

# COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

## Compte rendu de la réunion du 11 Juin 2014

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>	LISTE DES RAPPORTEURS SOLLICITES .....	3
<b>04</b>	EXAMEN DES DEMANDES.....	4
	BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B)	4
	HEMANGIOL (propranolol)	6
	SATIVEX (Delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol)	8
	TYVERB (lapatinib)	9
<b>05</b>	REEVALUATION DES BENZODIAZEPINES ET APPARENTEES INDIQUEES DANS LE TRAITEMENT DE L'INSOMNIE .....	11
<b>06</b>	REEVALUATION DES MEDICAMENTS DE « LA LISTE EN SUS » .....	13
	LEUSTATINE (cladribine)	13
	NIPENT (pentostatine)	15
	NORMOSANG (Hémine humaine (hématine))	16
<b>07</b>	RECOURS : ART.R.163-13 DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE .....	18
	KINERET (anakinra)	18
<b>08</b>	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	19
<b>08.1</b>	EXAMENS DE LA REUNION DU 28 MAI 2014	19
<b>08.2</b>	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 28 MAI 2014.	19
<b>08.3</b>	PROCEDURES SIMPLIFIEES	20
<b>09</b>	AUTRES POINTS .....	20
<b>09.1</b>	FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE	20
	ARANESP (Darbepoetin alfa)	20

# 01 LISTE DES PRESENTS

## Membres titulaires et suppléants

### **Présents**

M. Loïc GUILLEVIN, Président  
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  
M. Bernard LORCERIE  
Mme Florence MATHONIERE  
Mme Emilie PERON  
M. Michel ROSENHEIM  
M. Olivier SAINT JEAN  
Mme Judith SALLIN - SOLLARY  
M. Claude SICHEL  
M. Rémi VARIN  
Mme Muriel VRAY

### **Excusés**

Mme Françoise DEGOS, Vice-présidente  
M. Claude ADAM  
M. Fabrice BONNET  
M. Gérard NGUYEN DUC LONG  
M. Guy ROSTOKER

## Haute Autorité de Santé

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

M. Fahmi BEN MOUSSA  
Mme Laëtitia BONNEAU  
Mme Claire BROTONS  
Mme Carine BUSIN  
Mme Delphine CHAVADE  
M. Bachir DAHMANI  
Mme Valérie IZARD  
Mme Evelyne JOUBERT  
Mme Sandrine MARTINEZ  
Mme Marion PINET  
Mme Jade PUTZOLU  
M. Jordan SACAREAU

## Membres ayant une voix consultative présents

ANSM : M. Patrick MAISON  
CNAMTS : Mme Geneviève MOTYKA  
CN-RSI : Mme Hélène BOURDEL  
DSS : M. Guillaume DEDET  
DGS : M. Olivier BALLU  
LEEM : Mme Catherine LASSALE  
MSA : Mme Isabelle CHEINEY

ANSM : Mme Nathalie RICHARD  
ANSM : Mme Marie-Anne COURNE

Mme Sylvie DUTHU

Mme Florence GAUDIN

Mme Laura ZANETTI

## 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).

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

Il est également rappelé :

- que les rapporteurs sollicités pour l'expertise des dossiers 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. Jiad MCHEIK
- ▶ Mme Catherine GOUJON
- ▶ M. Patrick DEHAIL
- ▶ M. Norbert-Claude GORIN
- ▶ M. Jean-Charles DEYBACH

**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

---

### BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B)

#### ► Présentation de la demande

Le laboratoire NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de BEXSERO, suspension injectable en seringue préremplie, dans l'indication :

« BEXSERO est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B ».

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

« BEXSERO apporte une Amélioration du Service Médical Rendu majeure (ASMR I) dans la prévention des infections invasives à méningocoques, dans le cadre de l'AMM et des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique ».

#### ► 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 :

- la demande du laboratoire et les recommandations de vaccination vis-à-vis du méningocoque B,
- un rappel de l'avis rendu en octobre 2013 par le HCSP qui a limité les populations pouvant être vaccinées,
- le mode de transmission du méningocoque B, les pathologies associées et leur évolution,
- les données épidémiologiques disponibles,
- l'existence d'un besoin thérapeutique dans cette pathologie,
- les autres vaccins disponibles dans la prévention des méningites à souches A, C, Y et W,
- les spécificités de ce nouveau vaccin en termes d'antigènes et de protéines,
- les 14 essais d'immunogénicité réalisés avec ce vaccin, basé sur des tests sur les antigènes composant le vaccin et notamment :
  - le critère principal choisi : le taux d'HsbA,
  - les résultats observés en termes d'immunogénicité et leur pertinence clinique,
  - les résultats observés chez le jeune enfant et le nourrisson,
  - l'absence de donnée disponible chez les patients splénectomisés,
  - le manque de donnée concernant la durée de protection du vaccin et la nécessité de rappels itératifs,
- l'étude *in vitro* réalisée dans le but d'estimer la protection du vaccin vis-à-vis des souches de méningocoque n'ayant pas montré d'immunogénicité croisée avec les souches A, C, Y, W,
- les limites liées à l'absence de données cliniques disponibles compte tenu de la rareté de la pathologie,
- les méthodes conservatrices utilisées dans ces études,

- l'absence d'impact démontré sur le portage du méningocoque B,
- le risque de sélection de souches circulantes qui semble faible compte-tenu des protéines contenues dans ce vaccin,
- le fait que le vaccin se situe en complément de l'antibiothérapie et non en substitution de celle-ci,
- l'efficacité vaccinale observée avec les autres vaccins anti méningococques B en Europe (MenBvac),
- le problème potentiel posé par une injection de BEXSERO chez des patients précédemment vaccinés par MenBvac,
- le profil de tolérance de ce vaccin, notamment :
  - la forte réactogénicité du vaccin surtout en cas d'association à d'autres vaccins,
  - les cas de syndromes de Kawasaki signalés,
- la place dans la stratégie thérapeutique de ce nouveau vaccin qui représente la seule alternative dans la prévention du méningocoque B,
- le délai très court d'incubation du méningocoque B et la nécessité de mettre en œuvre très rapidement une campagne de vaccination en cas d'épidémie,
- le fait que l'administration avec les autres vaccins préconisés chez les nourrissons, doit être décalée pour limiter les effets indésirables,
- une durée de séroprotection courte, de 6 à 12 mois et les revaccinations régulières nécessaires pour assurer une protection à long terme,
- le fait que les méningites B sont observées dans 80 % des cas chez des patients de moins de 20 ans,
- la population cible et son estimation,
- le fait que l'ANSM n'a pas d'élément à apporter.

## ▸ 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 III	8
ASMR II	11
ASMR I	0
Abstention	1

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire PIERRE FABRE DERMATOLOGIE demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable, dans l'indication :

« HEMANGIOL est indiqué dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique :

- Hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel,
- Hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples,
- Hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.

Il doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois. »

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

*« HEMANGIOL® 3,75 mg/ml solution buvable, est le 1er traitement innovant à visée curative validée par l'EMA dans les hémangiomes infantiles (HI) nécessitant un traitement systémique. HEMANGIOL® 3,75 mg/ml, solution buvable est la 2ème PUMA (AMM à usage pédiatrique) accordée par l'EMA depuis sa création en 2007.*

*En l'absence d'alternative thérapeutique validée, HEMANGIOL® 3,75 mg/ml répond à un besoin thérapeutique insuffisamment couvert.*

*Compte tenu de sa quantité d'effet cliniquement pertinente vs placebo (60,4 % vs 3,6 % ;  $p < 0,0001$ ) et de son profil de tolérance satisfaisant, HEMANGIOL® 3,75 mg/ml solution buvable apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge de l'hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique. »*

### ► Expertise externe

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

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les hémangiomes cutanés et leur caractère de gravité esthétique ou fonctionnel,
- la qualité méthodologique de l'étude ayant évalué le propranolol dans les hémangiomes,
- l'exclusion des hémangiomes du siège et d'une manière générale l'exclusion des patients ayant un hémangiome sévère dans cette étude,
- le choix discutable du placebo comme comparateur,
- la question du choix du critère de jugement,
- l'évaluation de l'efficacité dans l'étude clinique réalisée sur la base de photographies,
- l'évaluation de l'hémangiome par l'investigateur mais aussi par les parents,
- la reprise de l'hémangiome après l'arrêt du traitement, également observée avec les corticoïdes,
- le rebond qui s'observe surtout sur les hémangiomes ayant une composante sous-cutanée, laquelle n'est pas mesurable précisément par photographie,
- l'intérêt dans ce cas d'une évaluation hémodynamique de l'hémangiome,
- l'évolution spontanée dans 80 % des cas vers la régression,
- les effets indésirables observés,
- le fait que ce médicament soit un avantage par rapport à la préparation magistrale disponible depuis 2008,
- la limitation de la prescription à l'hôpital tous les 6 mois,
- l'avis de la DSS qui estime que la demande d'ASMR II est excessive,
- la titration,
- les résultats qui sont moins bons à la semaine 96 qu'à semaine 24 en termes de différence entre les groupes,

- la question d'une demande d'étude permettant de suivre la prescription dans la population ayant un hémangiome gênant.

#### ▸ Votes

M. GUILLEVIN, M. DUFOUR 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	17
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR IV	6
ASMR III	10
ASMR II	1
Abstention	0

► **Présentation de la demande**

Le laboratoire ALMIRALL SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale, dans l'indication.

« SATIVEX est indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial. »

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

*« **ASMR IV pour améliorer les symptômes des patients adultes atteints de spasticité** due à une sclérose en plaques (SEP) qui n'ont pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui un essai initial du SATIVEX a démontré une amélioration cliniquement significative des symptômes liés à la spasticité. »*

**Une audition a eu lieu à la séance du 22 octobre 2014.**

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire GLAXOSMITHKLINE demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de TYVERB 250 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

« TYVERB est indiqué chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2), en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie. »

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

« L'association lapatinib (TYVERB) et trastuzumab (HERCEPTIN) est la première et la seule association de deux anti-HER2 sans chimiothérapie disponible sur le marché et validée par une AMM.

Le double blocage HER2 par l'association de TYVERB et HERCEPTIN apporte un bénéfice important et cliniquement pertinent chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+/RH- dans une situation de 3ème ligne et plus:

- augmentation cliniquement pertinente de la médiane de survie globale de +8,3 mois par rapport au lapatinib seul, ce qui permet pour la première fois d'atteindre une médiane de survie globale de 17,2 mois (min-max : 13,9-19,2) grâce à l'association lapatinib et trastuzumab ; ceci correspondant à une réduction statistiquement significative du risque de décès de 38% (HR=0,62 ; IC95% : [0,42 ; 0,90]) ;
- augmentation de la survie sans progression de +1,7 mois pour atteindre une médiane de survie sans progression de 3,6 mois ; correspondant à une réduction du risque de progression ou de décès de 27% (HR=0,73 ; IC95% : [0,52 ; 1,03]).

Dans une population de patientes lourdement pré-traitées et au pronostic de survie péjoratif, le profil de tolérance de l'association lapatinib et trastuzumab était satisfaisant.

La possibilité de proposer un traitement sans chimiothérapie est une alternative utile à un stade avancé de la maladie.

Sur la base de ces éléments, TYVERB apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du cancer du sein métastatique surexprimant HER2 et RH- en association avec le trastuzumab. »

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'extension d'indication thérapeutique obtenue et les revendications du laboratoire,
- le mécanisme d'action de cette molécule,
- l'étude de phase III ouverte disponible,
- les caractéristiques des patients inclus,
- l'hétérogénéité dans la population globale en termes de nombre de traitements antérieurs,
- le fait que seuls 5% des patients n'avaient pas reçu préalablement du trastuzumab, contrairement à ce qui est stipulé dans l'indication,
- la méthodologie de l'étude et le fait que l'on est en 3ème ligne mais parfois en lignes ultérieures,
- la question posée par le statut HER2 3+ (non identifié chez 33% des patientes d'après le test diagnostic IHC et chez 15% des patientes d'après le test diagnostic FISH),
- la question posée par l'existence du lapatinib dans les 2 bras comparés et les difficultés de conclure quant au médicament responsable des bénéfices observés (lapatinib ou trastuzumab),

- le caractère obsolète des traitements proposés dans cette étude au regard de la stratégie actuelle de prise en charge,
- l'absence de centre français dans cette étude,
- les résultats significatifs observés en termes de survie sans progression (PFS) lors de la 1ère analyse intermédiaire,
- la faible qualité d'effet observée en termes de PFS,
- l'absence de différence en termes de qualité de vie,
- l'analyse de la survie globale en tant que critère secondaire,
- l'analyse en sous-groupe réalisée à la demande de la FDA en fonction du statut RH (+ ou -) qui montre un effet bénéfique uniquement chez les RH-,
- la difficulté de se positionner sur l'intérêt de l'association sur la base des données disponibles,
- le profil de tolérance,
- la difficulté de positionner cette spécialité dans la stratégie thérapeutique,
- la différence d'indication entre TYVERB/XELODA ou TYVERB/HERCEPTIN.

#### ► **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.

#### ► **Votes**

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

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	0
SMR modéré	15
SMR faible	1
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	16
ASMR IV	0
Abstention	0

## 05 REEVALUATION DES BENZODIAZEPINES ET APPARENTEES INDIQUEES DANS LE TRAITEMENT DE L'INSOMNIE

---

Suite à l'examen lors de la séance du 4 décembre 2013 et au report de l'adoption des projets d'avis lors de la séance du 18 décembre 2013, la CT poursuit la réévaluation du service médical rendu des benzodiazépines hypnotiques et apparentés dans les troubles sévères du sommeil.. Les projets d'avis et le rapport d'évaluation sont présentés à la Commission.

Liste des spécialités concernées :

- HAVLANE
- IMOVANE
- MOGADON
- NOCTAMIDE
- NORMISON
- NUCTALON
- STILNOX

### ▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de cette réévaluation : demande faite par la Direction Générale de la Santé, suite à la publication en 2012 de l'états des lieux de l'ANSM sur la consommation des benzodiazépines et la publication d'une étude montrant une association entre l'exposition aux benzodiazépines (BZD) et la survenue de démence associé,
- les 5 BZD concernées et les 2 spécialités apparentées indiquées dans les troubles sévères du sommeil,
- la durée de prescription limitée à 4 semaines,
- les SMR actuels et le rappel des discussions de la Commission en décembre 2013,
- les données d'efficacité disponibles dans le traitement de l'insomnie pour la plupart anciennes et de faible qualité méthodologique et l'absence de donnée permettant de conclure à une différence d'efficacité entre les produits,
- l'absence de démonstration d'une association causale entre l'exposition aux BZD et la survenue de démence compte-tenu de la mauvaise qualité méthodologique des études et de leurs résultats discordants (6 études concluent à une association entre exposition aux BZD et démence, 5 études ne retrouvent pas d'association et une étude montre une diminution du risque de démence chez les patients exposés aux BZD),
- la demande d'étude sur l'association entre exposition aux BZD et démence, effectuée par l'ANSM sur la base de la cohorte des 3-cités et la difficulté à réaliser ce type d'étude,
- les effets indésirables : troubles cognitifs, troubles de la mémoire, agitation, troubles de la vigilance, dépendance et syndrome de sevrage,
- l'absence d'impact démontré des ½ vies respectives de ces spécialités en termes d'effets indésirables,
- la revue des effets indésirables réalisée par l'ANSM en 2012 et ses conclusions,

- les données d'utilisation en France avec une stabilisation des ventes observée depuis 2008,
- l'importance du nombre de patients exposés (4,2 millions en 2012) et la durée médiane de traitement de 4 mois sur l'année 2012 non conforme aux AMM,
- une utilisation en continu sur plusieurs années qui concernerait 17 % des patients ayant initié un traitement sur la période 2007-2012 avec une durée médiane d'exposition de 5 ans,
- la comparaison des données d'utilisation en France (5<sup>ème</sup> consommatrice) et en Europe,
- un rappel des actions déjà menées sur la prescription des BZD depuis 1991 (ANSM, recommandations HAS, points d'information...) auprès des professionnels et du grand public sans grand effet sur la consommation des BZD,
- l'absence de possibilité de contrôler les renouvellements de prescription selon la CNAMTS,
- l'importance de mettre en place des mesures d'accompagnement du traitement et des campagnes d'information sur la prise en charge des troubles du sommeil,
- l'importance de ne pas associer ces produits entre eux,
- les problèmes liés aux chutes, particulièrement graves chez les sujets âgés, observées avec ces traitements,
- le caractère délétère de ces médicaments chez les sujets âgés,
- le fait que la Commission souhaite mentionner dans les avis une stratégie thérapeutique et des propositions de mesures en vue du bon usage de ces médicaments,
- le fait que la Commission souhaite réévaluer les benzodiazépines anxiolytiques.

#### ► **Votes**

M. DUFOUR et M. VARIN ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

**La Commission a souhaité apprécier le SMR de toutes les spécialités concernées de la même manière.**

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

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
SMR important	0
SMR modéré	2
SMR faible	15
SMR insuffisant	1*
Abstention	0

\*M. Olivier SAINT-JEAN

Les projets d'avis ont été adoptés à la séance du 25 juin 2014.

## 06 REEVALUATION DES MEDICAMENTS DE « LA LISTE EN SUS »

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Organisation des Soins ont saisi la HAS le 10 octobre 2013 afin qu'elle se prononce sur l'ASMR de certains médicaments inscrits sur cette liste.

### LEUSTATINE (cladribine)

#### ► Présentation de la demande

Suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, La CT réévalue l'ASMR de LEUSTATINE 1 mg/ml, solution pour perfusion du laboratoire JANSSEN CILAG dans l'indication :

« Traitement de la leucémie à tricholeucocytes ».

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

*« L'actualisation de l'ensemble des données disponibles d'efficacité et de tolérance a permis de confirmer l'apport thérapeutique important de LEUSTATINE dans la prise en charge de la leucémie à tricholeucocytes, reconnu initialement par la Commission de la Transparence.*

*Dans ces conditions, JANSSEN sollicite une **ASMR importante (niveau II)** pour sa spécialité LEUSTATINE dans la prise en charge de la leucémie à tricholeucocytes. »*

#### ► 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 :

- la pathologie, rare et son pronostic,
- la toxicité notamment hématologique de cette spécialité,
- l'évolution de la prise en charge thérapeutique (splénectomie, interféron) et la place de la cladribine dans la prise en charge actuelle de la leucémie à tricholeucocytes,
- le fait que ce médicament ait modifié le pronostic de la leucémie à tricholeucocytes,
- l'efficacité considérée comme globalement similaire à celle de NIPENT malgré l'absence de donnée comparative,
- les modalités d'administration et la place de LITAK vis-à-vis de LEUSTATINE et de NIPENT,
- la décision de réévaluer LITAK qui n'a pas été inclus dans la saisine.

## ▸ Votes

M. GUILLEVIN 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	18
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR III	5
ASMR II	13
Abstention	0

## NIPENT (pentostatine)

### ► Présentation de la demande

Suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, La CT réévalue l'ASMR de NIPENT 10 mg, poudre pour solution pour injection, poudre pour solution pour perfusion du laboratoire HOSPIRA FRANCE dans l'indication :

« Traitement de la leucémie à tricholeucocytes »

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

« NIPENT apporte une ASMR modérée (niveau III) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la leucémie à tricholeucocytes ».

### ► 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 :

- la pathologie, rare et son pronostic,
- la toxicité notamment hématologique de cette spécialité,
- l'évolution de la prise en charge thérapeutique (splénectomie, interféron) et la place de la cladribine dans la prise en charge actuelle de la leucémie à tricholeucocytes,
- ,
- le fait que ce médicament ait modifié le pronostic de la leucémie à tricholeucocytes,
- l'efficacité considérée comme globalement similaire à celle de LEUSTATINE malgré l'absence de donnée comparative,
- ,
- les modalités d'administration et la place de LITAK vis-à-vis de LEUSTATINE et de NIPENT,
- la décision de réévaluer LITAK qui n'a pas été inclus dans la saisine.

### ► Votes

M. GUILLEVIN et SICHEL 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 III	8
ASMR II	10
Abstention	

### ► Présentation de la demande

Suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 10 octobre 2013 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, La CT réévalue l'ASMR de NORMOSANG 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion du laboratoire ORPHAN EUROPE dans l'indication :

« Traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrine héréditaire) ».

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

« En conséquence, compte tenu du fait que :

- les crises aiguës de porphyries hépatiques sont des crises rares, extrêmement douloureuses susceptibles de conduire à des complications neurologiques graves et au décès du patient,
  - les données d'efficacité et de tolérance récentes ont confirmé le bénéfice du NORMOSANG® chez les patients traités,
  - NORMOSANG® est le seul traitement spécifique à avoir été approuvé dans le traitement des crises aiguës de porphyries hépatiques,
- NORMOSANG® représente une ASMR de niveau II (important) dans la prise en charge des crises aiguës de porphyrie hépatiques. »

### ► 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 liens d'intérêt, la CT a souhaité prendre connaissance de son rapport. Lors de son exposé, le rapporteur ayant toutefois fait état de liens d'intérêts avec des laboratoires développant de nouvelles approches thérapeutiques des hémangiomes, la Commission a considéré son rapport, en tenant compte de ces liens annoncés.

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les porphyries, les différents types et les modalités thérapeutiques,
- l'hémine humaine qui est actuellement le seul médicament disponible pour le traitement des crises aiguës de porphyrie,
- le fait que ce médicament n'ait pas forcément utile dans les crises peu sévères.
- la file active du centre de référence des porphyries qui est de 40-45 patients,
- le nombre de crises traitées depuis 1986 dans le centre de référence qui est de 2200,
- le fait qu'il existe des patients en rémission (88%) des patients récurrents (7%, > 4 crises /an) et des patients intermittents (5%, 1 à 4 crises/an),
- le traitement des crises qui repose sur l'hémine humaine qui permet d'obtenir une baisse rapide de l'ALA et du PBG, ainsi que de la douleur,
- le problème des injections répétées d'hémine humaine et la possible surcharge en fer qu'elles occasionnent,
- la diminution constatée des complications neurologiques avec NORMOSANG,

## ▸ Votes

M. GUILLEVIN, M. ALBIN, 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	16
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR III	2
ASMR II	14
Abstention	0

**Des observations écrites ont été examinées à la séance du 23 juillet 2014.**

## 07 RECOURS : ART.R.163-13 DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE

### KINERET (anakinra)

Après l'avis de la Commission du 16 octobre 2013, l'UNCAM a signifié au laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM son intention de modifier le taux de participation de l'assuré de 35 à 85%. Dans ce cadre, le laboratoire exerce son droit de recours et est entendu par la Commission.

#### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande du laboratoire d'être entendu après que l'UNCAM lui ait notifié son intention de modifier le taux de prise en charge,
- l'absence de demande d'audition lorsque l'avis du 16/10/13 a été envoyé au laboratoire,
- la demande du laboratoire visant à relever le niveau du SMR
- le fait qu'une méta-analyse ait mis en évidence une efficacité moindre de l'anakinra vis-à-vis des biothérapies,
- les limites méthodologiques alléguées par le laboratoire sur la méta-analyse,
- l'absence de donnée démontrant l'efficacité de l'anakinra en 2<sup>ème</sup> ligne après les anti-TNF,
- l'intérêt d'inhiber l'IL-1 pour certains patients, sans preuve probante de démonstration d'efficacité en clinique,
- l'absence de mention de ce médicament dans les recommandations ACR et une place très limitée dans les recommandations de l'EULAR,
- la population cible actuelle, très faible,
- selon les unités vendues, l'utilisation possible chez 400 patients,
- le fait que l'on réserve ce médicament moins efficace à des patients en échec,
- la contrainte de l'injection quotidienne en sous-cutanée avec une tolérance locale médiocre, ce qui n'est pas neutre en terme d'observance.

#### ► Votes

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

Mme MATHOLIERE et Mme SALLIN-SOLARY étaient absentes lors de l'examen du dossier.

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR faible	17
Modification du SMR	0
Abstention	0

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

## 08 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

---

### 08.1 Examens de la réunion du 28 mai 2014

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 28 mai 2014 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la CT.

Liste des spécialités :

- BENLYSTA
- EYLEA
- NULOJIX
- PALEXIA

HEA :

- ISOVOL
- PLASMAVOLUME
- RESTORVOL
- VOLUVEN

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
BENLYSTA	M. GUILLEVIN et Mme VRAY
EYLEA	M. VARIN

Par ailleurs, Mme DURANTEAU, M. SAINT-JEAN, M. LORCERIE, M. SICHEL, Mme MATHONIERE et Mme SALLIN-SOLARY étaient absents lors de l'examen du dossier.

### 08.2 Compte-rendu de la réunion du 28 mai 2014.

Le compte-rendu de la réunion du 28 mai 2014 a été adopté en séance.

## 08.3 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	15
Contre	0
Abstention	0

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

Spécialité	Membres
SALBUMOL	Mme VRAY

Par ailleurs, M. GUILLEVIN, M. SICHEL, M. BINARD, M. ALBIN et M. DUFOUR étaient absents lors de l'examen du dossier.

## 09 AUTRES POINTS

---

### 09.1 Fiche d'Information Thérapeutique

#### ARANESP (Darbepoetin alfa)

Le document a été approuvé en séance.

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>