

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Compte rendu de la réunion du 21 juin 2017

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

<b>01</b>	LISTE DES PRESENTS.....	2
<b>02</b>	REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE .....	3
<b>03</b>	EXAMEN DES DEMANDES.....	4
	JUNIMIN (Gluconate de zinc, Gluconate de cuivre, Gluconate de manganèse, Iodure de potassium, Sélénite de sodium)	4
	LEMTRADA (alemtuzumab)	5
	TAGRISSO (osimertinib)	6
	TROLOVOL (D-pénicillamine)	7
<b>04</b>	PHASES CONTRADICTOIRES .....	9
<b>04.1</b>	AUDITION DES LABORATOIRES	9
	VENCLYXTO (vénétoclax)	9
	VIDAZA (azacitidine)	12
	XALKORI (crizotinib)	15
<b>05</b>	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	19
<b>05.1</b>	EXAMENS DE LA REUNION DU 7 JUIN 2017	19
<b>05.2</b>	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 7 JUIN 2017	19
<b>05.3</b>	PROCEDURES SIMPLIFIEES	19
<b>06</b>	AUTRES POINTS .....	20
<b>06.1</b>	FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE	20
	HUMIRA (adalimumab)	20
<b>06.2</b>	POINT D'INFORMATION HYPONATREMIE	20

# 01 LISTE DES PRESENTS

## Membres titulaires et suppléants

### **Présents**

M. Christian THUILLEZ, Président  
Mme Françoise DEGOS, Vice-présidente  
M. Jean PONSONNAILLE, Vice-président

M. Nicolas ALBIN  
M. Driss BERDAI  
M. Aymeric BINARD  
M. Jacques BIRGE  
Mme Diane BRAGUER  
Mme Marie DAUBECH-TOURNIER  
M. Patrick DUFOUR  
Mme Valérie GARNIER  
M. Bernard GUILLOT  
M. Raymond JIAN  
M. Bernard LORCERIE  
M. Jean-Christophe MERCIER  
M. Gérard NGUYEN DUC LONG  
M. Patrice NONY  
M. Michel ROSENHEIM  
M. Guy ROSTOKER  
M. Claude SICHEL  
M. Jean-Pierre THIERRY

### **Excusés**

M. Yossi BONNAIRE  
M. Denis DUBOC  
M. Dominique LUTON  
M. Olivier SAINT JEAN  
M. Rémi VARIN  
M. Gérard VIENS

## Membres ayant une voix consultative présents

DSS : Mme Audrey TANGUY  
DGS : Mme Isabelle DELOFFRE  
DGOS : Mme Agnès LAFOREST-BRUNEAUX

## Haute Autorité de Santé

Mme Anne d'ANDON  
Mme Caroline TRANCHE  
Mme Célestine BOIDIN  
Mme Claire BROTONS  
Mme Virginie CRESPEL  
M. Bachir DAHMANI  
M. Thierno DIATTA  
Mme Judith FERNANDEZ  
Mme Mathilde GRANDE  
Mme Valérie IZARD  
M. Alexandre JABALLAH  
Mme Sarah KONE  
M. Bertrand MUSSETTA  
Mme Mathilde NAUSSANS  
Mme Jade PUTZOLU  
Mme Chloé REBSTOCK  
M. Patrick SEMENZATO  
Mme Julie TARANSAUD  
Mme Camille THOMASSIN

Mme Sylvie DUTHU

Mme Magali COGNET  
Mme Agathe DOUTRIAUX  
M. Henri MARTIN

## 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

### JUNIMIN (Gluconate de zinc, Gluconate de cuivre, Gluconate de manganèse, Iodure de potassium, Sélénite de sodium)

#### ► Présentation de la demande

Le laboratoire AGUETTANT demande l'inscription aux collectivités de JUNIMIN, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication :

« JUNIMIN est utilisé dans le cadre d'un protocole nutritionnel par voie intraveineuse pour couvrir les besoins de base en oligo-éléments chez les nouveau-nés prématurés ou nés à terme, les nourrissons et les enfants. »

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

« JUNIMIN® est le seul mélange injectable d'oligo-éléments pédiatriques dont la composition est conforme aux recommandations en vigueur. Les principes actifs sont exempts de sels de chlorure afin de réduire les risques d'acidose métabolique, facteur de risque d'évènements cliniques graves. Le choix d'un conditionnement différent du verre permet de prévenir la diffusion de l'aluminium provenant du verre, dans la solution. »

« Compte tenu :

- des besoins non couverts chez le prématuré,
- des besoins mal couverts chez le nouveau-né à terme, le nourrisson ou l'enfant,
- de la composition de JUNIMIN® qui respecte les recommandations actuelles,
- de la sélection de principes actifs exempts de chlorures afin de réduire le risque d'acidose métabolique, facteur de risque d'évènements cliniques graves,
- de la sécurité pharmaceutique plus importante comparativement à une spécialité conditionnée en verre (réduction de l'apport en aluminium, source d'altérations du développement neurologique notamment),

*l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de JUNIMIN® est mineure (de niveau IV) dans la prise en charge de la population pédiatrique sous nutrition parentérale. »*

#### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les situations cliniques justifiant la mise en place d'une nutrition parentérale, chez l'enfant,
- l'arrêt de commercialisation de la solution oligoéléments Aguetant pour enfants et nourrissons,
- le fait que la composition de JUNIMIN soit conforme aux recommandations,
- l'absence de donnée clinique spécifique.

#### ► Votes

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

#### **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

## LEMTRADA (alemtuzumab)

### ► Présentation de la demande

Suite à la demande du laboratoire GENZYME SAS, la Commission réévalue le Service Médical Rendu de LEMTRADA 12 mg, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication :

« chez les patients ayant une forme sévère de SEP-RR définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de gadolinium), malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou de 2<sup>ème</sup> ligne. »

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

*« important dans le traitement des patients ayant une forme sévère de SEP-RR définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de gadolinium), malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou de 2<sup>ème</sup> ligne. »*

**Une audition a eu lieu à la séance du 25 octobre 2017.**

## TAGRISSO (osimertinib)

### ► Présentation de la demande

A la demande du laboratoire ASTRAZENECA, la Commission réévalue le Service Médical rendu, l'Amélioration du Service Médical Rendu et la population cible de TAGRISSO 40 mg, 80 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication :

« TAGRISSO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. »

*La réévaluation à la demande du laboratoire ne concerne que les patients ayant acquis la mutation EGFR T790M au cours de leur traitement de 1ère ligne par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR. »*

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

*« TAGRISSO apporte une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau III en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du CBNPC localement avancé ou métastatique, présentant la mutation activatrice de l'EGFR et ayant développé, au cours de leur traitement de 1ère ligne par un ITK-EGFR, la mutation de résistance au traitement T790M, par rapport au traitement de référence »*

Il demande également l'octroi d'un ISP important et une révision de la population cible.

**Une audition a eu lieu à la séance du 13 septembre 2017.**

## TROLOVOL (D-pénicillamine)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire EREMPHARMA demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé, dans sa nouvelle indication :

« Traitement de l'intoxication au plomb ».

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

*« TROLOVOL 300mg, comprimé pelliculé est une nouvelle alternative possible aux traitements existants avec une efficacité et une tolérance comparables pour les patients intolérants ou en cas d'indisponibilité des alternatives.*

*TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé apporte une économie indéniable dans le coût de traitement comparativement aux thérapeutiques déjà existantes. Compte tenu de ces éléments, le Laboratoire EREMPHARMA considère que l'amélioration du service médical rendu par TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé est de niveau IV (mineure) du fait de l'absence de progrès thérapeutique dans l'indication thérapeutique concernée mais de l'avantage en termes de tolérance que représente l'absence de phtalates. Le Laboratoire EREMPHARMA considère que l'économie apportées par TROLOVOL 300 mg, comprimé pelliculé dans le cout de traitement de cette pathologie le rend éligible au remboursement à 65%.»*

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les propriétés chélatrices de la molécule, déjà connues avec le cuivre et son AMM existante dans la maladie de Wilson,
- l'extension d'indication dans l'intoxication au plomb pour les adultes et les enfants,
- le diagnostic d'intoxication au plomb chez l'enfant, qui repose d'abord sur l'anémie par carence martiales puis, sur le retard de développement,
- l'absence de seuil de toxicité avec le plomb (Pb),
- la modification du seuil d'intervention thérapeutique, aujourd'hui à 50 µg/ml de plombémie,
- le caractère très rare des intoxications au plomb en France et leur gravité,
- la difficulté à estimer la population cible,
- les alternatives disponibles et la disponibilité de chélateurs en IV et d'un chélateur disponible en voie orale (succimer)
- les données déposées à savoir 2 études non comparatives et 1 revue de la littérature,
- l'absence de donnée robuste dans cette extension d'indication avec la D-pénicillamine,
- le profil de tolérance défavorable de TROLOVOL, comparativement à celui du succimer,
- l'impossibilité d'administrer TROLOVOL chez les enfants de moins de 6 ans en raison de la forme galénique et des posologies, contrairement au succimer,
- l'action symptomatique des chélateurs qui agissent sur la plombémie, sans impact démontré sur le retard mental par exemple,
- l'absence de place de TROLOVOL dans la stratégie thérapeutique actuelle.

## ▸ Votes

M. SAINT-JEAN était absent lors de l'examen du dossier.

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

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	21
Abstention	0



## 04 PHASES CONTRADICTOIRES

### 04.1 Audition des laboratoires

#### VENCLYXTO (vénétoclax)

Le laboratoire AbbVie France conteste les conclusions de l'avis du 3 mai 2017 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de VENCLYXTO 10 mg, 50 mg et 100 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

« Venclyxto en monothérapie est indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

Venclyxto en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. »

#### ► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 19 avril 2017

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

« Le service médical rendu par la spécialité VENCLYXTO est important dans le traitement des patients atteints d'une LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et, en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53, chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du BCR. »

« VENCLYXTO apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients adultes atteints de LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et, en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53, chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du BCR. »

#### ► Expertise externe

M. Jacques-Olivier BAY, expert externe, a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts attestant d'une absence de conflit d'intérêt, la Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport.

#### ► Partie prenante

L'association Soutien, Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et à la maladie de Waldenström (SILLC) a contribué à cette évaluation en tant que partie prenante. Sa contribution a été transmise à l'ensemble des membres de la Commission.

#### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la leucémie lymphoïde chronique,
- la stratégie thérapeutique,
- la 1<sup>ère</sup> ligne (patients naïfs) en cas de délétion, 17p/mutations de TP53 et le peu de patients pour lesquels les données sont disponibles,
- l'impossibilité d'utiliser l'ibrutinib dans certains cas : troubles du rythme, risque hémorragique, interactions médicamenteuses,
- la grande difficulté à analyser les données, très mal présentées dans le dossier,
- la question de l'éligibilité des patients au traitement dans une étude,
- l'efficacité,
- le syndrome de lyse tumorale observé avec ce médicament,
- le nombre de patients au stade A de Binet, leur inclusion dans l'essai, l'absence d'analyse selon ce stade,
- la stratégie thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne,

- les patients au stade A même s'il y a une délétion 17p ne sont pas traités en France,
- l'intérêt d'utiliser un médicament avec un autre mécanisme d'action que l'ibrutinib en cas d'échec,
- le caractère peu prédictif de la survie du critère de réponse,
- le faible nombre de malades en 1<sup>ère</sup> ligne,
- le caractère innovant de ce médicament selon l'INCA,
- le caractère prématuré de l'AMM,
- le risque de résistance au caractère ciblé de ce médicament,
- la situation clinique où un patient naïf n'est éligible ni à ibrutinib ni à idelalisib,
- la nécessité de réévaluer ce médicament dans un délai de 1 an.

#### ▮ Votes

M. ROSTOKER, Mme TOURNIER et M. VIENS n'ont participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

### **1/ Chez les patients avec délétion 17p inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B**

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

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

### **2/ Chez les patients avec délétion 17p en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B**

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	11
SMR modéré	3
SMR faible	1
SMR insuffisant	2*
Abstention	1

\*dont la voix de M.ROSENHEIM au motif « du caractère uniquement descriptif des données présentées et de l'utilisation d'un critère de jugement non pertinent car ne constituant pas un critère de substitution pour la survie. »

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	15
ASMR IV	0
ASMR III	0
Abstentions	3

### **3/ Chez les patients sans délétion 17p chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B**

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	11
SMR modéré	4
SMR faible	0
SMR insuffisant	2*
Abstention	1

\*dont la voix de M.ROSENHEIM au motif « du caractère uniquement descriptif des données présentées et de l'utilisation d'un critère de jugement non pertinent car ne constituant pas un critère de substitution pour la survie. »

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	13
ASMR IV	2
ASMR III	0
Abstentions	3

#### ▮ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les modalités de développement du venetoclax dans la LLC et la rapidité de ce développement qui a modifié l'indication initiale, décrites par le laboratoire,
- le besoin non couvert dans la LLC après des échecs des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B (BCRi),
- la maladie résiduelle, critère d'importance dans la décision thérapeutique, d'après le laboratoire,
- l'efficacité, soulignée par le laboratoire,
- les données d'ATU,
- les comparateurs,
- l'efficacité, peu satisfaisante, soulignée par le laboratoire,
- l'absence d'étude comparative, alors qu'il existe des traitements,
- le critère de jugement principal qui était le taux de réponse apprécié par les investigateurs en tant que critère de jugement principal et les résultats versus ceux appréciés par un comité indépendant,
- le taux de réponse, important, mais l'absence de comparaison,
- la difficulté de réaliser une étude comparative chez des patients ayant eu > 3 lignes de traitement,
- l'absence de donnée sur le pronostic de ces patients à ce stade,
- les raisons du syndrome de lyse tumorale, expliqué par l'expert du laboratoire,
- les syndromes de lyse tumorale, majoritairement non grave, soulignés par l'expert du laboratoire,

#### ▮ Votes

M. ROSTOKER et Mme TOURNIER n'ont participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	13
Modification : ASMR IV	6
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.**

**Des observations écrites complémentaires ont été examinées à la séance du 5 juillet 2017.**

## VIDAZA (azacitidine)

Le laboratoire CELGENE conteste les conclusions de l'avis du 22 mars 2017 relatif à l'inscription aux collectivités de VIDAZA 25 mg/ml, poudre pour suspension injectable, dans l'extension d'indication :

« Vidaza est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et présentant une LAM avec > 30 % de blastes médullaires selon la classification de l'OMS. »

Le laboratoire est venu accompagné par le Pr. RECHER.

### ► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 8 mars 2017

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III avec l'argumentaire suivant :  
« VIDAZA apporte une amélioration du service médical rendu par VIDAZA modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) présentant une leucémie aiguë myéloblastique avec plus de 30 % de blastes médullaires selon la classification de l'OMS. »

### ► Expertise externe

M. Jacques Olivier BAY expert externe a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts attestant d'une absence de conflit d'intérêt, la Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport.

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription de la LAM avec plus de 30 % blastes et chez des patients non éligibles à la greffe,
- un rappel des indications (SMD) et populations déjà examinées par la Commission et ses conclusions,
- le fait que le conditionnement de cette spécialité ne soit pas adapté à la pratique,
- l'absence d'AMM aux USA dans cette extension d'indication,
- le fait que l'attitude thérapeutique est différente pour les 2 maladies concernées par l'AMM de VIDAZA,
- les facteurs de pronostic IPSS des symptômes myélodysplasiques qui déterminent la stratégie thérapeutique,
- l'évolution de cette maladie, de mauvais pronostic,
- les différences de pronostic en fonction des types de LAM,
- les données épidémiologiques disponibles,
- les médicaments disponibles,
- la question posée par l'indication AMM pour le traitement de la LAM chez les patients non éligibles à l'allogreffe, cette non éligibilité pouvant avoir plusieurs raisons et correspondre à des profils de patients très différents,
- la seule étude disponible, de phase III, ouverte, randomisée versus traitement standard au choix de l'investigateur réalisée chez des patients de plus de 65 ans ayant une LAM nouvellement diagnostiquée,
- l'absence de supériorité démontrée sur le critère de jugement principal,
- les alternatives disponibles qui couvrent globalement le besoin thérapeutique,
- le fait que le traitement d'induction représente le traitement « optimal » des patients, non éligible à la greffe,
- le problème posé par le fait qu'en pratique, un patient inéligible à la greffe peut être éligible à un traitement d'induction,
- le plan de développement non optimal au regard de la prise en charge actuelle.

### ▸ Votes

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

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	19
Abstention	0

### ▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la révision de la demande du laboratoire qui sollicite désormais le remboursement dans une population restreinte de l'AMM avec un SMR important : patients ayant une LAM avec plus de 30% de blastes pour lesquels les alternatives thérapeutiques existantes ne sont pas adaptées, c'est-à-dire ceux ayant une LAM avec des caractéristiques de myélodysplasie et un profil cytogénétique défavorable,
- la demande de maintien du SMR insuffisant chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive, à la cytarabine faible dose ou aux soins de support
- la description, par l'expert du laboratoire, de la prise en charge actuelle des LAM uniquement chez les patients âgés de plus de 60 ans
- la place de l'azacitidine en 2017 selon l'expert
- la prise en charge ambulatoire possible avec l'azacitidine et la facilité d'utilisation de ce médicament, d'après l'expert du laboratoire,
- la description de l'étude pivot de phase III comparant l'azacitidine à un « traitement conventionnel » qui comprenait trois alternatives différentes : absence de traitement, cytarabine à faible dose, chimiothérapie standard,
- l'hétérogénéité de la population incluse,
- le caractère non concluant de l'étude pivot ayant comparé l'azacitidine à un traitement conventionnel sur la survie globale (critère principal),
- l'absence d'ajustement du risque alpha prévu au protocole pour permettre des comparaisons multiples
- la non recevabilité de la méthode visant à identifier, a posteriori, des sous-groupes répondeurs dans une étude négative,
- la cytarabine à faible dose, comparateur cliniquement pertinent d'azacitidine, d'après l'expert du laboratoire,
- l'absence de donnée méthodologiquement recevable permettant de comparer azacitidine à la cytarabine faible dose,
- la difficulté d'administrer l'aracytine à faible dose au domicile du patient, en raison de la gravité de la maladie
- l'absence de place de VIDAZA dans la prise en charge des patients ayant une LAM avec caractéristiques de myélodysplasie consécutive à un syndrome myélodysplasique (SMD) traité par VIDAZA dans le cadre du SMD

### ► Votes

M. ROSTOKER et Mme TOURNIER n'ont participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. BINARD et M. SAINT-JEAN étaient absents lors de l'examen du dossier.

Dans la sous-population revendiquée par le laboratoire : « patients atteints de LAM avec plus de 30% de blastes pour lesquels les alternatives thérapeutiques existantes ne sont pas adaptées. »

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

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
Maintien du SMR insuffisant	18
Modification : faible	0
Modification : modéré	0
Modification : important	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.**

## XALKORI (crizotinib)

Le laboratoire PFIZER conteste les conclusions de l'avis du 8 mars 2017 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de XALKORI 200 mg et XALKORI 250 mg, gélule, dans l'extension d'indication :

« XALKORI est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé. »

Le laboratoire est venu accompagné par le Pr. Nicolas GIRARD.

### ► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 22 février 2017

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

« Le SMR est important dans le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC ROS1 positif et avancé »

« Compte tenu :

- des résultats d'efficacité et de tolérance de XALKORI dans le traitement du CPNPC ROS1 positif et avancé,
- du besoin médical important dans cette indication dont témoignent l'instauration d'un programme AcSé et l'octroi d'une RTU par l'ANSM,
- de l'absence d'alternative thérapeutique pour les patients atteints d'un CPNPC ROS1 positif,

le laboratoire PFIZER sollicite pour XALKORI une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du CPNPC ROS1 positif et avancé. »

### ► Expertise externe

M. Claude LINASSIER, expert externe, a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts attestant d'une absence de conflit d'intérêt, la Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport qui a été lu.

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription chez les patients avec cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ayant des mutations de ROS-1, dès la première ligne,
- la RTU validée par l'ANSM pour la situation d'impasse thérapeutique et l'avis favorable de la HAS concernant sa prise en charge à titre dérogatoire dans cette situation,
- les données disponibles reposant principalement sur l'étude pivot de phase I,
- le nombre de patients ayant un CBNPC ROS-1 positif à un stade avancé inclus dans cette étude (n=53) dont seuls 7 n'auraient pas été préalablement traités (1<sup>ère</sup> ligne),
- la survie sans progression observée de 19,3 mois et la non-atteinte de la durée médiane de réponse objective,
- le profil de tolérance et les principaux effets indésirables observés,
- l'impossibilité de conclure à la valeur pronostique de la présence de mutation ROS-1 sur la base des données disponibles,
- un rappel de la stratégie thérapeutique, orientée par l'état du patient et le statut EGFR,
- les traitements disponibles,
- l'abstract fourni dans le dossier (00-1201), non pris en compte dans la mesure ou le rapport d'étude n'est pas disponible,
- l'étude rétrospective sur une série de cas, dont la méthodologie ne permet pas de quantifier l'apport du crizotinib,
- le fait que le dossier s'axe sur une population restreinte de patients,
- les données issues de l'évaluation de l'activité tumorale du crizotinib (AcSé) en cas

- de mutations oncogènes de différents cancers dont le CBNPC,
- les données préliminaires (phase I) disponibles chez ces patients et l'absence d'études confirmatoires planifiées.
  - Le fait que dans l'indication initiale portant un sous-groupe rare avec mutation ALK, le dossier était fondé sur une étude comparative versus la chimiothérapie
  - l'absence de données d'efficacité de la chimiothérapie dans le sous-groupe de patients ROS1 positif.
  - le fait que l'approche comparative reste indispensable pour apprécier l'intérêt des médicaments,
  - le niveau de preuve de l'approche par cohorte, réalisé avec cette spécialité, non validé,
  - la nécessité de suivre l'efficacité de ce traitement en vie réelle,
  - la nécessité de réévaluer cette spécialité, sur la base d'une étude post-inscription.

#### ▮ Votes

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

#### 1) En première ligne

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	4*
SMR modéré	2
SMR faible	6
SMR insuffisant	9**
Abstention	0

Eu égard à la répartition des voix et en application du règlement intérieur de la Commission, il est procédé à un nouveau vote entre les motions majoritaires.

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR faible	12
SMR insuffisant	9
Abstention	0

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

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

#### 2) En deuxième ligne

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	4*
SMR modéré	7
SMR faible	6
SMR insuffisant	4**
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	15
ASMR IV	4
ASMR III	1*
Abstention	1



\*dont la voix de M. ALBIN au motif que :

« Il existe une multitude de sous-types de cancers pouvant présenter chacun des particularités dits « événements -omics », caractérisés par la présence de biomarqueurs, au sein des cellules cancéreuses et de leur environnement. La médecine de précision, vise à bloquer ou corriger ces perturbations en ciblant les anomalies moléculaires qui en sont responsables. Cette médecine a pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux anomalies de sa tumeur.

La présente évaluation, emblématique de la médecine de précision, concerne la mise en évidence d'une cohorte de patients présentant un cancer du poumon et une altération du Proto-Oncogène ROS conférant une sensibilité au crizotinib. Le niveau d'efficacité obtenu, à partir de données précoces (phase I et II) du médicament, avec des taux de réponses objectives supérieures à 70 %, une médiane de survie sans progression de 19 mois et une médiane de survie globale non atteinte, a permis une mise à disposition rapide grâce à la mise en place d'essais dits « Basket » comme l'essai AcSé puis une Recommandation Temporaire d'Utilisation et enfin une AMM. Le fait qu'il s'agisse d'une cohorte à petit effectif (230 patients) et bénéfique clinique conséquent rend hasardeux la mise en place d'une évaluation clinique classique comparative versus la chimiothérapie et pourrait inciter à une réflexion sur la méthodologie d'évaluation à appliquer à ce type d'innovations thérapeutiques (notion de pari).

Au regard des données disponibles, une évaluation de type SMR important et ASMR III, à partir de la deuxième ligne, m'apparaît adapté. »

\*\*dont la voix de M. ROSENHEIM au motif que :

« L'absence d'au moins une étude comparative portant sur un nombre suffisant de patients, a fortiori dans une pathologie dont le pronostic n'est pas connu, et permettant d'estimer l'efficacité et l'importance de l'effet du produit, ne rend pas souhaitable sa prise en charge au titre de la solidarité nationale. »

## ▀ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le nombre de patients avec translocation du gène ROS,
- la demande de réévaluation qui ne porte que sur la 2<sup>ème</sup> ligne et plus,
- la recherche de translocation du gène ROS qui se fait dans le cadre du programme de l'INCA ACsé,
- la stratégie thérapeutique de prise en charge de patients en 2<sup>ème</sup> ligne : docétaxel ou pémétréxed, selon l'avis de l'expert du laboratoire,
- l'efficacité faible du docétaxel et du pémétréxed dans cette ligne de traitement, selon l'avis de l'expert,
- le besoin médical important dans cette indication,
- une étude qui suggère, d'après le laboratoire, que les traitements ciblant les anomalies moléculaires, augmenteraient la survie des patients et la recevabilité discutée de ce constat,
- les données disponibles très limitées et non comparatives,
- la faisabilité d'un essai clinique randomisée versus chimiothérapie chez les patients ROS,
- l'efficacité possiblement similaire de XALKORI et pémétréxed et l'absence de données comparatives permettant de le confirmer ou l'infirmer,
- la variabilité de résultats au sein des études,
- la toxicité, notamment cardiaque,
- l'obtention d'une RTU, mais uniquement en impasse thérapeutique et non en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne,
- l'absence de développement et d'études en cours dans les indications à évaluer,
- les situations d'évaluations jugées similaires par le laboratoire, alors que les exemples cités recourent des réalités différentes,

## ▮ Votes

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

### **Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR) en 2<sup>ème</sup> ligne**

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
Maintien du SMR modéré	12
Modification : SMR important	3
Modification : SMR insuffisant	6
Abstention	0

### **Vote relatif à l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) en 2<sup>ème</sup> ligne**

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
Maintien de l'ASMR V	18
Modification : ASMR IV	1
Abstentions	2

**En 1<sup>ère</sup> ligne : 20 voix pour ne pas revenir sur le vote et une abstention.**

Suite à l'audition et après discussion et vote, la Commission décide de maintenir son avis et de préciser sa demande d'étude comparative versus la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte.

**L'adoption de l'avis est reportée à la prochaine séance (05/07/2017).**

## 05 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

### 05.1 Examens de la réunion du 7 juin 2017

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 7 juin 2017 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

**L'adoption de GARDASIL 9 a été reportée à la prochaine séance.**

Spécialités concernées :

- AVASTIN
- EYLEA
- LUCENTIS
- ISOPEDIA
- OLUMIANT
- ULTIBRO BREEZHALER

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

Par ailleurs, M. BINARD, M. BIRGE, M. JIAN, M. NGUYEN et M. SAINT-JEAN étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

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

Spécialité	Membres
AVASTIN, EYLEA, LUCENTIS, ULTIBRO BREEZHALER	M. MERCIER et M. ROSTOKER
ISOPEDIA, OLUMIANT	M. ROSTOKER

### 05.2 Compte-rendu de la réunion du 7 juin 2017

Le compte-rendu de la réunion du 7 juin 2017 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.

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

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

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

Spécialité	Membres
NEORAL, SANDIMMUN, EXFORGE	M. MERCIER

## 06 AUTRES POINTS

---

### 06.1 Fiche d'Information Thérapeutique

#### HUMIRA (adalimumab)

Le document a été approuvé en séance.

### 06.2 Point d'information hyponatrémie

Un point d'information sur les hyponatrémies liées à l'administration de solutés administrés par voie intraveineuse est effectué :

- l'utilisation de solutés glucosé seul, qui expose à un risque d'hyponatrémie potentiellement grave,
- avec un retard à la prise en charge des effets indésirables,
- le PRAC travaille sur un signal d'hyponatrémie associé à l'utilisation de solutés glucosé, administrés par voie I.V.,
- les décisions réglementaires des agences compétentes, à venir,
- la modification des RCP attendue,
- en France, l'ANSM qui a d'ores et déjà élaboré une lettre aux prescripteurs visant à alerter sur les risques associés avec les solutés I.V., dont le glucose 5%,
- le fait que la CT rédigera une fiche de bon usage (qui fera des recommandations) sur la bonne utilisation des solutés glucosés, une fois les conclusions du PRAC rendues.

**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>**