

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 1^{er} avril 2015

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

01	LISTE DES PRESENTS.....	2
02	REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE	3
03	LISTE DES RAPPORTEURS SOLLICITES	3
04	EXAMEN DES DEMANDES.....	4
	EFIENT (prasugrel chlorhydrate)	4
	NEGABAN (Témocilline)	6
	SETOFILM (ondansétron)	7
	SIGNIFOR (pasiréotide)	9
05	PHASES CONTRADICTOIRES	11
05.1	AUDITION DES LABORATOIRES	11
	TARDYFERON B9 (sulfate ferreux, acide folique)	11
	EXVIERA (dasabuvir) et VIEKIRAX (ombitasvir / paritaprévir / ritonavir)	14
	XOLAIR (omalizumab)	16
05.2	VACCINS ANTI-ROTAVIRUS	18
	ROTARIX (vaccin à rotavirus)	18
	ROTATEQ (vaccin à rotavirus)	21
06	ART. R163-13 DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE: RECOURS	24
	MINIPRESS (Prazosine LI)	24
07	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	24
07.1	EXAMENS DE LA REUNION DU 18 MARS 2015	24
07.2	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 18 MARS 2015	26
07.3	PROCEDURES SIMPLIFIEES	26
08	AUTRES POINTS	27
08.1	FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE	27
	EYLEA (aflibercept)	27
	LUCENTIS (ranibizumab)	27
	NUTROPINAQ (somatropine)	27
	KALIDECO (ivacaftor)	27
08.2	POINT MISSION NOUVEAUX CRITERES	27
08.3	ACNETRAIT	28
	ACNETRAIT (isotrétinoïne)	28

01 LISTE DES PRESENTS

Membres titulaires et suppléants

Présents

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

M. Claude ADAM
M. Nicolas ALBIN
M. Aymeric BINARD
M. Patrick DUFOUR
Mme Lise DURANTEAU
Mme Valérie GARNIER
M. Bernard GUILLOT
M. Raymond JIAN
M. Bernard LORCERIE
Mme Florence MATHONIERE
M. Gérard NGUYEN DUC LONG
M. Olivier SAINT JEAN
Mme Judith SALLIN - SOLLARY
M. Claude SICHEL
M. Rémi VARIN
Mme Muriel VRAY

Excusés

M. Driss BERDAI
M. Fabrice BONNET
Mme Diane BRAGUER
Mme Emilie PERON
M. Michel ROSENHEIM
M. Guy ROSTOKER

Haute Autorité de Santé

M. Jean-Patrick SALES
Mme Anne d'ANDON
Mme Emmanuelle COHN-ZANCHETTA
Mme Caroline TRANCHE

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

Membres ayant une voix consultative présents

ANSM : M. Patrick MAISON
CNAMTS : Mme Caroline BOULANGER
CN-RSI : Mme Hélène BOURDEL
DSS : M. Guillaume DEDET
DGS : Nadine DAVID
LEEM : Mme Catherine LASSALE
MSA : Mme Isabelle CHEINEY

M. Jean-Luc HAROUSSEAU
Mme Dominique POLTON

Mme Sylvie DUTHU
Mme Elisabeth GATTULLI

Mme Pascale ZAGURY
Mme Laura ZANETTI
M. Sylvain AFFINITO
M. Laurent BUNEL
Mme Claire POULALHON

Mme Déborah ESKENAZY

02 REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE

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

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

Il est également rappelé :

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

03 LISTE DES RAPPORTEURS SOLLICITES

- ▶ Mme Audrey POSPIECH
- ▶ Mme Laure CAZABAT

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

EFIENT (prasugrel chlorhydrate)

► Présentation de la demande

Le laboratoire LILLY France demande le renouvellement de l'inscription de EFIENT 10 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

« EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. »

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

« ASMR mineure (niveau IV) dans le schéma de prise en charge des patients âgés de moins de 75 ans et pesant 60 kg ou plus.

Compte tenu du profil de tolérance favorable observé en vie réelle et de la confirmation du bénéfice en termes de morbidité, il est possible de répondre aux interrogations de la CT et de conclure que le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité EFIENT 10 mg est favorable en vie réelle chez les patients âgés de moins de 75 ans et pesant 60 kg ou plus. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- La demande de réévaluation de l'ASMR sollicitée par le laboratoire dans ce cadre du renouvellement de l'inscription,
- l'indication concernée et les conclusions initiales rendues par la Commission de transparence,
- les comparateurs cliniquement pertinents : PLAVIX et BRILIQUE,
- les nouvelles données reposant principalement sur des analyses en sous-groupes de l'étude pivot, des études observationnelles et 2 études randomisées,
- les résultats observés dans les différents sous-groupes *a posteriori*, en accord avec les résultats observés dans la population globale,
- les résultats des 2 études randomisées (une comparant 2 schémas de doses et la seconde réalisée dans une population hors-AMM),
- les données de pharmacovigilance qui ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque hémorragique par rapport aux données observées dans l'étude pivot,
- les données issues des études observationnelles qui montrent que les prescriptions sont conformes à l'AMM,
- la difficulté d'interpréter les résultats comparatifs versus clopidogrel compte-tenu du biais d'indication,
- les risques hémorragiques observés dans ces études,
- l'absence d'étude disponible à ce jour versus ticagrelor, mais l'existence d'une étude en cours selon NICE,
- les importantes différences méthodologiques entre l'étude pivot et les nouvelles données disponibles de plus faible niveau de preuve,
- la réévaluation réalisée par le NICE qui considère EFIENT comme une option thérapeutique et conclut sur le fait que le sur-risque hémorragique ne peut pas être exclu,
- la proposition de rédaction de l'ISP,
- la place importante du prasugrel dans la stratégie thérapeutique,

- l'absence de bénéfice supplémentaire observés et le risque hémorragique associé,
- la place dans la stratégie thérapeutique de ces spécialités (ticagrélor, prasugrel, clopidogrel) selon les recommandations en vigueur,
- la nécessité de repreciser les risques hémorragiques chez les patients de plus de 75 ans et de moins de 60 kg.

▸ Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	18
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	18
ASMR IV	0
Abstention	0

NEGABAN (Témocilline)

► Présentation de la demande

Le laboratoire EUMEDICA SA demande l'inscription aux collectivités de NEGABAN 1 g poudre pour solution injectable et NEGABAN 2 g poudre pour solution injectable ou perfusion, dans l'indication :

« Chez les adultes et chez les enfants, pour le traitement des infections suivantes :
des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites);
des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

Le laboratoire sollicite une ASMR V.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les indications de cet antibiotique (ATB) et la demande du laboratoire,
- l'activité de cet ATB ciblée sur les bactéries à Gram négatif, avec une grande stabilité vis-à-vis des pénicillinases et une activité sur les Entérobactéries productrices de Bêta-lactamase à Spectre Etendu (EBLSE)
- l'existence de cet ATB dans d'autres pays européens depuis des années et la demande des sociétés savantes françaises en faveur de sa mise à disposition,
- l'intérêt de cet ATB pour réduire la pression de sélection des ATB à large spectre (céphalosporines, quinolones, carbapénèmes),
- les données cliniques disponibles reposant sur des études anciennes avec de faibles effectifs,
- l'efficacité observée dans ces études,
- l'absence de données cliniques sur les infections dues à des EBLSE et la demande d'étude post-AMM de l'ANSM dans ce contexte.

► Votes

M. SAINT-JEAN était absent 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 V	18
Abstention	0

L'avis a été adopté en séance.

SETOFILM (ondansétron)

► Présentation de la demande

Le laboratoire NORGINE PHARMA demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg, film orodispersible, dans l'indication* :

«Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus ».

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

« Absence d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique de ces patients. »

► *Contexte

Les spécialités SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg ont été inscrites au répertoire des médicaments génériques respectivement dans les groupes ZOPHREN 4 mg et 8 mg lyophilisat oral. Un avis de la Commission a été rendu le 15 mai 2013, qui a conclu à un SMR important dans toutes les indications en ligne avec celles des spécialités ZOPHREN 4 mg et 8 mg lyophilisat oral.

Les spécialités SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg ont été enregistrées en France en 2010 sur la base d'une procédure décentralisée. La bioéquivalence de SETOFILM Gé a été démontrée versus la spécialité ZOFRAN 4 mg et 8 mg (Allemagne) et a été approuvé ainsi en prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez l'adulte et l'enfant de plus de quatre ans. Cette indication supplémentaire par rapport à celles de ZOPHREN 4 mg et 8 mg lyophilisat oral en France, n'a pas fait l'objet de revendication lors de la première demande d'inscription de la part des laboratoires NORGINE PHARMA. En l'absence de données fournies soutenant une inscription de cette indication, la Commission de la Transparence, dans l'avis du 15 mai 2013, a attribué un SMR « Insuffisant » à cette indication.

La présente demande concerne l'inscription de SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg dans l'indication que le produit de référence en France (ZOPHREN 4 mg et 8 mg, lyophilisat oral) ne possède pas, à savoir « Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus » (libellé approuvé en date du 15 Mars 2013 par le RMS Belgique).

► 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 :

- la demande d'inscription dans une extension d'indication de ce film orodispersible dans la prévention et le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires et les revendications du laboratoire,
- les données cliniques disponibles reposant sur les données de la littérature et une synthèse de leurs résultats en termes de pourcentage de patients avec nausées et/ou vomissements chez les enfants et les adultes,
- l'efficacité démontrée versus la forme intraveineuse et le placebo,
- les insuffisances méthodologiques de ces études et notamment les faibles effectifs,
- le problème posé par le fait que ces études aient été réalisées avec ZOPHREN lyophilisat et non avec la forme orodispersible de SETOFILM,
- l'efficacité en post opératoire qui semble démontrée,
- le manque de données disponibles dans le traitement des nausées et vomissements,
- l'intérêt de la forme orale de cette indication.

▸ Votes

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

M. SICHEL, M. BINARD 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	13
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	13
Abstention	0

SIGNIFOR (pasiréotide)

► Présentation de la demande

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de SIGNIFOR 20 mg, 40 mg et 60 mg, poudre et solvant pour suspension injectable, dans l'indication :

« Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine »

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

« *Compte tenu des éléments suivants :*

- *SIGNIFOR a fait preuve de son efficacité dans la prise en charge de l'acromégalie chez les patients insuffisamment contrôlés par les autres analogues de la somatostatine (octréotide LP et lanréotide LP) avec l'étude de phase III C2402, en permettant :*
 - *Un contrôle biologique de la maladie chez 15,4% des patients traités par pasiréotide 40 mg et 20,0% des patients traités par pasiréotide 60 mg*
 - *Une normalisation de l'IGF-1 chez 15,4% des patients traités par pasiréotide 40 mg et 20,0% des patients traités par pasiréotide 60 mg*
 - *Une réduction significative du volume tumoral de plus de 25% a été observée chez 18,5% des patients traités par pasiréotide 40 mg, 10,8% des patients traités par pasiréotide 60 mg contre 1,5% des patients traités par le contrôle actif, chez des patients lourdement prétraités dont les chances d'obtenir ce résultat sont faibles en l'état actuel de la prise en charge de la maladie.*
 - *Une tendance à l'amélioration des signes et symptômes de la maladie et de la qualité de vie plus prononcée que les patients traités par les autres analogues de la somatostatine.*
- *SIGNIFOR présente un profil de tolérance acceptable, les EI observés étant comparables à ceux observés avec les autres analogues de la somatostatine, mais aussi compatibles avec la nature sous-jacente de la maladie. La plupart des EI observés a été de grades 1 ou 2. Des cas d'hyperglycémies ont été observés et des recommandations ont été développées dans le RCP en vue d'une prise en charge optimale en cas de survenue ;*
- *Il existe un besoin thérapeutique non couvert persistant et important dans l'acromégalie ;*
- *Un faible nombre d'options thérapeutiques agissant sur l'ensemble des paramètres cliniquement et biologiquement reconnus de la maladie sont validées par l'AMM chez les patients insuffisamment contrôlés par les autres analogues de somatostatine.*

*Par conséquent, Novartis sollicite une **ASMR de niveau IV** pour le pasiréotide, dans la prise en charge des patients atteints d'acromégalie insuffisamment contrôlés sous les autres analogues de la somatostatine (octréotide LP et lanréotide LP). »*

► Expertise externe

Un rapporteur a été sollicité pour expertiser ce dossier dans le cadre d'une maladie rare pour laquelle il existe peu d'experts qualifiés. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts et malgré des liens identifiés, la CT a souhaité prendre connaissance de ses principales conclusions.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription dans l'acromégalie en échec des autres analogues de la somatostatine,
- le fait qu'un expert a été auditionné en bureau compte-tenu de ses conflits d'intérêts,
- un rappel de cette maladie rare, de ses manifestations cliniques et des complications associées,
- les données cliniques disponibles reposant sur une seule étude réalisée chez les patients en échec de traitement versus le traitement en cours,

- les résultats observés en termes de contrôle de la maladie
- (taux de DG et/ou d'IGF-1), qui montrent une efficacité modeste de SIGNIFOR,
-
- les effets indésirables les plus fréquents avec notamment des hyperglycémies, des diarrhées, et des diabètes,
- le taux important de diabète observé sous traitement (20 à 25%), supérieur à celui observé avec les autres analogues de la somatostatine dans l'étude (8 %),
- l'absence de données cliniques disponibles versus SOMAVERT, le comparateur cliniquement pertinent à ce stade de la pathologie,
- le fait que les données cliniques disponibles avec SOMAVERT suggèrent une efficacité supérieure à celle de SIGNIFOR en termes de contrôle biologique de la maladie,
- la stratégie de prise en charge de ces patients et la place de SIGNIFOR dans ce contexte,
- l'intérêt du mode d'administration de cette spécialité en une injection mensuelle,
- l'effet observé en termes de réduction du volume tumorale hypophysaire,
- le fait que les effets indésirables de type hyperglycémie/diabète sont connus avec SIGNIFOR qui est déjà disponible à d'autres dosages dans la maladie de Cushing,
- l'intérêt d'un médicament avec un mécanisme d'action différent.

▮ Votes

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

M. SICHEL, M. BINARD 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	0
SMR modéré	14
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	13
ASMR IV	1
Abstention	0

05 PHASES CONTRADICTOIRES

05.1 Audition des laboratoires

TARDYFERON B9 (sulfate ferreux, acide folique)

Le laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT conteste les conclusions de l'avis du 7 janvier 2015 relatif au renouvellement d'inscription sécurité sociale de TARDYFERON B9, comprimé pelliculé, dans l'indication :

« Traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré. »

Par ailleurs, la Commission a été saisie en date du 18 février 2013 par la DGS et la DSS, afin que la portée de l'avis de renouvellement soit étendue à la liste collectivités.

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 23 janvier 2013

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le bon usage de la supplémentation en fer et en vitamine B9 chez la femme enceinte,
- le fait que la prévention de non fermeture du tube neural doit être prescrit en préconceptionnel (au moins 4 semaines avant) puis pendant les 3 premiers mois de la grossesse ce qui n'est pas concomitant d'une nécessité de supplémentation en fer,
- le fait que l'AMM précise que ce médicament doit être utilisé à partir de la 24ème semaine de grossesse, ce qui est discordant avec l'objectif thérapeutique de la vitamine B9 et n'est pas conforme au bon usage,
- le fait que cette association vise la prévention de pathologies très différentes et donc couvrant des périodes différentes de la grossesse,
- les notions d'anémie et de carence martiale qui doivent être objectivées,
- la dose de vitamine B9 (0,35 mg) dans cette spécialité versus celle des autres spécialités qui est de 0,40 mg,
- l'importance de la supplémentation en vitamine B9 en préconceptionnel.

Votes

Mme Alperovitch et M. Varin ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	7*
Modification du SMR : SMR insuffisant	11
Abstention	1

* dont la voix de Gilles BOUVENOT.

Rappel de l'audition du 15 mai 2013

Le laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT conteste les conclusions de l'avis du 6 février 2013 relatif au renouvellement d'inscription sécurité sociale de TARDYFERON B9.

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les recommandations actuelles en vigueur concernant la supplémentation en acide folique et en fer au cours de la grossesse (HAS et OMS),
- le libellé d'indication validée par l'AMM, qui est différent de la prévention des anomalies de fermeture du tube neural,

- les apports alimentaires en fer et acide folique,
- l'intérêt du fer et de l'acide folique chez la femme enceinte et les conséquences des carences,
- les alternatives thérapeutiques disponibles et la couverture du besoin
- les risques de mésusage de cette association en prévention de la carence.

▸ Votes

Mme Alperovitch et M. Varin ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

Proposition de vote	-	Nombre de voix
Maintien du SMR insuffisant		10
Modification de l'avis : SMR important		8*
Abstention		1

*dont les voix de M. Bouvenot et Mme Koenig-Loiseau

La CT adoptera l'avis lors de la prochaine séance.

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

▸ Présentation de la demande

Après un premier examen le 23 janvier 2013 et une audition du laboratoire le 15 mai 2013, l'instruction du dossier a été suspendue dans l'attente de modifications de RCP demandées par le laboratoire auprès de l'ANSM.

Suite à la validation du nouveau RCP par l'ANSM, la Commission reprend l'examen du renouvellement de l'inscription sur la liste sécurité sociale de TARDYFERON B9, comprimé pelliculé, du laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT, dans l'indication :

« Traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré.
Il ne doit pas être utilisé dans la prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN : spina bifida...) »

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel de l'historique des modifications de l'AMM et des examens par la Commission,
- les recommandations françaises actuelles qui ne recommandent pas de supplémentation systématique en fer et acide folique en prévention d'une carence,
- les nouveaux éléments disponibles : les modifications du RCP et l'avis du CNGOF,
- les modifications du RCP et notamment en ce qui concerne la posologie (à partir du 2ème trimestre et non plus du 3ème),
- l'avis du CNGOF, concordant avec les recommandations françaises, qui précise que le supplément systématique en fer n'est pas recommandé mais qui précise que dans en cas d'anémie, l'association fer/B9 est très utile compte tenu de leur caractère souvent mixte,
- la difficulté en pratique d'évaluer si les apports alimentaires en fer et en acide folique sont suffisants,
- le fait que la Commission souhaite demander à l'ANSM de revoir le libellé d'indication de cette spécialité, celui existant ne correspondant pas à une situation clinique pertinente.

▸ Votes

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

M. GUILLEVIN 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 insuffisant	20
Abstention	0

L'avis a été adopté à la séance du 7 janvier 2015

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les conclusions de la Commission : SMR insuffisant dans le traitement préventif des carences en fer,
- la demande du laboratoire : un SMR important,
- un historique réglementaire des avis rendus par la Commission en rapport avec les rectificatifs entérinés par l'AMM en 2014,
- le problème posé par les hémorragies de la délivrance et la nécessité de la prévention des carences martiales dans ce contexte selon l'expert,
- l'intérêt de l'acide folique sur l'érythropoïèse (mère) et le développement foetal (enfant),
- le fait que cette association ne doit pas être proposée systématiquement mais uniquement sur la base de facteur de risque d'anémie ferriprive selon l'expert,
- les recommandations actuelles (OMS) en vigueur et la place de l'association de ce contexte,
- l'intérêt de cette association fixe en termes d'observance selon le laboratoire,
- le besoin insuffisamment couvert dans cette pathologie selon le laboratoire,
- le profil de tolérance de cette spécialité,
- le fait que seules sont traitées les femmes chez lesquelles le taux de fer sanguin est faible en prévention de l'anémie et non en prévention de la carence telle que mentionnée dans l'AMM,
- le fait que les recommandations positionnent cette association uniquement dans le traitement de la carence martiale.

▸ Votes

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

M. GUILLEVIN, M. SAINT-JEAN et M. SICHEL étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR insuffisant	15
Modification : SMR faible	1
Abstention	0

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

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

Le laboratoire ABBVIE conteste les conclusions de l'avis du 4 mars 2015 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de VIEKIRAX 12,5 mg / 75 mg / 50 mg, comprimé pelliculé et EXVIERA 250 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

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

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

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 18 février 2015

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

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

EXVIERA

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les composants VIEKIRAX, association fixe de deux principes actifs (ombitasvir + paritaprévir) et d'un booster (ritonavir) et le principe actif d'EXVIERA (dasabuvir), destiné à être associé à VIEKIRAX,
- les revendications du laboratoire,
- la faible barrière génétique des composants de ces deux spécialités,
- les études de phase III disponibles pour VIEKIRAX et EXVIERA, leurs méthodologies et le profil des patients inclus (cirrhotiques ou non),
- la nécessité d'ajouter de la ribavirine à VIEKIRAX et EXVIERA pour assurer l'efficacité du traitement,
- l'étude de phase II, réalisée avec VIEKIRAX chez les génotypes 4,
- le profil de tolérance,
- la fréquence importante des interactions médicamenteuses observées avec ces spécialités,
- la population cible,
- le fait que l'IFN ne soit plus recommandé dans le traitement du VHC,
- les questions posées par les durées optimales de traitement qui restent à définir,
- le bon niveau de preuve des résultats obtenus pour les génotypes 1,
- le peu de données disponibles pour les génotypes 4,
- le grand nombre de prises quotidiennes, nécessaire avec ces spécialités.

► Votes communs pour VIEKIRAX et EXVIERA

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 V	14
ASMR IV	6
ASMR III	0
ASMR II	0
Abstention	0

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel du contenu des dossiers et les conclusions de la Commission de transparence,
- la place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux thérapeutiques existantes,
- la demande d'ASMR IV sollicitée par la firme,
- le haut niveau de guérison observé avec ces spécialités, notamment dans les génotypes 1,
- l'existence de certains variants de résistance à l'inclusion dans les études et leur faible impact en termes de réponse au traitement selon le laboratoire,
- les variants de résistance observés au cours du traitement, rares selon le laboratoire,
- les conséquences de la présence des mutants qui reste encore mal connues mais qui semblent dépendre du type de résistance notamment à la NS5A selon le laboratoire,
- le fait que ces résistances ne soient pas plus importantes que celles observées avec des associations contenant du sofosbuvir selon le laboratoire,
- les interactions médicamenteuses liées à l'utilisation de ces spécialités,
- les documents qui seront remis aux professionnels à l'initiative du laboratoire pour prévenir et informer sur ces interactions,
- le niveau de preuve de ces associations et les comparaisons indirectes présentées par le laboratoire par rapport à HARVONI,
- le fait que les populations sont sélectionnées dans les études, ce qui laisse penser que les résistances seront plus nombreuses en vie réelle.

▸ Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	0
Modification : ASMR IV comme DAKLINZA et OLYSIO dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4	19
Abstention	0

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

XOLAIR (omalizumab)

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS conteste les conclusions de l'avis du 21 janvier 2015 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de XOLAIR 150 mg, solution injectable et poudre et solvant pour solution injectable, dans l'extension d'indication :

« Urticaire chronique spontanée

Xolair est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 »

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 7 janvier 2015

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

« Xolair apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) dans la prise en charge de l'UCS (urticaire chronique spontanée), en traitement additionnel, chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'extension d'indication dans l'urticaire et la posologie préconisée,
- les recommandations actuellement en vigueur qui positionnent les anti-H1 en première intention dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée (UCS), et un changement de molécule ou une association en 2^e intention voire une augmentation des doses selon les recommandations issues d'une conférence de consensus internationale de 2012,
- le caractère invalidant de l'urticaire chronique,
- les deux études d'efficacité et l'étude de tolérance versus placebo sur lesquels repose cette demande,
- les patients inclus dans ces études, en échec d'anti H1 utilisés à dose de l'AMM dans les deux études d'efficacité et jusqu'à 4 fois la dose de l'AMM dans l'étude de tolérance,
- le critère de jugement principal choisi dans ces études (score de sévérité du prurit) et sa pertinence clinique discutable,
- le pourcentage de patients ayant une réponse complète, critère clinique plus pertinent,
- la cohérence des résultats observés dans les trois études disponibles, statistiquement significatifs mais de pertinence clinique modérée,
- les données disponibles en termes de qualité de vie montrant une amélioration,
- le profil de tolérance de cette spécialité et les principaux effets indésirables,
- la question posée par la perte d'effet à l'arrêt du traitement et la nécessité de prolonger le traitement au-delà de 6 mois,
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,
- l'absence de données sur les critères d'arrêt ou de reprise du traitement,
- les conséquences liées à l'utilisation d'un anticorps monoclonal en termes d'immunosuppression et le risque de développement d'anticorps neutralisants.

Votes

M. GUILLEVIN, M. VARIN 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	4
SMR modéré	14
SMR faible	1
SMR insuffisant	0
Abstention	0

Vote relatif à l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)	
Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	1
ASMR IV	18
ASMR III	0
Abstention	0

► **Débats**

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel du contenu du dossier et des premières conclusions de la Commission,
- la demande de SMR important du laboratoire,
- l'impact de cette maladie sur la qualité de vie,
- la place dans la stratégie thérapeutique de XOLAIR, en impasse thérapeutique malgré une prise en charge optimisée (dernière ligne),
- la population cible limitée,
- les données épidémiologiques disponibles concernant les patients réfractaires aux anti-H1,
- rappel des données cliniques disponibles reposant sur 3 études cliniques qui ont inclus des patients avec urticaire sévère et invalidant,
- la quantité d'effet observée dans ces études en termes de prurit (score ISS), et de symptômes (prurit et papules : score UAS7), d'atteinte des objectifs thérapeutiques (patients ayant une amélioration du score ISS ≥ 5 points et patients ayant un score UA7 ≤ 6 ou = 0),
- le choix de la variation du score de prurit ISS dans les études et interprétation du seuil de pertinence clinique minimale,
- le pourcentage de patients ayant un score UAS7 ≤ 6 pertinent dans les formes sévères,
- les incidences des effets indésirables observés à 12 semaines de traitement,
- les arrêts de traitement (20 %) observés dans les études et leurs prises en compte dans les résultats (méthode d'imputation des données manquantes),
- l'impact des arrêts de traitement sur les durées d'exposition des patients,
- la sévérité de la maladie des patients inclus dans les essais,
- l'absence d'alerte de tolérance chez les patients asthmatiques déjà traités par XOLAIR avec un recul de 10 ans,
- la population cible revue à la baisse par le laboratoire.

► **Votes**

Au vu des discussions, la CT souhaite revoir les données des études, notamment concernant les perdus de vu.

L'examen sera repris à la prochaine séance (voir compte-rendu du 15 avril 2015).

05.2 Vaccins anti-rotavirus

Suite à l'examen du 1^{er} octobre 2014 puis à l'audition du 17 décembre 2014, les projets d'avis relatifs à l'inscription sécurité sociale et collectivités de ROTARIX et de ROTATEQ ont été complétés avec les données du suivi national de pharmacovigilance. Les laboratoires GLAXOSMITHKLINE et SANOFI PASTEUR MSD ont fait valoir leur droit à une nouvelle phase contradictoire sur ces données et ont sollicité une nouvelle audition. Chaque laboratoire est entendu séparément.

ROTARIX (vaccin à rotavirus)

ROTARIX, suspension buvable en applicateur pré-rempli et ROTARIX, suspension buvable, du laboratoire GLAXOSMITHKLINE est indiqué dans :

« ROTARIX est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus »

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 1^{er} octobre 2014

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

« ROTARIX apporte une ASMR modérée (de niveau III) dans la stratégie de prise en charge des gastroentérites aiguës à rotavirus proposée par le HCSP dans son avis du 29 novembre 2013. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la composition de ce vaccin monovalent,
- le schéma d'administration en deux doses,
- la demande du laboratoire,
- l'AMM obtenue en 2006 et la mise à disposition sans remboursement depuis,
- l'avis négatif rendu par le HCSP en 2006 qui a privilégié la prévention des gastro-entérites à rotavirus et leur traitement,
- le fait que ces recommandations ont été reconduites en 2010,
- l'avis favorable rendu en 2013 par le HCSP chez le nourrisson du fait notamment de l'impact sur la diminution des hospitalisations,
- l'épidémiologie des gastro-entérites à rotavirus (30 à 50% des gastro-entérites virales du nourrisson) qui conduisent à environ 14 000 hospitalisations et 5 à 13 décès par an,
- la grande diversité des souches de rotavirus circulantes et émergentes,
- les recommandations de vaccinations à l'international,
- les résultats cliniques observés, avec une réduction du risque relatif de gastro-entérites à rotavirus de 87% au cours de la première saison épidémique suivant la vaccination correspondant à une réduction absolue d'environ 6%, résultat dont la pertinence clinique est discutable,
- la réduction des hospitalisations pour gastro-entérites à rotavirus suite à la vaccination,
- le fait que l'efficacité du vaccin sur les gastro-entérites sévères à rotavirus et les hospitalisations pour gastro-entérites sévères à rotavirus a été évaluée par comparaison à l'ensemble des sujets vaccinés (ayant eu ou non une gastro-entérite à rotavirus) et ne permet pas de conclure à l'efficacité intrinsèque du vaccin sur ces critères,
- le profil de tolérance de ce vaccin et le sur-risque d'invagination intestinale observé (6 pour 100 000 nourrissons vaccinés), par rapport notamment au nombre de décès liés à une gastro-entérite à rotavirus (5 à 13/an),
- la présence de fragment d'ADN de circovirus porcine détectée en 2010 dans ce vaccin et la demande de l'EMA à GSK de produire un vaccin sans ces fragments,
- la question de l'intérêt de ce vaccin pour la santé publique et celle de la nécessité de

- toucher les populations les plus à risque,
- le fait que la DSS souligne la difficulté à vacciner les enfants pour les pathologies graves et l'intérêt d'un vaccin pour les gastro-entérites dans ce contexte.

▸ Votes

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

M. BERDAI 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 faible	1
SMR insuffisant	15
Abstention	2

▸ Rappel de l'audition du 17 décembre 2014

▸ Débats

Lors de cette audition commune, les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel des conclusions de la Commission et les arguments développés,
- les arguments ayant conduit le Comité Technique de Vaccination à modifier son avis et recommander la vaccination en 2013 après deux avis défavorables en 2006 et 2010,
- le sur-risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) observé principalement dans les 7 jours suivants la 1^{ère} injection du vaccin,
- les données issues du suivi national de pharmacovigilance qui confirment la fréquence de ces invaginations et leur gravité,
- la possibilité d'observer plus de décès par IIA suite à la vaccination que de décès évités liés aux gastro-entérites à rotavirus en France selon l'ANSM,
- le besoin identifié dans certaines populations à risque selon le laboratoire,
- la balance bénéfice risque favorable de ces vaccins dans les pays où les conséquences des infections à rotavirus sont importantes,
- les données épidémiologiques relatives au rotavirus et l'impact en termes de consultation et d'hospitalisation,
- le poids du rotavirus avant la vaccination en Belgique, selon l'expert sollicité par le laboratoire,
- l'impact de la mise en place de la vaccination anti-rotavirus en Belgique en termes de taux de couverture vaccinale (élevée) et de réduction des cas d'infection à rotavirus,
- l'importance des décès liée à la déshydratation due à des gastro-entérites chez le nourrisson,
- le caractère très contagieux et très résistant du rotavirus et l'efficacité des mesures de prévention selon l'expert sollicité par le laboratoire,
- l'impact sur l'organisation des soins de ces affections dans les services de pédiatrie et d'urgence,
- le bénéfice observé dans les essais cliniques en termes de gastro-entérite et d'hospitalisation,
- les complications graves des gastro-entérites à rotavirus,
- les populations à risque de complications selon le laboratoire et les moyens proposés pour les rejoindre par la vaccination,
- la question posée par la transposabilité des données des essais cliniques en vie réelle qui trouve réponse dans l'étude IVANOE, telle que rapportée par le laboratoire,
- la demande des laboratoires en termes de SMR et d'ASMR ainsi que les engagements proposés en termes de suivi,
- la fréquence des gastro-entérites à rotavirus graves par rapport à la totalité des gastro-entérites observées,
- les recommandations de l'OMS variables en fonction des pays et liées au nombre de diarrhées, critère *a priori* non rempli pour la France,
- l'absence de calendrier vaccinal commun en Europe.

► Votes pour ROTARIX

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR insuffisant	14
Modification : SMR non insuffisant	4
Abstention	1

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

► Votes pour ROTATEQ

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR insuffisant	14
Modification : SMR non insuffisant	4
Abstention	1

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le fait que cette audition ne concernera que les données de pharmacovigilance mises à jour,
- le contexte médiatique actuel rappelé par le laboratoire qui n'entre pas dans les préoccupations de la Commission,
- l'épidémiologie des invaginations intestinales aiguës (IIA) spontanées en France issue de l'étude EPISTUDY,
- la sévérité de ces IIA observée dans cette étude,
- le suivi de longue date du risque d'IIA avec ROTARIX,
- les 35 cas observés depuis la mise à disposition de ce vaccin en 2006,
- la nécessité d'une prise en charge rapide des IIA,
- l'âge différent de survenue des IIA spontanées et liées à ROTARIX,
- l'impact de l'âge sur la sévérité des IIA,
- la différence d'interprétation des données disponibles du laboratoire titulaire par rapport à celle de la HAS et de l'ANSM .

► Votes

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

Modification de paragraphe « données issues du suivi national de pharmacovigilance ». Ajustement et précision selon proposition

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

ROTATEQ (vaccin à rotavirus)

ROTATEQ, solution buvable, du laboratoire SANOFI PASTEUR MSD, est indiqué, dans :

« ROTATEQ est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons de l'âge de 6 semaines à 32 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus »

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 1^{er} octobre 2014

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

« ROTATEQ apporte une ASMR importante (niveau II) dans la prévention des gastro-entérites aiguës à rotavirus des nourrissons. »

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la composition de ce vaccin pentavalent,
- le schéma d'administration en trois doses,
- la demande du laboratoire,
- l'AMM obtenue en 2006 et la mise à disposition sans remboursement depuis,
- l'avis négatif rendu par le HCSP en 2006 qui a privilégié la prévention des gastro-entérites à rotavirus et leur traitement,
- le fait que ces recommandations ont été reconduites en 2010,
- l'avis favorable rendu en 2013 par le HCSP chez le nourrisson du fait notamment de l'impact sur la diminution des hospitalisations,
- l'épidémiologie des gastro-entérites à rotavirus (30 à 50% des affections du nourrisson) qui ont conduit à 14 000 hospitalisations (5 à 13 décès par an),
- la grande diversité des souches de rotavirus circulantes et émergentes,
- les recommandations de vaccinations à l'international,
- les résultats cliniques observés, avec une réduction du risque relatif de gastro-entérites à rotavirus de 74% au cours de la première saison épidémique suivant la vaccination correspondant à une réduction absolue d'environ 10%, résultat dont la pertinence clinique est discutable,
- la réduction des hospitalisations pour gastro-entérites à rotavirus suite à la vaccination,
- le fait que l'efficacité du vaccin sur les gastro-entérites sévères à rotavirus et les hospitalisations pour gastro-entérites sévères à rotavirus a été évaluée par comparaison à l'ensemble des sujets vaccinés (ayant eu ou non une gastro-entérite à rotavirus) et ne permet pas de conclure à l'efficacité intrinsèque du vaccin sur ces critères,
- le profil de tolérance de ce vaccin et le sur-risque d'invagination intestinale observé (6 pour 100 000 nourrissons vaccinés), par rapport notamment au nombre de décès liés à une gastro-entérite à rotavirus (5 à 13/an),
- la présence de fragment d'ADN de circovirus porcin détectée en 2010 dans ce vaccin et la demande de l'EMA à GSK de produire un vaccin sans ces fragments,
- la question de l'intérêt de ce vaccin pour la santé publique et celle de la nécessité de toucher les populations les plus à risque,
- le fait que la DGS souligne la difficulté à vacciner les enfants pour les pathologies graves et l'intérêt d'un vaccin pour les gastro-entérites dans ce contexte.

▸ Votes

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

M. BERDAI 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 faible	1
SMR insuffisant	16
Abstention	1

▸ Rappel de l'audition du 17 décembre 2014

▸ Débats

Lors de cette audition commune, les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel des conclusions de la Commission et les arguments développés,
- les arguments ayant conduit le Comité Technique de Vaccination à modifier son avis et recommander la vaccination en 2013 après deux avis défavorables en 2006 et 2010,
- le sur-risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) observé principalement dans les 7 jours suivants la 1^{ère} injection du vaccin,
- les données issues du suivi national de pharmacovigilance qui confirment la fréquence de ces invaginations et leur gravité,
- la possibilité d'observer plus de décès par IIA suite à la vaccination que de décès évités liés aux gastro-entérites à rotavirus en France selon l'ANSM,
- le besoin identifié dans certaines populations à risque selon le laboratoire,
- la balance bénéfice risque favorable de ces vaccins dans les pays où les conséquences des infections à rotavirus sont importantes,
- les données épidémiologiques relatives au rotavirus et l'impact en termes de consultation et d'hospitalisation,
- le poids du rotavirus avant la vaccination en Belgique, selon l'expert sollicité par le laboratoire,
- l'impact de la mise en place de la vaccination anti-rotavirus en Belgique en termes de taux de couverture vaccinale (élevée) et de réduction des cas d'infection à rotavirus,
- l'importance des décès liée à la déshydratation due à des gastro-entérites chez le nourrisson,
- le caractère très contagieux et très résistant du rotavirus et l'efficacité des mesures de prévention selon l'expert sollicité par le laboratoire,
- l'impact sur l'organisation des soins de ces affections dans les services de pédiatrie et d'urgence,
- le bénéfice observé dans les essais cliniques en termes de gastro-entérite et d'hospitalisation,
- les complications graves des gastro-entérites à rotavirus,
- les populations à risque de complications selon le laboratoire et les moyens proposés pour les rejoindre par la vaccination,
- la question posée par la transposabilité des données des essais cliniques en vie réelle qui trouve réponse dans l'étude IVANOE, telle que rapportée par le laboratoire,
- la demande des laboratoires en termes de SMR et d'ASMR ainsi que les engagements proposés en termes de suivi,
- la fréquence des gastro-entérites à rotavirus graves par rapport à la totalité des gastro-entérites observées,
- les recommandations de l'OMS variables en fonction des pays et liées au nombre de diarrhées, critère *a priori* non rempli pour la France,
- l'absence de calendrier vaccinal commun en Europe.

▸ Votes pour ROTARIX

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR insuffisant	14
Modification : SMR non insuffisant	4
Abstention	1

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

▸ Votes pour ROTATEQ

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR insuffisant	14
Modification : SMR non insuffisant	4
Abstention	1

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

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le fait que cette audition ne concernera que les données de pharmacovigilance mises à jour,
- le fait que le risque d'IIA soit clairement identifié dans le RCP,
- un point sur la sévérité des IIA rapportés avec ROTATEQ,
- les 12 cas d'IIA observés en France avec ROTATEQ,
- l'analyse du cas de décès observé en France chez un nourrisson de 7 mois avec ROTATEQ,
- le fait que l'IIA de l'enfant décédé soit survenue après la 3^{ème} dose, alors que les IIA liées à la vaccination surviennent le plus souvent après la 1^{ère} dose dans les 7 jours suivant l'administration,
- l'absence de résection intestinale dans les cas de notification spontanée en France,
- les cas rares, bien identifiés, dans les quelques jours suivant la vaccination et peu graves selon le laboratoire,
- l'importance de la prise en charge rapide de ces IIA,
- le risque observé, comparé aux Etats-Unis et en Europe,
- l'intérêt de la vaccination selon les données américaines,
- la différence d'interprétation des données disponibles du laboratoire titulaire par rapport à celle de la HAS et de l'ANSM .

▸ Votes

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

Modification du paragraphe « données issues du suivi national de pharmacovigilance ». Ajustement et précision selon proposition

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

06 ART. R163-13 DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE: RECOURS

MINIPRESS (Prazosine LI)

Suite au courrier d'intention de radier du 04 août 2015 adressé au laboratoire LAPHAL par la DGS et DSS, ce dernier a soumis des observations écrites, conformément à l'article R.163-13 du code de la sécurité sociale. Celles-ci sont présentées en séance.

► Votes

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

M. GUILLEVIN, M. SICHEL, M. BINARD, M. SAINT-JEAN et Mme VRAY étaient absents lors de l'examen du dossier.

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR insuffisant et avis favorable à la radiation	13
Modification de l'avis	0
Abstention	0

07 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

07.1 Examens de la réunion du 18 mars 2015

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 18 mars 2015 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la CT.

Liste des spécialités :

- AFINITOR
- AVASTIN
- ELAPRASE
- ELIQUIS
- HUMIRA
- ROTOP-NanoHSA

- ESMYA

Suite à l'examen du 18 mars 2015, la procède à un vote complémentaire et se prononce sur l'inscription de la B/30 dans la partie de l'indication en premier cycle de 3 mois.

Mme DURANTEAU ne participe ni aux débats ni aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	15
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	15
Abstention	0

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

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

Spécialité	Membres
AFINITOR	M.GUILLEVIN et M DUFOUR
AVASTIN	M. GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. DUFOUR et Mme VRAY
ELAPRASE	M. LORCERIE
ELIQUIS	M. VARIN, M. LORCERIE et Mme VRAY
ESMYA	Mme DURANTEAU
HUMIRA	M.GUILLEVIN et M DUFOUR

Par ailleurs, M. SALLIN-SOLARY, M. SAINT-JEAN et Mme MATHONIERE, étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

07.2 Compte-rendu de la réunion du 18 mars 2015

Le compte-rendu de la réunion du 18 mars 2015 a été adopté en séance.

07.3 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	13
Contre	0
Abstention	0

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

Spécialité	Membres
TIAPRIDAL	M. DUFOUR
DOLIPRANE	M. DUFOUR
OROKEN	M. DUFOUR
ATOVAQUONE/PROGUANIL SANDOZ	Mme DURANTEAU
TOPALGIC	M. DUFOUR
INFANRIX HEXA	M. DUFOUR
OFLOCET	M. DUFOUR

Par ailleurs, M. GUILLEVIN, M.SICHEL, M.SAINT-JEAN, M. VARIN, M.BINARD et Mme VRAY étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

08 AUTRES POINTS

08.1 Fiche d'Information Thérapeutique

EYLEA (aflibercept)

LUCENTIS (ranibizumab)

NUTROPINAQ (somatropine)

KALIDECO (ivacaftor)

Les documents ont été approuvés en séance.

08.2 Point mission nouveaux critères

Mme Dominique POLTON présente la mission en charge de la réflexion sur les « nouveaux critères », ses objectifs, sa méthode de travail, son organisation, la groupe de travail constitué par la ministre, sa composition, son champ de réflexion et le contexte de cette réflexion.

08.3 ACNETRAIT

ACNETRAIT (isotrétinoïne)

Suite à l'examen de la demande de renouvellement de l'inscription lors de la séance du 4 mars 2015, la Commission poursuit l'examen de ce dossier.

► **Débats**

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel du dossier et des conclusions de la Commission,
- la nécessité d'une mise à jour des données issues de la surveillance de l'isotrétinoïne par l'ANSM,
- la demande faite auprès de l'ANSM pour obtenir ces données,
- la limitation de la prescription initiale aux dermatologues, actuellement en arbitrage,
- le fait que l'ANSM ne puisse pas transmettre les nouvelles données dans ce contexte,
- le calendrier prévisionnel d'obtention par la HAS des données de l'ANSM,
- le fait que cet avis ne pourra pas être suspendu à long terme,
- la possibilité de publier cet avis en l'état en mentionnant que les données actualisées sont manquantes, si le délai de transmission par l'ANSM est trop long (> 1 mois),
- le fait que l'isotrétinoïne soit un médicament nécessaire pour la prise en charge de l'acné sévère, dans le respect des conditions d'information des patients, de prescription et de délivrance visant à limiter le risque tératogène.

L'instruction de ce dossier a été suspendue. Un nouvel examen a eu lieu à la séance du 1^{er} juillet 2015.

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>