140 mg, solution injectable en stylo pré-remplie, indiqué dans :

« Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

REPATHA est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

L'effet de REPATHA sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. »

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 4 avril 2018

L'adoption de REPATHA est reportée à une séance ultérieure.

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 21 mars 2018

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

« En association à un traitement hypolipémiant optimisé, le SMR est important :

- chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et ayant un antécédent d'IDM ou d'AVC non hémorragique ou souffrant d'AOMI symptomatique, et non contrôlée malgré un traitement hypolipémiant optimisé ;
- chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote non contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse. »

« Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en association à un traitement hypolipémiant optimisé :

- chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, et ayant un antécédent d'IDM ou d'AVC non hémorragique ou souffrant d'AOMI symptomatique, et non contrôlée malgré un traitement hypolipémiant optimisé ;
- chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote non contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le médicament et sa voie d'administration en SC,
- les résultats disponibles, issues de 3 études randomisées et l'intérêt particulier de l'étude FOURIER ayant étudié la morbi-mortalité,
- l'étude FOURIER, sa méthodologie robuste de comparaison de REPATHA associé à un traitement hypolipémiant optimisé (statine +/- autre thérapie hypolipémiante) versus placebo associé un traitement hypolipémiant optimisé,
- l'inclusion de patients stabilisés à très haut risques cardiovasculaires,
- le faible nombre de patients âgés de plus de 75 ans,
- le critère de jugement principal, composite, et la démonstration de la supériorité de REPATHA + traitement hypolipémiant versus placebo + traitement hypolipémiant,
- la démonstration de l'efficacité sur le 1^{er} critère de jugement secondaire, composite également, associant des critères robustes (décès cardiovasculaires, IDM, AVC),
- les doutes sur la méthodologie de comptage des succès du critère de jugement principal,
- l'absence de bénéfice sur la réduction du nombre de décès cardiovasculaires ou de décès toutes causes,
- l'efficacité optimale obtenue après 4 semaines sur le taux de LDL-C,

- le fait que seulement 5,2 % des patients étaient traités par une statine plus ézétimibe, et donc les doutes quant à l'optimisation réelle du traitement hypolipémiant,
- l'absence de comparaison à l'ézétimibe,
- la période de réalisation de l'étude FOURIER, antérieure à la publication des résultats de l'étude IMPROVE-IT avec l'ézétimibe,
- le fait que REPATHA ait été associé essentiellement à de l'atorvastatine à 40 mg ou équivalent, dosage non optimisé,
- les taux de mortalité annuelle, de moins de 1 % dans le groupe placebo, ce qui semble éloigné des taux observés en vie réelle,
- la durée de suivi de l'étude FOURIER de 2,2 ans,
- la sévérité, la nature et la fréquence des effets indésirables similaires dans les 2 groupes de l'étude FOURIER,
- l'absence d'impact neurocognitif défavorable, même dans les situations de baisse importante du LDL-C,
- l'absence d'anticorps neutralisant,
- la stratégie thérapeutique et la place de cette association uniquement chez les patients à très haut risques cardiovasculaires après échec d'une statine à dose maximale tolérée,
- du nombre de patients non traités par statine mais traités par LDL-aphérèses dans l'étude REPATHA APHERESIS,
- les résultats de l'étude REPATHA APHERESIS sur l'évitement à des aphérèses conditionnelles, réalisée chez 39 patients,
- l'absence de pertinence clinique de l'étude ayant étudié l'effet de REPATHA sur les plaques d'athéromes,
- le risque de mésusage et le nécessaire encadrement de la prescription,
- la population cible.

▸ Votes

M. DUFOUR, M. LORCERIE et M. VIENS n'ont participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

- **Dans des périmètres restreints :**
 - **en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez des patients à très haut risques cardiovasculaires, atteints d'hypercholestérolémies primaires ou de dyslipidémies mixtes, qui ne sont pas contrôlés malgré un traitement par statine à doses maximales tolérées**

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	14
ASMR IV	7
Abstention	0

- **en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez des patients présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée, et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse**

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

- Dans les autres cas

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

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

▸ Débats

- le bénéfice clinique additionnel observé dès le 5^{ème} mois,
- la transposabilité des résultats avec une efficacité comparable,
- la réduction additionnelle significative du risque de subir un nouvel événement cardiovasculaire du critère combiné,
- ces résultats sont principalement portés par une réduction IDM et AVC,
- la réduction additionnelle du risque de subir un nouvel IDM ou AVC, le caractère exploratoire de ces résultats,
- la transposabilité des résultats avec une efficacité comparable quelque soit l'intensité de la statine,
- une tolérance globale favorable,
- l'engagement de la collaboration avec une étude académique,
- la méthodologie robuste de démonstration,
- la faible proportion de patients traités par ézétimibe dans un contexte où les résultats d'INPROVEIT n'étaient pas disponibles,
- l'absence de différence en termes de mortalité cardiovasculaire ou globale,
- le faible nombre d'événements cardiovasculaires, dans le bras placebo, chiffre nettement inférieur à ce qui a été observé dans d'autres études et les incertitudes associées,

▸ Votes

M. DUFOUR et M. LORCERIE n'ont participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	18
Modification : ASMR IV	1
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 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

05.1 Examen de la réunion du 25 juillet 2018

Un projet d'avis relatif aux demandes examinées le 25 juillet 2018 est adopté sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Spécialité concernée :

- FASENRA

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	19
Contre	0
Abstention	1

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

05.2 Compte-rendu de la réunion du 25 juillet 2018

Le compte-rendu de la réunion du 25 juillet 2018 a été adopté en séance.

05.3 Procédures simplifiées

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées selon la procédure simplifiée sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Spécialités concernées :

Procédures simplifiées

■ HYRIMOZ 40 mg	Inscription
■ OPDIVO 10 mg/ml	Modification du RCP
■ ANCOTIL 500 mg	Renouvellement d'inscription
■ COPEGUS (gamme)	Renouvellement d'inscription
■ GAMMATETANOS 250 UI/2 ml	Renouvellement d'inscription
■ INFANRIX HEXA	Renouvellement d'inscription
■ PROTAMINE CHOAY 1 000 U.A.H./ml	Renouvellement d'inscription
■ REVAXIS	Renouvellement d'inscription

Questions diverses

Inscriptions

- METRONIDAZOLE BAXTER 0,5 %*
- PREXATE

Modifications administratives

- ATROPINE - LACRYVISC - NUTRIVISC - SKIACOL
- COLOPEG – TRANSIPEG
- FEIBA 50 U/ml
- MENOPUR 600 UI/ml
- MILEVONI
- POTASSIUM LIBERTY PHARMA 3 %

Modification du RCP

- LARIAM 250 mg

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

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

A l'exception du membre suivant qui n'a pas participé au vote pour les produits mentionnés :

Spécialité	Membres
METRONIDAZOLE BAXTER, FEIBA, PROTAMINE CHOAY,REVAXIS	M. LORCERIE

06 AUTRES POINTS

06.1 Fiche d'Information Thérapeutique

HYRIMOZ (adalimumab)

Le document a été approuvé en séance.

06.2 Recommandation Temporaire d'Utilisation

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

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

Les médicaments concernés sont :

OPDIVO (nivolumab)

KEYTRUDA (pembrolizumab)

TAFINLAR (dabrafenib, trametinib)

MEKINIST (dabrafenib, trametinib)

M-M-RVAXPRO (vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant))

PRIORIX (vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant))

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>