



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 28 mars 2012

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

01	Liste des présents	p. 2
02	Réglementation et déontologie	p. 3
03	Rapporteurs sollicités	p. 3
04	Examen des demandes	p. 4
05	Phases contradictoires	p. 9
06	Adoption des projets d'avis	p. 12
07	Autres points	p. 15

01 Liste des présents

<u>Membres titulaires et suppléants</u>	<u>Membres ayant une voix consultative présents</u>
Présents M. Gilles BOUVENOT, Président M. Jacques JOURDAN, Vice-président M. Nicolas ALBIN Mme Annick ALPEROVITCH M. Driss BERDAI M. Frédéric COURTEILLE M. Denis DUBOC Mme Lise DURANTEAU Mme Marie-Agnès KOENIG-LOISEAU M. Patrick MAISON Mme Florence MATHONIERE M. Patrice NONY M. Emmanuel OGER M. David ORLIKOWSKI M. Jean PONSONNAILLE Mme Judith SALLIN-SOLARY M. Claude SICHEL M. Rémi VARIN M. Mahmoud ZUREIK	AFSSAPS : M. Jean GARDETTE CNAMTS : M. Thierry DEMERENS DSS : Mme Caroline BOULANGER DGS : Mme Gaëlle GERNIGON LEEM : Mme Catherine LASSALE MSA : Mme Isabelle CHEINEY
Excusés Mme Elisabeth AUTRET-LECA, Vice-présidente M. Alain CARIOU M. Patrick VILLANI M. Patrick WIERRE	
Haute Autorité de Santé M. Jean-Patrick SALES Mme Anne d'ANDON Mme Caroline TRANCHE Mme Nadia BAHMAD Mme Julie BIGA Mme Virginie CRESPEL M. Bachir DAHMANI Mme Stéphanie DELESTRAS M. Thierno DIATTA Mme Fanny FILLEY M. Jonathan FINZI Mme Valérie IZARD Mme Michèle JOYON Mme Sarah KONE Mme Sandrine MARTINEZ M. Bertrand MUSSETTA Mme Marie PENICAUD Mme Marion PINET Mme Jade PUTZOLU M. Patrick SEMENZATO	Mme Sylvie DUTHU Mme Kawtar LE FLOCH M. Franck STORA Mme Anne SOLESSE Mme Laure LACOIN Mme Sophie STAMENKOVIC Mme Pascale ZAGURY Mme Laura ZANETTI Mme Caroline GUILMET

02 Réglementation et Déontologie

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)

Le président de la Commission de la Transparence rappelle en début de séance que les membres de la Commission ne peuvent prendre part ni aux délibérations ni aux votes s'ils ont un intérêt direct ou indirect avec un dossier examiné (article R163-17 du code de la sécurité sociale)

Il est également rappelé :

- que les rapporteurs sollicités pour l'expertise des dossiers ne devaient pas avoir de lien d'intérêt concernant les dossiers examinés ;
- que les rapporteurs n'assistent ni aux délibérations ni aux votes de la commission (point 5.2.2 du règlement intérieur de la commission de la transparence)

03 Liste des rapporteurs sollicités

- ▶ M. Patrick DEHAIL
- ▶ M. Vincent PARADES
- ▶ M. David ADAMS

Les déclarations d'intérêts des rapporteurs intervenant pour l'instruction des dossiers sont consultables sur le site internet de la HAS : <http://www.has-sante.fr>

04 Examen des demandes

FAMPYRA (fampridine)

► Présentation de la demande

Le laboratoire BIOGEN IDEC FRANCE demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de FAMPYRA 10 mg, comprimé à libération prolongée, dans l'indication :

"Fampyra est indiqué pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7)."

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

"Il n'existe pas de traitement indiqué dans les troubles de la marche liés à la SEP.

Les patients qui présentent des troubles de la marche bénéficient de masso-kinésithérapie visant à réduire la spasticité musculaire des membres inférieurs ou, au contraire, d'améliorer le tonus musculaire. L'effet sur la marche, s'il existe, est toutefois secondaire.

FAMPYRA, améliore la capacité de marche chez environ 37% des patients, ces patients « répondeurs » peuvent être identifiés dès le 14ème jour après initiation du traitement. La quantité d'effet devra être confirmée par des résultats cliniques complémentaires. FAMPYRA apporte une amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique (ASMR IV)."

► Expertise externe

Un rapporteur a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts attestant d'une absence de conflit d'intérêt, la CT a souhaité prendre connaissance de son rapport.

► Débats

Les discussions ont porté sur :

- les études présentées et leurs limites méthodologiques,
- le caractère peu cliniquement pertinent du critère de jugement principal,
- la transposabilité de ces études à la population susceptible de bénéficier de ce médicament,
- la pertinence clinique du gain observé,
- le caractère multifactoriel de l'altération de la marche dans la SEP : motricité, spasticité,... et le fait que FAMPYRA va surtout intervenir sur la motricité,
- les effets indésirables les plus notables et qui ont le plus d'impact dans la vie d'un patient ayant une SEP : diminution du seuil épileptogène et augmentation des infections urinaires,
- l'existence de méthodes non médicamenteuses permettant d'améliorer la marche,
- le fait que la France ait considéré l'AMM prématurée en raison de la tolérance avec une efficacité mal démontrée sur un critère peu pertinent,
- la nécessité de réévaluer ce produit dans un an.

▸ Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR modéré	0
SMR faible	13*
SMR insuffisant	5
Abstention	1

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR IV	0
ASMR V dans la prise en charge	16
Abstentions*	3

* dont la voix de M. Gilles Bouvenot qui « bien qu'extrêmement attentif à la position Française lors de l'octroi de l'AMM, ne souhaite pas priver certains patients répondeurs qui pourraient bénéficier de ce traitement. »

METEOSPASMYL (alvérine citrate, siméticone)

► Présentation de la demande

Suite au dépôt de nouvelles données, la Commission de la Transparence procède à la réévaluation du Service Médical Rendu, de METEOSPASMYL, capsule molle du laboratoire MAYOLY SPINDLER, inscrit à la sécurité sociale et aux collectivités, dans l'indication :

« Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme. »

► Expertise externe

Un rapporteur a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts attestant d'une absence de conflit d'intérêt, la CT a souhaité prendre connaissance de son rapport qui a été lu.

Une audition a eu lieu à la séance du 6 juin 2012.

VYNDAQEL (Tafamidis (mégлумine))

► Présentation de la demande

Le laboratoire PFIZER France demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de VYNDAQEL 20 mg, capsule molle, dans l'indication :

« VYNDAQEL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique ».

Le laboratoire revendique une ASMR modérée (niveau III) dans le traitement de la polyneuropathie amyloïde familiale à transthyrétine sur la base des arguments suivants :

« La polyneuropathie amyloïde familiale à TTR est une maladie rare, grave, extrêmement invalidante et mettant en jeu le pronostic vital (avec une espérance de vie moyenne d'une dizaine d'année après l'apparition des premiers symptômes). La seule option de traitement actuelle est la transplantation hépatique destinée à éliminer la source principale de production du variant de la TTR. Cette intervention lourde et invasive s'accompagne souvent de complications, nécessite un traitement immunosuppresseur au long cours ; elle ne permet de stabiliser qu'une partie des patients et ne présente aucun bénéfice de survie chez les patients dont les symptômes sont apparus après 50 ans. Son efficacité est augmentée chez les patients présentant une faible atteinte nerveuse et un bon statut nutritionnel.

VYNDAQEL est le premier traitement pharmacologique indiqué dans le traitement de la TTR-FAP et présente une grande facilité d'administration du fait de sa dispensation orale.

La pertinence clinique des critères d'efficacité non spécifiques sélectionnés dans les études cliniques a été validée par une étude observationnelle préalable. VYNDAQEL a montré son efficacité au cours de 3 études de phase II/III dans le traitement de la TTR-FAP sur le ralentissement de la progression de la maladie, le maintien de la qualité de vie, la préservation de la fonction nerveuse et le maintien du statut nutritionnel. Les résultats des différents critères d'évaluation ont été cohérents dans les différentes études et VYNDAQEL a présenté un profil de tolérance favorable. Les données à long terme ont confirmé le maintien de l'efficacité et le profil de tolérance favorable.

Une transposabilité des bénéfices cliniques de VYNDAQEL est attendue en pratique courante compte tenu du nombre important de patients inclus dans les études, par rapport à une prévalence faible de la pathologie. L'intérêt en termes de réponse à un besoin non couvert a été reconnu par les autorités par l'octroi d'ATU nominatives à partir de décembre 2009 et d'une ATU de cohorte le 2 août 2011 ».

► Expertise externe

Un rapporteur (responsable du centre de référence de la maladie) a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts, la CT à titre exceptionnel, en raison de ses compétences dans l'évaluation d'une pathologie très rare (population cible d'une centaine de personnes) et malgré des liens mineurs identifiés, a souhaité prendre connaissance de son rapport.

▸ Débats

Les discussions ont porté sur :

- la pathologie très rare, grave,
- les caractéristiques des patients, plus âgés habituellement que dans l'étude,
- la stratégie thérapeutique actuellement mise en œuvre avec essentiellement la greffe hépatique,
- les contre-indications nombreuses de la transplantation hépatique, ses avantages et ses inconvénients,
- l'impossibilité de récupérer les lésions acquises et l'intérêt de traiter à des stades précoces de la maladie,
- la non démonstration de l'efficacité de VYNDAQUEL sur l'atteinte cardiaque de l'amyloïdose voire sur son atteinte rénale,
- la fréquence importante de la maladie au Portugal (mutation V30M de la TTR),
- la population cible selon le stade de la maladie (100 environ),
- les patients susceptibles de recevoir VYNDAQUEL, même au stade II,
- la toxicité hépatique sur des modèles animaux,
- la similitude chimique du tafamidis avec les AINS,
- l'absence d'alternative médicamenteuse,
- l'AMM octroyée à titre exceptionnel avec revue annuelle des données et suivi particulier des patients non-V30M,
- le circuit de soins des patients au stade I
- la nécessité pour la Commission de réévaluer ce médicament de manière annuelle, avec les données requises par l'AMM.

▸ Votes

N. Albin, D. Berdaï, F. Courteille, P. Maison 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	2
SMR modéré	12
SMR faible	1
SMR insuffisant	0
Abstentions	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	1
ASMR IV dans la prise en charge	14
ASMR III	0
Abstention	0

05 Phases contradictoires

05.1 Audition des laboratoires

ORALAIR (extrait de pollens)

Le laboratoire STALLERGENES SA conteste les conclusions de l'avis du 18 janvier 2012 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités d'ORALAIR.

► [Rappel de l'examen à la session de la CT du 4 janvier 2012](#)

► [Expertise externe](#)

Un rapporteur a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts attestant d'une absence de conflit d'intérêt, la CT a souhaité prendre connaissance de son rapport qui a été lu.

► [Débats](#)

Les discussions ont porté sur :

- les données fournies à long terme (4 ans) chez l'adulte,
- les données, déjà précédemment examinées, d'efficacité et de tolérance chez l'enfant et l'adulte,
- la faible quantité d'effet observée, sur la base des résultats cliniques de ces études.

► [Votes](#)

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	18
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	1
ASMR IV comme GRAZAX, dans la prise en charge	17
Abstention	0

► [Débats](#)

Les discussions ont porté sur :

- la difficulté de mettre en évidence une différence sur la réduction des symptômes de l'allergie en raison de niveaux d'exposition aux allergènes différents d'un centre à l'autre, de la fluctuation des symptômes au cours du temps et d'une efficacité plus importante lorsque les symptômes sont plus sévères,
- le caractère discontinu du traitement contrairement à GRAZAX,
- la rémanence de l'effet 1 an après l'arrêt du traitement

▸ Votes

Suite à l'audition et après discussion et vote, la CT décide de maintenir un Service Médical Rendu faible

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR faible	14
Modification de l'avis (SMR modéré)	4
Abstention	0

FERRISAT (complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran)

Le laboratoire PHARMACOSMOS conteste les conclusions de l'avis du 30 novembre 2011 rendu suite au recours déposé au regard de la décision des ministres d'engager une procédure de radiation des spécialités FERRISAT.

Rappel de l'examen à la session de la CT du 30 novembre 2011

► Expertise externe

Deux rapporteurs ont été sollicités pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de leurs déclarations d'intérêts attestant d'une absence de risque de conflit d'intérêt, la Commission a souhaité prendre connaissance de leurs rapports. Leurs rapports ont été lus.

En outre, deux représentants du service de pharmacovigilance de l'AFSSAPS ont présenté l'analyse et les conclusions des autorités d'enregistrement sur la tolérance de cette spécialité.

► Débats

Les discussions ont porté sur :

- les différentes spécialités de fer injectable,
- la couverture du besoin thérapeutique,
- les caractéristiques des patients ayant besoin de fer injectable,
- les données de tolérance existantes pour les spécialités de fer injectable qui viennent confirmer les risques plus importants existant avec l'administration de FERRISAT, par comparaison aux autres spécialités de fer injectable
- les analyses de l'AFSSAPS sur la survenue de ces accidents allergiques, et de l'EMA (en cours), portant aussi sur les autres spécialités de fer injectable,
- la demande d'étude faite par les autorités d'enregistrement.

► Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

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

L'avis a été adopté en séance.

► Débats

Les discussions ont porté sur :

- le rappel du contexte, à savoir la saisine conjointe de la DSS et DGS, en vue de la radiation de FERRISAT,
- les données actuelles sur FERRISAT,
- les mesures préventives d'accident allergique mises en œuvre,
- les nouvelles données présentées par le laboratoire,
- le calendrier d'évaluation par l'EMA des spécialités injectables à base de fer,
- l'absence d'information supplémentaire à propos des accidents allergiques,
- l'évaluation précédente réalisée sur ces accidents allergiques.

► Votes

Suite à l'audition et après discussion et vote, la CT décide de maintenir un Service Médical Rendu insuffisant. Toutefois, la CT souhaite débattre à une séance ultérieure de l'opportunité de disposer des conclusions de l'EMA pour ce qui concerne l'avis favorable à la radiation.

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR insuffisant	15
Modification de l'avis	0
Abstention	0

05.2 Observations écrites des laboratoires

AFINITOR (évérolimus)

Les observations du laboratoire portant sur la demande d'étude émise par la DGS sont présentées. Bien que les membres de la Commission considèrent cette étude comme peu faisable, la DGS maintient sa demande.

06 Adoption des projets d'avis

06.1 Examens de la réunion du 14 mars 2012

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 14 mars 2012 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la CT.

- Liste des spécialités
- OSVAREN 435 mg/235 mg
- TARGRETIN 75 mg
- EXFORGE HCT

Concernant EXFORGE HCT, la DSS exprime :

- son regret de ne pas voir le SMR important accordé à EXFORGE HCT, motivé dans le projet d'avis par des arguments d'ordre scientifiques et médicaux rendant cet avis fragile,
- le fait qu'elle n'est pas favorable à la restriction de la prescription particulièrement si elle s'applique au renouvellement ; elle estime que cette mesure est peut être efficace pour la non prescription dans les HTA modérée mais contreproductive pour l'adaptation des doses, puisque le patient consulte moins facilement le spécialiste, inefficace pour éviter les éventuels rebonds aux arrêts de traitement, induisant un risque de désengagement du généraliste, acteur central de la prise en charge dans le suivi de traitement de l'hypertension artérielle pouvant conduire le généraliste à méconnaître ce produit favorisant la iatrogénie (prescription d'une thérapie complémentaire). Cette mesure risque d'augmenter les coûts de l'assurance maladie par davantage de consultation et moins de coordination de soins,
- la question du choix spécialiste. Pourquoi exclure les internistes et les endocrinologues des spécialistes de l'HTA ?

La DGS souscrit à ces remarques et ajoute que :

- les documents que le laboratoire se propose de diffuser risquent de relever plus d'une promotion commerciale que du bon usage,
- la pertinence de ces outils qui doivent être évalués,
- l'objectif de l'étude demandée par la CT qui est mal défini.

La Commission ajoute :

- l'importance de la définition précise de la population cible,
- l'importance pour ces patients sévères de consulter un spécialiste de l'HTA,
- la place en quatrième intention d'EXFORGE HCT,
- la nécessité de ne pas voir ces spécialités prescrites chez des malades présentant une HTA modérée.

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	Membre
EXFORGE HCT	D. Berdaï, D. Duboc, F. Mathonière, M. Zureik
OSVAREN	P. Maison, R. Varin

06.2 Compte-rendu de la réunion du 14 mars 2012

Le compte-rendu de la réunion du 14 mars 2012 a été adopté en séance.

06.3 Procédures simplifiées

CREON	Abbott Products SAS	Renouvellement d'inscription
EUROBIOL	Mayoly Spindler	Renouvellement d'inscription

► Débats

Les discussions ont porté sur :

- la population cible, en particulier pour les patients ayant une pancréatite chronique,
- l'évaluation de la prescription hors AMM, le fait que la CT alerte sur ce point depuis plusieurs années,
- les données de l'assurance maladie pour les patients en ALD.

- La Commission sursoit à statuer dans l'attente de données complémentaires concernant les données des patients en ALD (toutes ALD confondues).

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 CT.

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption à l'exception de l'avis PROCORALAN qui sera revu ultérieurement	13
Contre	0
Abstention	0

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

Spécialité	Membre
FRAXODI - FRAXIPARINE	P. Nony
MODECATE 25 mg/1 ml - 125 mg/5 ml RIFADINE	N. Albin, A. Alperovitch, F. Courteille, P. Maison, R. Varin
RIFAMYCINE CHIBRET 1 000 000 UI POUR CENT -1 000 000 UI/100g	J. Ponsonnaille

07 Autres points

07.1 Fiche d'Information Thérapeutique

RETACRIT

Le document a été approuvé en séance.

07.2 Evaluation par la Commission de la Transparence : Réflexion sur un nouveau critère

L'état de la réflexion et les enjeux et perspectives concernant un nouveau critère d'évaluation par la Commission de la transparence sont présentés aux membres.

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>