HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 30 mai 2018

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

01 LISTE DES PRESENTS 2

02 REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE 3

03 EXAMEN DES DEMANDES 4

CAPRELSA (vandétanib) 4
HUMIRA (adalimumab) 6
MIMPARA (cinacalcet) 8
OPTIKINZY (norgestimate/éthinylestradiol) 10
PEGASYS (peginterféron alfa-2a) 11
SONOVUE (hexafluorure de soufre (microbulles)) 12
ZEJULA (niraparib) 14

04 PHASES CONTRADICTOIRES 16

04.1 AUDITION DES LABORATOIRES 16
TECENTRIQ (atezolizumab) deuxième partie : cancer bronchique 16
04.2 OBSERVATIONS ECRITES 19
SIKLOS (hydroxycarbamide) 19

05 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS 20

05.1 EXAMENS DE LA REUNION DU 16 MAI 2018 20
05.2 ADOPTION - (RE) EVALUATION DES SPECIALITES INDIQUEES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCLEROSE EN PLAQUES (SEP) 20
05.3 ADOPTION REPATHA 22
05.4 COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 16 MAI 2018 22
05.5 PROCEDURES SIMPLIFIEES 22

06 AUTRES POINTS 23

06.1 FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE 23
TALTZ (ixékizumab) 23
06.2 SEANCE DE TRAVAIL : PRESENTATION HEPATHER 23

01 LISTE DES PRESENTS

Membres titulaires et suppléants	Membres ayant une voix consultative présents
Présents	
M. Christian THUILLEZ, Président	
Mme Françoise DEGOS, Vice-présidente	ANSM : M. Patrick MAISON
M. Jean PONSONNAILLE, Vice-président	CNAMTS : Mme Caroline DESSAUCE
	DSS : Mme Audrey TANGUY
M. Driss BERDAI	DGS : Mme Isabelle DELOFFRE
M. Aymeric BINARD	DGOS : Mme Agnès LAFOREST-BRUNEAUX
M. Jacques BIRGE	DGOS : M. Julien OLLIVIER
M. Yossi BONNAIRE	
Mme Diane BRAGUER	
Mme Marie DAUBECH-TOURNIER	
M. Patrick DUFOUR	
M. Michel GERSON	
M. Pascal GUERET	
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. Olivier SAINT JEAN	
M. Jean-Pierre THIERRY	
M. Gérard VIENS	
Excusés	**Invité**
Mme Valérie GARNIER	M. Stanislas POL
M. Dominique LUTON	

Haute Autorité de Santé	
Mme Anne d'ANDON	Mme Sylvie DUTHU
Mme Caroline TRANCHE	
Mme Mathilde GRANDE	M. Romain PARMENTIER
Mme Déborah BACQUET	M. Sorin STANEL
Mme Célestine BOIDIN	
M. Aurélien BUONVINO	
Mme Corentine CAULIEZ	
Mme Delphine CHAVADE	
M. Bachir DAHMANI	
M. Thierno DIATTA	
Mme Judith FERNANDEZ	
Mme Valérie IZARD	
Mme Evelyne JOUBERT	
Mme Sarah KONE	
Mme Hanane LAOUAR	
Mme Sandrine MARTINEZ	
M. Bertrand MUSSETTA	
Mme Marion PINET	
Mme Jade PUTZOLU	
Mme Chloé REBSTOCK	
Mme Julie TARANSAUD	
Mme Camille THOMASSIN	

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

CAPRELSA (vandétanib)

Présentation de la demande

Le laboratoire SANOFI AVENTIS France demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de CAPRELSA 100 mg et 300 mg, comprimé pelliculé, dans l'extension d'indication :

> « Caprelsa est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique. Caprelsa est indiqué pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans.
>
> Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel.»

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :
« Caprelsa apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde chez ces patients, au même titre que dans la population adulte. »

Expertise externe

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

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la maladie, sa sévérité et la durée de survie longue,
- le taux de survie globale à 5 ans de 88,2 %,
- l'AMM restreinte à l'âge de 5 ans,
- l'étude de phase II, non comparative ayant inclus 17 enfants/adolescents,
- l'absence de comparateur cliniquement pertinent chez l'enfant,
- l'absence de données comparatives et l'existence de techniques méthodologiques permettant de comparer indirectement une étude monobras versus une autre étude monobras,
- les résultats sur le taux de réponse tumorale objective, critère de jugement principal,
- le profil de tolérance plutôt favorable sur la croissance staturo-pondéral,
- les diarrhées nombreuses, pouvant être liées à la maladie,
- la nécessité de suivre les patients dans un registre pour l'efficacité et la tolérance sur notamment pour documenter l'évolution neuro-cognitive, la croissance staturale et la toxicité cardiaque.

Votes

M. LORCERIE, M. ROSTOKER et M. VIENS n'ont participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
M. BONNAIRE, M. DUFOUR, M. GERSON, M. MERCIER, M. SAINT-JEAN et M. THIERRY étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	8
SMR modéré	4
SMR faible	0
SMR insuffisant	3*
Abstention	0

*dont la voix de M. Rosenheim, considérant l'absence de données d'efficacité pertinentes.

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	13
ASMR IV	1
Abstention	1

HUMIRA (adalimumab)

Présentation de la demande

Le laboratoire ABBVIE demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de HUMIRA 20 mg, 40 mg et 80 mg, solution injectable en seringue préremplie, HUMIRA 40 mg et 80 mg, solution injectable en stylo, HUMIRA 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique prérempli, dans l'extension d'indication :

> « HUMIRA est indiqué dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié. »

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III avec l'argumentaire suivant :
« Service médical rendu important dans la stratégie thérapeutique dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans. »

« Amélioration du Service Médical Rendu de niveau III dans la stratégie thérapeutique, dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la maladie, sa gravité,
- les 2 études cliniques randomisées, en double aveugle versus placebo,
- les patients inclus en échec de la corticothérapie locale ou systémique et en échec au méthotrexate (MTX),
- le critère de jugement principal et les 3 composantes définissant le délai de survenue d'une poussée inflammatoire, dans l'étude SYCAMORE,
- le nombre important de violations majeures au protocole, le souhait de disposer de détails,
- la durée de l'étude SYCAMORE de 18 mois avec un arrêt prématuré suite aux résultats de la 2ème analyse intermédiaire,
- le motif exact de la levée de l'insu non connu dans l'étude SYCAMORE,
- les résultats significatifs et la pertinence clinique de l'allongement du délai de survenue de la rechute dans le groupe HUMIRA par rapport au placebo,
- l'absence d'analyses de sensibilité dans l'évaluation des critères de jugement en fonction des violations au protocole,
- les résultats peu robustes de l'étude ADJUVITE du fait du faible effectif inclus et de la courte durée de traitement (2 mois)
- la possible surestimation de la quantité d'effet au regard des limites méthodologiques des études,
- la diminution de la consommation de corticoïdes topiques et oraux dans les études,
- le fait que l'acuité visuelle n'est pas le critère le plus pertinent dans cette maladie,
- la posologie calculée en poids dans cette indication alors qu'elle est en m^2 dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Votes

En raison du nombre de présents et de leur statut M.BONNAIRE, M. MERCIER et M. VIENS n'ont pas participé aux votes.

1) **Dans population : dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une arthrite juvénile idiopathique chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans, en association au méthotrexate.**

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	6
SMR modéré	14
SMR faible	0
SMR insuffisant	0
Abstention	1

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	6
ASMR IV	15
ASMR III	0
Abstention	0

2) **Dans le reste de l'AMM**

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

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

MIMPARA (cinacalcet)

Présentation de la demande

Le laboratoire AMGEN SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de MIMPARA 30 mg, 60 mg et 90 mg, comprimé pelliculé, dans l'extension d'indication :

> « Hyperparathyroïdie secondaire
> Population pédiatrique
> Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence (voir rubrique 4.4).
> Mimpara peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D selon les besoins (voir rubrique 5.1). »

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR V avec l'argumentaire suivant :
Le service médical rendu de MIMPARA dans le traitement de l'HPTS chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'IRCT chez qui l'HPTS n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence est important.
MIMPARA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des patients âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'IRCT chez qui l'HPTS n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence.

Expertise externe

Mme Claire DOSSIER, expert externe, a été sollicitée pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de ses liens d'intérêts, il n'a pas été identifié de lien de nature à placer l'intéressée en situation de conflit d'intérêt. La Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport.

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la maladie,
- la gravité des PTH en situation d'échec et le besoin médical non couvert,
- les études et leurs nombreuses limites méthodologiques,
- la faiblesse du dossier,
- l'étude comparative versus placebo qui a inclus les patients en fonction de la calcémie totale et non du calcium ionisé, ce qui ne correspond pas à la prise en charge actuelle,
- l'arrêt prématuré de cette étude suite à un décès, sans que le rôle causal de l'hypocalcémie consécutive au traitement par cinacalcet ait pu être exclu le rôle, et dans un contexte de doutes sur une surveillance optimisée des patients d'après l'expert,
- la baisse moyenne de PTHi de 10 % par rapport à l'inclusion,
- la deuxième étude comparative négative sur le critère de jugement principal,
- la place de cinacalcet dans les situations d'échec avec une hypercalcémie documentée, normale haute ou élevée, d'après l'expert
- la population des études sans hypercalcémie, qui ne correspond pas à la population à traiter,
- la réduction de la PTH observée, ce qui de manière indirecte, pourrait avoir un impact sur la morbidité,
- la baisse de la calcémie, attendue pour obtenir une efficacité,
- les doutes sur la dose optimale en raison de possible surdosage dans la première étude et de sous dosage dans la 2ème étude,
- le registre demandé par l'EMA pour documenter le risque d'hypocalcémie,

- la difficulté de réaliser une étude sur des critères cliniques, la difficulté de mesurer l'impact osseux via des biopsies osseuses,
- le fait que tous les enfants ayant une insuffisance rénale terminale ont une ostéodystrophie rénale,
- le profil de tolérance.

Votes

M. DUFOUR n'a participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
M. ROSTOKER et Mme TOURNIER étaient absents lors de l'examen du dossier.
En raison du nombre de présents et de son statut M.VIENS n'a pas participé aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	20
Abstention	0

Des observations complémentaires ont été examinées à la séance du 11 juillet 2018.

OPTIKINZY (norgestimate/éthinylestradiol)

Présentation de la demande

Le laboratoire NEXMED PHARMA demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de OPTIKINZY 250 µg/35µg, indiqué dans :

> « Contraception orale.
> La décision de prescrire OPTIKINZY doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) d'une part, et du risque de TEV associé à OPTIKINZY en comparaison aux autres CHC, d'autre part (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4). »

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR V avec l'argumentaire suivant :
Le service médical rendu est considéré comme important pour les COC contenant du lévonorgestrel ou de la noréthistérone.
Le service médical rendu est donc identique et important pour l'association norgestimate/ éthinylestradiol. »

Une audition a eu lieu à la séance du 11 juillet 2018.
L'avis définitif a été adopté à la séance du 25 juillet 2018.

PEGASYS (peginterféron alfa-2a)

Présentation de la demande

Le laboratoire ROCHE SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de PEGASYS 90 microgrammes, 135 microgrammes et 180 microgrammes, solution injectable, dans l'extension d'indication :

> « PEGASYS est indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique B (HCB) antigène HBe (AgHBe) positif chez des enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus avec une réplication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées. »

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :
« PEGASYS apporte, au même titre que BARACLUDE et VIREAD, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'hépatite B chronique chez des enfants et adolescents non cirrhotiques âgés de 3 ans et plus avec une réplication virale et une élévation persistante du taux d'ALAT sérique prouvées. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel des évaluations de ce médicament dans l'hépatite B et C,
- la prise en charge actuelle en pédiatrie,
- la situation clinique désormais rare,
- l'usage établi de l'IFN déjà recommandé,
- l'étude contrôlée de phase III comparative versus un groupe non traité chez 161 enfants les résultats positifs sur la proportion de patients atteignant une séroconverion Hbe (critère de jugement rincipal),
- la place de PEGASYS, comme adjuvant de la réponse immunitaire,
- l'obtention d'une séroconversion Hbs avec l'interféron, ce qui est synonyme de guérison (environ 8 %),
- le profil de tolérance défavorable en particulier sur le plan psychologique et le retard de croissance staturo-pondéral,
- la durée de traitement de 48 semaines,
- la pégylation et son impact sur la tolérance.

Votes

M. ROSTOKER n'a participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
M. BONNAIRE, M. DUFOUR, M. MERCIER, M. SAINT-JEAN et M. THIERRY étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	18
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR IV	18
Abstention	0

SONOVUE (hexafluorure de soufre (microbulles))

Présentation de la demande

Le laboratoire BRACCO IMAGING France demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de SONOVUE 8 µl/ml, poudre et solvant pour dispersion injectable, dans l'extension d'indication :

> « Echographie des voies excrétrices urinaires
> SONOVUE est indiqué dans l'échographie des voies excrétrices urinaires chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral.»

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :
« ASMR mineure (de niveau IV) sollicitée pour SonoVue dans l'échographie des voies excrétrices urinaires (EVEU) chez l'enfant de la naissance à 18 ans afin de détecter un reflux vésico-urétéral (RVU) compte tenu de l'absence d'exposition aux rayonnements ionisants par rapport à la procédure d'imagerie la plus couramment utilisée en ville pour la détection et le suivi des RVU, l'urétrocystographie radiologique (UCR), ce qui revêt une importance particulière chez les patients pédiatriques en raison de leur développement continu, d'un plus grand renouvellement cellulaire et d'un risque accru de cancer tout au long de la vie basé sur une espérance de vie supérieure à celle d'un adulte. »

Expertise externe

Mme Céline GROSOS, expert externe, a été sollicitée pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de ses liens d'intérêts, il n'a pas été identifié de lien de nature à placer l'intéressée en situation 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 maladie, le reflux gastro-urétéral (RVU) en pédiatrie,
- les différents grades de reflux et leur différence de prises en charge,
- la technique de diagnostic usuelle : la cystographie radiologique rétrograde avec produits de contraste (UCRM),
- la cystographie isotopique, moins irradiante, utilisée pour le suivi,
- l'avantage de SONOVUE, en raison de son caractère non irradiant,
- les résultats de 4 études cliniques ayant comparé la cystographie rétrograde et l'injection de SONOVUE pour détecter les RVU chez l'enfant,
- les résultats sur la sensibilité et la spécificité,
- les résultats qui montrent un taux de diagnostic plus élevé avec SONOVUE, sans que l'UCRM puisse être considérée comme un étalon de vérité,
- les risques associés du sous-diagnostic au regard des conséquences cliniques,
- les résultats concordants de ces 4 études,
- la méta-analyse de ces 4 études réalisées par le laboratoire,
- le profil de tolérance favorable,
- le diagnostic de RVU, très majoritairement en anténatal et par échographie,
- l'importance de réserver les UCRM à des situations précises,
- l'étude demandée par l'EMA pour compléter l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité,
- la place de SONOVUE, après une échographie.

Votes

En raison du nombre de présents et de leur statut M.BONNAIRE, M. MERCIER et M. VIENS n'ont pas participé aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	7
ASMR IV	14
Abstention	0

ZEJULA (niraparib)

Présentation de la demande

La Commission reprend l'examen du 18 avril 2018 de la demande du laboratoire Centre Spécialités Pharmaceutiques d'inscription sécurité sociale et collectivités de ZEJULA 100 mg, gélules, indiqué dans :

> « Zejula est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III avec l'argumentaire suivant :
« Le SMR est important dans les indications de l'AMM »

« Zejula apporte, indépendamment du statut mutationnel BRCA des patientes, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la maladie,
- la modification de la posologie ayant conduit au report de l'examen,
- un rappel de l'évaluation de LYNPARZA, dans une indication plus restreinte aux seules patientes mutées BRCA,
- l'étude de phase III, double aveugle, randomisée avec un plan d'analyse hiérarchisé,
- l'inclusion de patientes sensibles aux sels de platins en rémission complète ou partielle, dans 2 cohortes : gBRCA et non gBRCA,
- le fait que les patientes non gBRCA ont été testés HRD +/HRD-,
- l'interdiction du cross over,
- les résultats sur la survie sans progression dans la cohorte gBRCA (gain de + 15,5 mois),
- les résultats sur la survie sans progression dans la cohorte non Gbrca/HRD+, en accord avec le plan d'analyse hiérarchisé,
- les résultats sur la survie sans progression dans la cohorte non gBRCA (gain de + 5,4 mois),
- l'analyse de la survie globale, avec des médianes non atteintes, dans une analyse non hiérarchisée,
- la stratégie thérapeutique,
- le suivi médian court,
- le gain plus pertinent dans la cohorte gBRCA,
- l'absence de donnée comparative versus olaparib ou bevacizumab chez les patients Gbrca,
- le profil de tolérance défavorable avec une incidence très élevée d'effets indésirables de grades > 3,
- la toxicité hématologique et l'adaptation de dose proposée.

Votes

En raison du nombre de présents et de leur statut M.BONNAIRE, M. MERCIER et M. VIENS n'ont pas participé aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	2
ASMR IV	18
ASMR III	0
Abstention	1

04 PHASES CONTRADICTOIRES

04.1 Audition des laboratoires

TECENTRIQ (atezolizumab) deuxième partie : cancer bronchique

Le laboratoire ROCHE SAS conteste les conclusions de l'avis du 24 janvier 2018 relatif à l'inscription aux collectivités de TECENTRIQ 1 200 mg, solution à diluer pour perfusion, dans l'indicaiton :

> « Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq (voir rubrique 5.1).»

Le laboratoire est venu accompagné par le Dr Nicolas GIRARD.

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 10 janvier 2018

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III avec l'argumentaire suivant :
« TECENTRIQ apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) par rapport au docétaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la classe pharmacologique, anti PD-L1 et non anti PD-1 contrairement aux autres immunothérapies,
- le rappel des conclusions de la Commission concernant les anti PD-1 déjà évalués en 1ère et 2ème ligne métastatique,
- la maladie,
- l'étude de phase III, ouverte, randomisée versus docétaxel,
- le plan statistique de l'étude de phase III,
- le fait que les patients EGFR ou ALK mutés devaient avoir reçu à la fois une chimiothérapie puis un ITK (3ème ligne) avant l'inclusion, contrairement aux patients non mutés qui pouvaient être inclus dès la 2ème ligne,
- l'inclusion dans l'essai de 10% de patients EGFR mutés et de 2 patents ALK mutés,
- la dose fixe reçue de TECENTRIQ,
- les analyses réalisées en fonction du seuil d'expression pdL1,
- les résultats disponibles uniquement chez les premiers 850 patients inclus,
- les résultats conclusifs sur la survie globale versus docétaxel dans la population primaire et dans le sous-groupe de patients PD-L1 ≥ 1%,
- l'absence de donnée spécifique dans les réarrangements ALK,
- la méta-analyse comparant nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab versus docétaxel chez les patients EGFR mutés dans la CBNPC,
- le résultat positif dans l'ensemble de la population, incluant les patients EGFR mutés et donc la possible perte de chance si ces patients étaient exclus,
- la stratégie thérapeutique et l'arrivée de nouveaux traitements en particulier chez les patients ALK+,
- les résultats exploratoires obtenus selon le type histologique du CBNPC (épidermoïde versus non épidermoïde),
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- la tolérance en faveur de l'anti-pdL1 par rapport à la chimiothérapie.

Votes

M. LORCERIE, M. ROSTOKER et M. VIENS n'ont participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
M. BONNAIRE et M. ROSENHEIM et M. SAINT-JEAN étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	17
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR IV	11
ASMR III	6
Abstention	0

Un vote complémentaire a eu lieu à la séance d'adoption du 24 janvier 2018.

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

*Dans l'indication « en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq.», la Commission a souhaité préciser le libellé du SMR concernant la population « ALK + ».

Votes

M. SAINT-JEAN était absent lors de l'examen du dossier.
M. LORCERIE et M. VIENS n'ont participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Volonté de préciser le SMR : Oui	15
Volonté de préciser le SMR Non	1
Abstention	1

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR insuffisant	12
Contre	3
Abstentions	2

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la démonstration de la supériorité d'atézolizumab versus chimiothérapie,
- le gain en survie globale de 4,2 mois en faveur de l'atézolizumab,
- la prise en charge de la maladie,
- les recommandations actuelles de traitement chez les patients EGFR mutés,
- l'absence de place en 2ème ligne chez les EGFR mutés d'après le laboratoire et l'expert l'accompagnant en raison du changement de la stratégie thérapeutique,
- les revendications précises du laboratoire dans le cadre de cette audition, c'est-à-dire, la demande d'exclusion despatients ayant une tumeur EGFR mutée de la population cible, de la stratégie thérapeutique et donc du remboursement,
- le profil de tolérance plus favorable que docétaxel,

- l'absence d'argument méthodologique recevable visant à exclure du remboursement les patients ayant une tumeur EGFR mutée d'après l'analyse statistique réalisée dans un sous-groupe de l'étude,
- un rappel des données disponibles pour les autres immunothérapies disponibles (OPDIVO et KEYTRUDA) en 2ème ligne métastatique,
- l'évolution de la stratégie thérapeutique depuis l'initiation de l'étude pivot, suite à l'arrivée de pembrolizumab dès la 1ère ligne de traitement au stade métastatique.
-

Votes

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

Vote relatif à l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Dans la mesure où les membres de la commission n'ont pas souhaité exclure du remboursement les patients ayant une tumeur EGFR mutée, le vote n'a concerné que l'ASMR.

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR IV	16
Modification : ASMR III	5
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.

04.2 Observations écrites

SIKLOS (hydroxycarbamide)

Suite à l'examen du 7 mars 2018 et aux observations écrites du laboratoire, la Commission examine à nouveau SIKLOS 100 mg, et 1000 mg, comprimé pelliculé sécable.

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la population cible et le calcul,
- l'approche de la prévalence via les chiffres de l'ALD,
- les données issues du PMSI et d'une étude de cohorte qui permettent d'estimer le nombre de patients sévères.

Votes

M. BONNAIRE, M. DUFOUR, M. MERCIER, M. SAINT-JEAN, M. ROSTOKER et M. THIERRY étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif à l'adoption de l'avis modifié suite aux observations

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption selon proposition	18
Contre	0
Abstention	0

05 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

05.1 Examens de la réunion du 16 mai 2018

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 16 mai 2018 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission. **L'adoption d'EQWILATE est reportée à la prochaine séance.**

Spécialités concernées :
- ALECENSA
- ARZERRA
- DECAPEPTYL
- LARTRUVO
- ROACTEMRA

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

En raison du nombre de présents et de leur statut M.BONNAIRE, M. MERCIER et M. VIENS n'ont pas participé aux votes.

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

Spécialité	Membres
ALECENSA	M. ROSTOKER
LARTRUVO et ROACTEMRA	M. ROSTOKER et M. LORCERIE

05.2 Adoption - (Ré) évaluation des spécialités indiquées dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP)

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 16 mai 2018 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission et notamment la demande de précision de la population cible d'OCREVUS.

Spécialités concernées :
- ELSEP
- GILENYA
- LEMTRADA
- MAVENCLAD
- OCREVUS
- TYSABRI

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :
- l'alignement de TYSABRI et GILENYA avec une recommandation sur la place de ces médicaments dans la SEP RR très actives,
- le nouveau libellé d'AMM de la mitoxantrone qui clarifie le positionnement dans la stratégie et qui ne modifie pas l'évaluation,

- l'actualisation de la population cible et des comparateurs au regard du nouveau libellé d'AMM,
- la demande de données afin de documenter les conditions d'utilisation, les durées de traitement et les séquences de traitement, dans un délai de 3 à 5 ans,
- la demande d'instauration/arrêt après consultation d'un centre de ressources et des compétences,
- le calcul de la population d'OCREVUS en fonction des niveaux d'ASMR.

Vote

M. LORCERIE, M. ROSTOKER et M. VIENS n'ont participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen des dossiers.
Par ailleurs, M. BONNAIRE, M. DUFOUR, M. MERCIER, M. SAINT-JEAN et M. THIERRY étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

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

Des observations complémentaires ont été examinées à la séance du 3 octobre 2018.

05.3 Adoption REPATHA

Le projet d'avis relatif à la demande examinée le 21 mars 2018 est adopté sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	20
Contre	0
Abstention	0

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

Une audition a eu lieu le 5 septembre 2018.

05.4 Compte-rendu de la réunion du 16 mai 2018

Le compte-rendu de la réunion du 16 mai 2018 a été adopté en séance.

05.5 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 et notamment :

- La précision de la place d'ALDOMET, LONOTEN et EUPRESSYL en tant que traitement de dernier recours ;
- Le fait qu'IZILOX qu'IZILOX et KETEK restent reste en dernier recours lorsque les alternatives sont inappropriées ;
- Le fait que PEDIAZOLE reste dans les recommandations.

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

En raison du nombre de présents et de leur statut M.BONNAIRE et M. VIENS n'ont pas participé aux votes.
Par ailleurs, M. DUFOUR 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
IZILOX et KETEK	M. LORCERIE et M. ROSTOKER

06 AUTRES POINTS

06.1 Fiche d'Information Thérapeutique

TALTZ (ixékizumab)

Actualisation suite à l'extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique.
Le document a été approuvé en séance.

06.2 Séance de travail : présentation Hépather

Un état des lieux de la cohorte Hépather a été présenté à la Commission par le Pr Stanislas POL.

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