

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 18 février 2015

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

01	LISTE DES PRESENTS.....	2
02	REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE	3
03	LISTE DES RAPPORTEURS SOLLICITES	3
04	EXAMEN DES DEMANDES.....	4
	EXVIERA (dasabuvir) et VIEKIRAX (ombitasvir / paritaprévir / ritonavir)	4
	HARVONI (lédipasvir / sofosbuvir)	5
	IMBRUVICA (ibrutinib)	6
	ZYDELIG (idéralisib)	7
	LIPTRUZET (atorvastatine/ézétimibe)	9
	XTANDI (enzalutamide)	11
05	PHASES CONTRADICTOIRES	13
05.1	AUDITION DES LABORATOIRES	13
	BRINAVESS (vernakalant)	13
	ESBRIET (pirfénidone)	15
	FERINJECT (Carboxymaltose ferrique)	18
	PROHANCE (gadotéridol)	20
06	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	22
06.1	EXAMENS DE LA REUNION DU 4 FEVRIER 2015	22
06.2	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 4 FEVRIER 2015	22
06.3	PROCEDURES SIMPLIFIEES	23
	TECTASIM (Immunoglobuline humaine normale (plasmatique))	23
07	AUTRES POINTS	25
07.1	REGLEMENT INTERIEUR DE LA CT	25
07.2	PRESENTATION BASE DE DONNEES HEPATHER (VHC)	25
07.3	OBSERVATIONS SUR LES PROJETS D'AVIS DU COLLEGE SUR LES COMPARATEURS D'UN MEDICAMENT POST-ATU, PRE-INSCRIPTION	25
	VIEKIRAX (ombitasvir / paritaprévir / ritonavir)	25
	EXVIERA (dasabuvir)	25

01 LISTE DES PRESENTS

Membres titulaires et suppléants

Présents

M. Loïc GUILLEVIN, Président
Mme Françoise DEGOS, Vice-présidente
M. Jean PONSONNAILLE, Vice-président

M. Nicolas ALBIN
M. Driss BERDAI
M. Aymeric BINARD
Mme Diane BRAGUER
M. Patrick DUFOUR
Mme Lise DURANTEAU
Mme Valérie GARNIER
M. Bernard GUILLOT
M. Raymond JIAN
Mme Florence MATHONIERE
Mme Emilie PERON
M. Michel ROSENHEIM
M. Guy ROSTOKER
M. Olivier SAINT JEAN
Mme Judith SALLIN - SOLLARY
M. Claude SICHEL
M. Rémi VARIN

Excusés

M. Claude ADAM
M. Fabrice BONNET
M. Bernard LORCERIE
M. Gérard NGUYEN DUC LONG
Mme Muriel VRAY

Membres ayant une voix consultative présents

ANSM : Mme Cécile DELVAL
CNAMTS : Mme Geneviève MOTYKA
CN-RSI : Mme Hélène BOURDEL
DSS : M. Guillaume DEDET
DGS : Mme Gaëlle GERNIGON
LEEM : Mme Catherine LASSALE
MSA : Mme Isabelle CHEINEY

Invités

M. Nicolas BOURGEOIS
Mme Hélène FONTAINE
Mme COLONNIER

Haute Autorité de Santé

Mme Anne d'ANDON
Mme Emmanuelle COHN-ZANCHETTA
Mme Caroline TRANCHE

Mme Claire BROTONS
M. Johann CASTANEDA
Mme Delphine CHAVADE
Mme Virginie CRESPEL
M. Bachir DAHMANI
M. Thierno DIATTA
Mme Judith FERNANDEZ
Mme Mathilde GRANDE
Mme Marine GUICHARD
Mme Valérie IZARD
Mme Evelyne JOUBERT
Mme Sarah KONE
M. Bertrand MUSSETTA
Mme Marion PINET
Mme Jade PUTZOLU
M. Patrick SEMENZATO

Mme Sylvie DUTHU

Mme Laura ZANETTI
Mme Leslie PIBOULEAU
Mme Clémence THEBAUT
M. Laurent BUNEL
M. Sylvain AFFINITO
Mme Véronique RAIMOND

02 REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE

Les délibérations ne sont valables que si au moins douze membres ayant voix délibérative sont présents (article R163-16 du code de la sécurité sociale).

Avant l'examen de chaque médicament, sont cités les membres de la Commission qui ne peuvent participer à l'évaluation, en raison de leurs liens d'intérêts. A cette occasion, les autres membres peuvent faire part des éventuelles raisons qui ne leur permettent pas de participer aux délibérations et aux votes.

Il est également rappelé :

- que les rapporteurs sollicités pour l'expertise des dossiers n'ont pas de lien d'intérêt concernant les dossiers examinés ;
- que les rapporteurs n'assistent ni aux délibérations ni aux votes de la CT (point IV.3.1 du règlement intérieur de la CT).

03 LISTE DES RAPPORTEURS SOLLICITES

- M. Norbert-Claude GORIN
- M. Claude LINASSIER

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

04 EXAMEN DES DEMANDES

EXVIERA (dasabuvir) et VIEKIRAX (ombitasvir / paritaprévir / ritonavir)

► Présentation de la demande

Le laboratoire ABBVIE demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de VIEKIRAX 12,5 mg / 75 mg / 50 mg, comprimé pelliculé et EXVIERA 250 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

« VIEKIRAX est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes »

« EXVIERA est indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes »

Le laboratoire sollicite une ASMR II pour chacun des 2 médicaments avec les argumentaires suivants :

VIEKIRAX

« Abbvie sollicite une ASMR de niveau II pour VIEKIRAX dans le traitement sans IFN et sans ajout d'autre agent antiviral direct, de l'hépatite C de génotype 1 (en combinaison avec EXVIERA), et de génotype 4. »

EXVIERA

« AbbVie sollicite une ASMR de niveau II pour EXVIERA dans le traitement sans interféron et sans ajout d'autre agent antiviral direct de l'hépatite C de génotype 1 (en combinaison avec VIEKIRAX). »

Une audition a eu lieu à la séance du 1^{er} avril 2015.

► Présentation de la demande

Le laboratoire GILEAD SCIENCES demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de HARVONI 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

« HARVONI est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes »

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

« Le ledipasvir (en association au sofosbuvir) apporte une amélioration importante du service médical rendu (ASMR de niveau II) en comparaison de l'interféron +/- ribavirine (en association au sofosbuvir). »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les composants de cette association fixe (sofosbuvir + lédipasvir) indiquée dans le traitement de l'hépatite C en une prise par jour,
- la demande du laboratoire en termes de SMR et d'ASMR,
- les données disponibles, axées principalement sur les génotypes 1,
- les 3 études de phase III disponibles, le profil des patients inclus (cirrhotiques ou non en fonction des études), leur méthodologie, les critères de jugement principaux et les résultats observés à 12 semaines,
- les réponses virologiques observées,
- les études de phase II disponibles, réalisées sur les génotypes 2, leur méthodologie et leurs résultats,
- l'extrapolation des données réalisée pour les génotypes 4 en l'absence de données solides,
- le profil de tolérance de cette spécialité avec notamment une asthénie, des céphalées et le signalement récent de troubles du rythme cardiaque chez des patients traités par sofosbuvir + daclatasvir,
- le profil d'interactions médicamenteuses,
- le fait que les IFN n'aient plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du VHC,
- la bonne barrière génétique du sofosbuvir,
- la nécessité de définir les durées optimales de traitement,
- la nécessité d'associer la RBV pour les VHC de génotype 3.

► 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 IV	20
ASMR III	0
ASMR II	0
Abstention	0

IMBRUVICA (ibrutinib)

► Présentation de la demande

Le laboratoire JANSSEN CILAG demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de IMBRUVICA 140 mg, gélules, dans l'indication :

« IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.

IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée. »

Le laboratoire sollicite une ASMR II et III avec l'argumentaire suivant :

« - IMBRUVICA apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante (niveau II) dans la prise en charge des patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de del17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée.

- IMBRUVICA apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge du LCM en rechute ou réfractaire. »

Une audition a eu lieu à la séance du 17 juin 2015.

Des observations écrites ont été examinées à la séance du 22 juillet 2015.

ZYDELIG (idélalisib)

► Présentation de la demande

Le laboratoire GILEAD SCIENCES demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de ZYDELIG 100 mg, et 150 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

« Zydelig est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou
- comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.

Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures. »

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

« Idelalisib apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante (niveau II) en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique de la LLC.

Idelalisib apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante (niveau II) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de LF réfractaires à deux lignes de traitement antérieures. »

► Expertise externe

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les deux indications de cet inhibiteur de la tyrosine kinase dont une est identique à IMBRUVICA (LLC) et le fait que cette spécialité doit être utilisée en association au rituximab,
- la LLC, les différentes lignes de traitement disponibles et le besoin thérapeutique en cas d'échec de celles-ci,
- le mécanisme d'action de l'idélalisib,
- l'étude clinique randomisée (pivot) dans la LLC qui a testé l'association idélalisib + rituximab versus placebo + rituximab,
- la proportion de patients avec une délétion 17p inclus,
- le choix du comparateur
- la diminution du risque de progression ou de décès observée avec l'association,
- l'étude de phase II dans la LLC avec notamment l'inclusion de patients naïfs avec délétion 17p (n=9) et les résultats observés en termes de réponse globale,
- l'étude de phase II dans le lymphome folliculaire, non comparative qui a permis de donner l'AMM sur les données issues d'un sous-groupe, le taux global de réponse dans cette étude (76 %) et la diminution des adénopathies observées chez la majorité des patients,
- le stade avancé des patients inclus,
- les données de qualité de vie,
- le profil de tolérance avec des anémies, une toxicité, hépatique et cutanée,
- l'importance de l'arrivée de cette spécialité pour la prise en charge de ces patients soulignée par l'expert,
- l'absence de résistances croisées observées entre l'ibrutinib et l'idélalisib.

► Votes

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

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	14
Abstention	0

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

- **Traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR III	14
ASMR II	0
Abstention	0

- **Traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF)**

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR IV	11
ASMR III	3
ASMR II	0
Abstention	0

Des observations écrites ont été examinées à la séance du 17 juin 2015.

► Présentation de la demande

Le laboratoire MSD France demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de LIPTRUZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg et 10 mg/80 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

« Hypercholestérolémie : LIPTRUZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée :

- patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule ;
- patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe.

LIPTRUZET contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires. Un effet bénéfique de LIPTRUZET ou d'ézétimibe sur la morbidité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré.

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) : LIPTRUZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (exemple aphérèse des LDL). »

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

« LIPTRUZET (association fixe d'ézétimibe 10 mg et d'atorvastatine 10, 20, 40 ou 80 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée des deux principes aux mêmes doses. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les indications,
- les données cliniques portant sur ce médicament,
- le profil de tolérance, conforme à celui de chacun des deux principes actifs pris séparément,
- la stratégie thérapeutique qui fait que si l'hypercholestérolémie n'est pas équilibrée avec 10 mg d'atorvastatine, on augmente la dose de statine plutôt que d'ajouter de l'ézétimibe et donc la question de la place des dosages à 10 mg d'atorvastatine,
- de ce fait, les présentations à plus faible dosage qui paraissent moins adaptés,
- le comparateur, INEGY,
- le fait que les composants de cette spécialité soient génériques,
- le fait que les autres spécialités à base d'ézétimibe actuellement disponibles sont soumises depuis novembre 2014 à un accord du contrôle médical pour leur prise en charge.

► Votes

M. JIAN et M. GUILLOT 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	16
SMR modéré	0
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	16
Abstentions	2

L'avis a été adopté en séance

XTANDI (enzalutamide)

► Présentation de la demande

Le laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de XTANDI 40 mg, capsules molles, dans l'extension d'indication :

« Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ».

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

« XTANDI apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. »

► Expertise externe

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'extension d'indication thérapeutique dans le cancer métastatique de la prostate,
- les indications déjà disponibles,
- les comparateurs disponibles et notamment ZYTIGA et XOFIGO,
- les revendications du laboratoire,
- le mode d'action différent de celui de l'abiratérone, avec une action directe sur le récepteur androgénique,
- l'étude de phase III disponible, sa méthodologie (versus placebo), les co-critères principaux (OS et PFS), les critères d'inclusion,
- les problèmes posés par le calcul du nombre de sujets nécessaire,
- le fait que les patients inclus soient peu symptomatiques et en bon état général,
- les résultats significatifs observés par rapport au placebo,
- le profil de tolérance observé versus placebo avec notamment des hypertension artérielles et sans toxicité hépatique,
- la pertinence clinique de l'amélioration observée en termes d'OS (2,2 mois),
- l'absence de comparaison disponible versus comparateur actif,
- le traitement initial de ce type de cancer, la castration (chimique ou chirurgicale),
- sa place dans la stratégie thérapeutique, avant chimiothérapie (1^{ère} ligne métastatique), chez les patients résistants à la castration,
- les apports respectifs d'XTANDI et de l'acétate d'abiratérone chez ces patients,
- l'absence de donnée disponible sur les séquences optimales de traitement,
- la place préférentielle avant ou après abiratérone qui reste discutée,
- l'intérêt d'évaluer le retard à l'instauration d'une chimiothérapie que peut induire la prise de ces traitements (durée de la réponse),
- l'impact du profil des patients (type et localisation des métastases) sur l'efficacité du traitement.

■ Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	19
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	0
ASMR IV « comme ZYTIGA »	19
ASMR III	0
Abstention	0

05 PHASES CONTRADICTOIRES

05.1 Audition des laboratoires

BRINAVESS (vernakalant)

Le laboratoire CORREVIO conteste les conclusions de l'avis du 3 décembre 2014 relatif à l'inscription aux collectivités de BRINAVESS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication :

« Réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal chez l'adulte :

- en l'absence d'intervention chirurgicale : FA d'une durée < 7 jours,
- après chirurgie cardiaque : FA d'une durée < 3 jours ».

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 19 novembre 2014

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

« Sous réserve du respect de ses contre-indications et de ses précautions d'emploi et chez les patients présentant une fibrillation auriculaire d'une durée ≤ 7 jours, en l'absence d'intervention chirurgicale, chez lesquels une cardioversion est décidée par le clinicien, BRINAVESS, en raison d'une mise en œuvre facilitée par rapport à la cardioversion électrique, de sa rapidité d'action par rapport à l'amiodarone, de sa demi-vie courte susceptible de raccourcir la période d'observation post-cardioversion et d'une tolérance jugée bonne et confirmée par l'expérience de 4 années de commercialisation, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie thérapeutique.

Sous réserve du respect de ses contre-indications et de ses précautions d'emploi et chez les patients présentant une fibrillation auriculaire d'une durée ≤ 3 jours, après une chirurgie cardiaque, chez lesquels une cardioversion est décidée par le clinicien, BRINAVESS, en raison de sa rapidité d'action par rapport à l'amiodarone, et d'une tolérance jugée bonne et confirmée par l'expérience de 4 années de commercialisation, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel des données initialement disponibles et leurs résultats,
- les nouvelles données obtenues depuis 2011, reposant sur une seule étude (SPECTRUM) pour laquelle seuls des résultats intermédiaires sont disponibles,
- les conclusions positives des études en termes de retour en rythme sinusal pendant une minute et le caractère peu cliniquement pertinent du critère,
- le grand nombre de patients nécessitant une cardioversion après l'utilisation de ce médicament dans les études,
- les bénéfices attendus, très modestes,
- les nombreuses contre-indications,
- les difficultés d'emploi,
- l'absence de données de morbi-mortalité,
- les alternatives et leur efficacité,
- les effets indésirables existants et potentiels,
- les recommandations européennes qui positionnent ce médicament dans la stratégie thérapeutique,
- l'absence d'étude comparant ce médicament à l'amiodarone aux doses usuelles,
- l'absence de données versus cardioversion et versus les autres comparateurs cliniquement pertinents tels que la FLECAINE I.V..

► Votes

M. DUFOUR, M. VARIN, M. SICHEL, M. ROSTOKER, M. GUILLOT et Mme BRAGUER étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les précédentes conclusions de la Commission de la transparence et les données récentes,
- les données à la 4^{ème} heure de passage en rythme sinusal,
- les caractéristiques des malades qui sont éligibles à BRINAVESS : obtention d'une régularisation non urgente,
- l'usage de ce médicament nécessitant la prudence chez des patients déjà traités par un autre anti-arythmique et chez les patients ayant une insuffisance cardiaque,
- l'intérêt ou pas d'agir vite en termes de passage en rythme sinusal,
- le maintien en rythme sinusal et les traitements concomitants utilisés,
- la cible : des patients > 80 ans où la prévalence de l'AC/FA est très importante,
- la tolérance et les précautions d'usage chez ces sujets âgés,
- le passage en flutter auriculaire après BRINAVESS et la conduite à tenir,
- le fait que BRINAVESS puisse induire une modification de la stratégie de prise en charge de la FA.

► Votes

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

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR insuffisant	17
Modification : SMR important	0
Abstention	0

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

ESBRIET (pirfénidone)

Le laboratoire ROCHE SAS conteste les conclusions de l'avis du 17 décembre 2014 relatif à la réévaluation du SMR et de l'ASMR de ESBRIET 267 mg, gélule, du laboratoire InterMUNE* France, dans l'indication :

« ESBRIET est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. »

**Le laboratoire InterMUNE a été racheté par Roche depuis l'examen.*

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 17 décembre 2014

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

« Compte tenu :

- de l'absence d'alternative thérapeutique disponible dans l'indication ;
 - d'un bénéfice confirmé cliniquement pertinent d'ESBRIET® sur le critère principal prédictif de la mortalité avec $\Delta_{\text{absolue}}=4,8\%$, $p<0,0001$ et $\Delta_{\text{relative}}=43,5\%$
 - d'un bénéfice confirmé sur les critères secondaires ;
 - d'un bénéfice en termes de mortalité avec une réduction du risque de décès toutes causes de 48% ($HR=0,52$, $p=0,0107$) et du décès lié à a FPI de 65% ($HR=0,35$, $p=0,0029$) à 12 mois, établi par l'analyse poolée pré-spécifiée dans le protocole d'ASCEND en accord avec la FDA ;
 - d'un profil de tolérance acceptable, confirmé par les résultats de l'étude ASCEND, et dans la population traitée hors essais clinique, comme le montrent les données de pharmacovigilance et le rapport intermédiaire de l'étude PASSPORT ;
- les Laboratoires InterMune sollicitent une amélioration du service médical rendu de niveau II (important) dans la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de l'examen de ce dossier : une réévaluation à la demande du laboratoire,
- la demande du laboratoire d'augmenter la population cible au regard de la population incluse dans l'étude ASCEND,
- le statut de médicament orphelin,
- un rappel des évaluations antérieures et des conclusions des différentes autorités réglementaires (FDA, CT),
- l'avis rendu par la Commission, restreint à une population ayant certaines caractéristiques,
- la demande de données de morbi-mortalité faite par la Commission lors de la 1^{ère} inscription, non disponibles à ce jour,
- la fréquence, la gravité de la fibrose pulmonaire, son évolution, et son impact sur l'espérance de vie des patients,
- l'absence d'alternative disponible en curatif,
- les résultats contradictoires des études initiales (CAPACITY),
- la nouvelle étude ASCEND dans laquelle la pirfénidone a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de déclin de la capacité vitale forcée (CVF),
- la différence absolue de risque observée dans l'étude ASCEND, d'environ 15%,
- la quantité d'effet observée, modeste,
- le fait que les critères de jugement choisis sont des critères intermédiaires,
- le profil de tolérance de cette spécialité,
- l'absence de donnée d'effet de la pirfénidone sur la mortalité,
- la nécessité d'une prise en charge précoce de cette pathologie.

► Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	5
SMR modéré	15
Maintien du SMR faible	0
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR IV	16
ASMR III	4
ASMR II	0
Abstention	0

L'avis a été adopté en séance.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel des indications, du contenu du dossier et du projet d'avis,
- les demandes du laboratoire en termes de SMR et d'ASMR,
- les 2 études de phase III (CAPACITY) et l'étude ASCEND qui a permis de proposer un SMR modéré,
- la pathologie, sa prévalence, ses complications et sa gravité,
- l'âge de survenue de cette pathologie,
- l'histoire naturelle de la fibrose pulmonaire idiopathique,
- la médiane de survie pour cette pathologie (3 ans),
- la difficulté diagnostique et le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic,
- le fait que la prise en charge soit à un stade de fibrose déjà installée,
- le critère de jugement, la capacité vitale forcée (CVF), prédictif de la mortalité selon l'expert du laboratoire,
- l'étude ASCEND, sa méthodologie versus placebo, les critères de jugement choisis à 52 semaines,
- les résultats observés sur la CVF et sur la survie sans progression,
- l'analyse groupée de la mortalité toutes causes, valide et non exploratoire selon le laboratoire alors qu'il s'agissait d'une analyse exploratoire dans chacun des essais,
- l'intérêt de ce traitement dans le ralentissement de l'aggravation de la maladie détaillé par le laboratoire,
- les différences de traitement observées dans l'analyse groupée versus les données de la cohorte chez les patients non traités,
- la pertinence clinique de l'effet observé en termes de survie, issue de données groupées, la question de la méthode choisie pour faire cette analyse (données groupées plutôt que méta-analyse),
- la puissance de 20 % observée sur les résultats de mortalité dans l'étude ASCEND, qui pose question.

► Votes

M. GUILLEVIN, M. ROSTOKER et M. GUILLOT 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
Maintien du SMR modéré	11
Modification : SMR important	6
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR IV	17
Modification : ASMR III	0
Abstention	0

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

FERINJECT (Carboxymaltose ferrique)

Le laboratoire VIFOR France SA conteste la rédaction de l'avis du 19 novembre 2014 pour ce qui concerne la présentation des données disponibles relatif à la réévaluation de l'ASMR de FERINJECT 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion, dans l'indication :

« Traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées.
Le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés. »

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 5 novembre 2014

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

« FERINJECT apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à VENOFER. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande de réévaluation de l'ASMR faite par le laboratoire,
- les données cliniques fournies pour justifier l'ASMR IV demandée,
- la seule alternative disponible actuellement, VENOFER,
- les modalités d'administration et la posologie recommandée,
- le fait que ces spécialités soient en réserve hospitalière, compte-tenu de leur profil de tolérance,
- les études pivot fournies,
- les données dans la maladie de l'intestin, le profil des patients inclus dans l'étude, la méthodologie (non-infériorité puis supériorité), le critère de jugement principal choisit (pourcentage de patients avec augmentation du taux d'Hb à 3 mois),
- les différences entre les 2 groupes de doses totales de fer reçues dans les études,
- le profil de tolérance observé dans cette étude,
- les données disponibles chez les insuffisants rénaux et les différences observées en termes de pertes sanguines chez les patients dialysés ou non, ainsi que les besoins en Fer associés,
- les effets indésirables spécifiques observés chez les insuffisants rénaux dialysés,
- l'absence de données comparatives chez les patients hémodialysés en termes d'efficacité et l'existence de données en termes de stress oxydatifs qui ne montrent pas de différence,
- les données issues de l'étude de non-infériorité chez les patients non dialysés,
- l'absence d'élément démontrant une supériorité de FERINJECT par rapport à VENOFER chez les insuffisants rénaux,
- la place dans la stratégie thérapeutique de FERINJECT,
- l'intérêt de disposer d'un fer injectable administrable sur une courte durée,
- le problème posé par les patients nécessitant de grandes quantités de fer.

► Votes

M. SICHEL 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	15
Changement : ASMR IV	5
Abstention	0

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande initiale de réévaluation de l'ASMR et les conclusions rendues par la Commission de la transparence en novembre 2014,
- les demandes du laboratoire en termes de présentation des résultats des études cliniques, dans le cadre de l'audition,
- un rappel historique de la mise sur le marché de VENOFER et de la mise en réserve hospitalière,
- la fréquence de la carence martiale et ses complications,
- les marqueurs de cette carence,
- les molécules différentes contenues dans les 2 spécialités de fer injectable, FERINJECT et VENOFER, leurs propriétés respectives et leurs conséquences cliniques selon l'expert du laboratoire,
- les schémas posologiques différents de ces deux spécialités,
- un rappel de la méthodologie et des résultats de l'étude FERGICOR (non-infériorité puis supériorité),
- le fait que la prescription en 1^{ère} intention de fer oral ne soit pas recommandée dans toutes les MICI selon l'expert du laboratoire,
- un rappel de la méthodologie, du critère principal et des résultats de l'étude REPAIR-IDA réalisée dans les conditions de posologie conformes au RCP américain (posologie différente de celle recommandée en France) selon l'expert du laboratoire,
- le nombre d'injections nécessaire avec FERINJECT, moindre par rapport à VENOFER,
- le fait que même si l'objectif de ces études était de comparer des schémas posologiques, les doses de fer administrées ont été différentes dans les 2 groupes de traitement FERINJECT et VENOFER,
- l'absence de données de qualité de vie.

► Votes

Au vu des remarques et demandes du laboratoire qui portent sur des aspects rédactionnels de l'avis, celles-ci vont être revues et appréciées, une nouvelle version de l'avis sera soumise aux membres à la prochaine séance (4 mars 2015).

PROHANCE (gadotéridol)

Le laboratoire BRACCO IMAGING France conteste la rédaction de l'avis du 19 novembre 2014, pour ce qui concerne la présentation de MULTIHANCE en tant que médicament à risque modéré de fibrose néphrogénique. Cet avis avait été émis lors du renouvellement d'inscription de ProHance 1396,5 mg / 5 ml, 2793,0 mg / 10 ml, 4189,5 mg / 15 ml, 4748,1 mg / 17 ml et ProHance 5586,0 mg / 20 ml, solution injectable, dans l'indication :

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire chez l'adulte et l'enfant :

- Pathologies cérébrale et médullaire.
- Pathologie du rachis.
- Pathologies du corps entier. »

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 5 novembre 2014

Par ailleurs, le laboratoire sollicite une réévaluation de l'ASMR à IV avec l'argumentaire suivant :

« De même que la CT l'a récemment reconnu pour DOTAREM, sur la base des mêmes éléments et niveaux de preuve que ceux disponibles pour PROHANCE et présentés dans ce dossier, nous sollicitons une ASMR de niveau IV pour PROHANCE en termes de tolérance, par rapport à MAGNEVIST et OMNISCAN, pour toutes les indications. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de l'examen de cette spécialité : une demande de réévaluation de l'ASMR faite par le laboratoire,
- son indication et les conclusions de la Commission dans ses précédents avis,
- l'étude de phase IV randomisée en double aveugle comparant PROHANCE à GADOVIST, son critère principal et ses résultats reposant sur une échelle de préférence qui démontrent la non-infériorité,
- la subjectivité du critère principal choisi,
- un rappel de pharmacovigilance sur les fibroses néphrogéniques systémiques (FNS) et des conclusions de l'EMA qui a classé les différentes spécialités à base de gadolinium en fonction de leur niveau de risque de FNS, avec un risque faible pour PROHANCE, DOTAREM et GADOVIST.
- la réflexion de la DGS concernant cette spécialité par rapport à l'avis rendu pour DOTAREM, et sur l'opportunité de différencier, en termes de SMR, les spécialités à base de gadolinium à risque élevé de FNS de celles à moindre risque,
- la décision de la Commission de la transparence de rappeler les spécialités à base de gadolinium à risque élevé de FNS (OMNISCAN, MAGNEVIST).

► Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	20
Changement du SMR	0
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	0
Changement : ASMR IV	20
Abstention	0

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel des conclusions proposées par la Commission de la transparence lors de l'examen de ce radio-diagnostique en novembre 2014,
- la demande du laboratoire de voir supprimer la référence à MULTIHANCE qu'il commercialise aussi,
- la demande initiale d'ASMR IV par rapport aux produits à risque de fibrose néphrogénique systémique (FNS),
- le risque de FNS similaire entre les produits classés à risque élevé ou modéré selon le laboratoire,
- la FNS, événement rare, ayant un lien avec l'administration de produits de contraste à base de gadolinium,
- les mesures préconisées par l'EMA dans l'utilisation des produits de contraste à base de gadolinium, selon le niveau de risque de FNS,
- les bases de la classification des produits selon leur risque de FNS, contestées par le laboratoire mais maintenues par les autorités d'enregistrement.

► Votes

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

Mme DEGOS était absente lors de l'examen du dossier.

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR IV et de son libellé	0
Modification demandée par le laboratoire : ASMR IV et suppression de MULTIHANCE dans le libellé	0
Modification : ASMR V versus GADOVIST	18
Abstention	0

Suite à l'audition et après discussion et vote, la CT décide de modifier son avis et demande à ce que l'on réévalue les spécialités de gadolinium à risque élevé de FNS. De plus, elle demande à ce que les avis des spécialités à faible risque de FNS soient harmonisés.

06 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

06.1 Examens de la réunion du 4 février 2015

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

Spécialités concernées :

- DEXERYL
- GAZYVARO
- INDUCTOS
- TAXOTERE
- VITAROS

Ainsi que les spécialités à base d'olmésartan :

- ALTEIS
- ALTEISDUO
- AXELER
- CoOLMETEC
- OLMETEC
- SEVIKAR

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	16
Contre	0
Abstention	0

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

Spécialité	Membres
DEXERYL	M. GUILLOT
GAZYVARO	M. GUILLOT, M. GUILLEVIN et M. ROSTOKER
VITAROS	M. GUILLEVIN et M. DUFOUR
TAXOTERE	M. DUFOUR, M. ROSTOKER et M. GUILLEVIN
Spécialités à base d'olmésartan	M. DUFOUR, M. JIAN, M. GUILLOT et Mme DURANTEAU

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

06.2 Compte-rendu de la réunion du 4 février 2015

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

06.3 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 CT.

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	14
Contre	0
Abstention	0

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

Spécialité	Membres
PRINZIDE	M. GUILLOT
DEXPANTHENOL SANDOZ CONSEIL	Mme DURANTEAU

Par ailleurs, M. BINARD, M. GUILLEVIN, M. SICHEL, M. ROSTOKER, M. DUFOUR et Mme DEGOS étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

TECTASIM (Immunoglobuline humaine normale (plasmatique))

► Présentation de la demande

Le laboratoire BIOTEST PHARMA GMBH demande l'inscription aux collectivités de TECTASIM 50 mg/ml, solution pour perfusion, dans l'indication :

«Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les situations suivantes:

- Syndromes d'immunodéficience primaire avec altération de la production d'anticorps.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'une leucémie lymphocytaire chronique chez qui un traitement prophylactique par antibiotiques a échoué.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à une immunisation contre le pneumocoque.
- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (TSCH).
- SIDA congénital avec infections bactériennes à répétition.

Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les situations suivantes:

- Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'enfant ou l'adulte à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire
- Syndrome de Guillain et Barré
- Maladie de Kawasaki. »

▮ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription de cette immunoglobuline IV (Ig IV),
- les différentes indications de cette spécialité, identiques aux autres Ig disponibles,
- la composition respective en IgA / IgG de cette spécialité,
- la demande du laboratoire,
- les 3 études disponibles dans la PTI et les DPI et les résultats du même type que ceux observés avec les autres Ig,
- le profil de tolérance de cette spécialité, conformément au profil connu pour les autres Ig.

▮ Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	16
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	16
Abstention	0

07 AUTRES POINTS

07.1 Règlement intérieur de la CT

Les propositions de modifications sont présentées et discutées en séance. Celles-ci concernent principalement :

- la possibilité pour le Collège d'exercer les attributions de la Commission,
- la définition, les modalités de soumission et de prise en compte des nouvelles données soumises par les laboratoires en cours d'instruction.

Le document a été adopté en séance.

07.2 Présentation base de données Hepather (VHC)

La cohorte Hepather VHC-VHB (ANRS) a été présentée à la Commission, avec notamment une présentation de ses objectifs :

- 1) améliorer la qualité de la prise en charge thérapeutique en tenant compte du profil des patients,
- 2) le suivi de l'évolution épidémiologique,
- 3) l'étude de l'efficacité dans la vraie vie,
- 4) l'évaluation du coût-efficacité de chaque stratégie,
- 5) la création d'une base de données clinique,

Il a également été rappelé :

- l'importance du nombre de patients prévus : 25 000 patients,
- les réseaux sollicités et les infrastructures spécifiques disponibles,
- l'importance de la biobanque disponible à terme (1 million de prélèvement),
- la gouvernance de ce projet,
- les critères d'inclusion des patients de cette cohorte,
- les 82 centres de référence participants.

Une nouvelle présentation des données de cette base est souhaitée par la Commission, dans un délai d'environ 1 an.

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

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

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

Les médicaments concernés sont :

VIEKIRAX (ombitasvir / paritaprévir / ritonavir)

EXVIERA (dasabuvir)

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>