

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 11 mai 2016

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
	GIOTRIF (afatinib)	4
	ILTRIA (acide acétylsalicylique/atorvastatine/ramipril)	6
	SIMPONI (golimumab)	7
	SPIOLTO (olodatérol/tiotropium)	8
04	REEVALUATION DES MEDICAMENTS DE « LA LISTE EN SUS »	9
	AVASTIN (bévacizumab) ovaire	9
	CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) - Kaposi	10
	CAELYX (doxorubicine) - sein	12
	HERCEPTIN (trastuzumab)	14
	LEVACT (bendamustine)	17
05	PHASES CONTRADICTOIRES	20
05.1	OBSERVATIONS ECRITES	20
	ENTRESTO (sacubitril / valsartan)	20
06	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	21
06.1	EXAMENS DE LA REUNION DU 13 AVRIL 2016	21
06.2	EXAMENS DE LA REUNION DU 20 AVRIL 2016	21
06.3	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 20 AVRIL 2016	22
06.4	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 13 AVRIL 2016	22
06.5	AUTRE PASSAGE	22
	ALIMTA (pemetrexed)	22
06.6	PROCEDURES SIMPLIFIEES	24
	FRAKIDEX (dexaméthasone - Framycétine)	24
	XARELTO (rivaroxaban)	25
06.7	SPECIALITES A BASE DE FER	27
	INOFER, poudre pour solution buvable	28
	INOFER, comprimé	28
	ASCOFER, gélule	28
	TARDYFERON 50 mg	29
	TIMOFEROL, gélule	29
	TIMOFEROL - gélule	29
07	AUTRES POINTS	29
07.1	INTERVENTION DU DR LANOY	29

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. Driss BERDAI
M. Aymeric BINARD
M. Jacques BIRGE
Mme Diane BRAGUER
Mme Marie DAUBECH-TOURNIER
M. Patrick DUFOUR
Mme Valérie GARNIER
M. Bernard GUILLOT
M. Philippe HENRY
M. Raymond JIAN
M. Bernard LORCERIE
M. Dominique LUTON
M. Jean-Christophe MERCIER
M. Gérard NGUYEN DUC LONG
M. Patrice NONY
M. Michel ROSENHEIM
M. Guy ROSTOKER
M. Olivier SAINT JEAN
M. Jean-Pierre THIERRY
M. Rémi VARIN

Excusés

M. Yossi BONNAIRE
M. Denis DUBOC
M. Gérard VIENS

Membres ayant une voix consultative présents

ANSM : M. Patrick MAISON
CNAMTS : Mme Geneviève MOTYKA
DSS : M. Mickael BENZAQUI

Haute Autorité de Santé

Mme Anne d'ANDON
Mme Emmanuelle COHN-ZANCHETTA
Mme Caroline TRANCHE
Mme Claire BROTONS
Mme Carine BUSIN
Mme Capucine CAHUZAC
Mme Delphine CHAVADE
Mme Virginie CRESPEL
Mme Anne-Fleur DUMET
M. Bachir DAHMANI
M. Thierno DIATTA
Mme Judith FERNANDEZ
M. Bastien GERAUDIE
Mme Mathilde GRANDE
Mme Evelyne JOUBERT
Mme Sarah KONE
Mme Marion PINET
Mme Jade PUTZOLU
M. Patrick SEMENZATO
Mme Julie TARANSAUD

Mme Sylvie DUTHU
Mme Pascale ZAGURY

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 experts externes 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 Commission (point IV.3.1 du règlement intérieur de la Commission).

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

GIOTRIF (afatinib)

► Présentation de la demande

Le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM demande, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale, la réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu de GIOTRIF 50 mg, 40 mg, 30 mg et 20 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication :

« En monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti-EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR. »

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

« Chez les patients adultes naïfs de TKI anti-EGFR atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR, GIOTRIF a montré un impact significatif sur la survie sans progression (SSP) d'après un comité indépendant :

- Dans son étude pivot, l'essai LUX-Lung 3, par rapport au cisplatine-pemetrexed avec une réduction statistiquement significative du risque de progression de la maladie ou de décès de 42% (HR=0,58 [0,43 ; 0,78], p=0,0002) et une prolongation de la médiane de SSP de 4,3 mois (11,2 vs 6,9 mois), cohérentes avec les taux de réponse et taux de contrôle de la maladie observés (respectivement 57 vs 23%, OR=4,8, p<0,0001 et 90 vs 81%, OR=2,3, p=0,0118)
- avec les résultats du premier essai comparant deux TKI, l'afatinib et le gefitinib (essai LUX-Lung 7) : L'afatinib a montré une réduction significative du risque de progression ou de décès de 27% (HR=0,73 [0,57-0,95], p=0,0165), par rapport au gefitinib, cohérente avec l'allongement significatif du délai avant échec du traitement de 27% (HR=0,73 [0,58-0,92], p=0,0073) et les taux de réponse objective (70% vs 56%, OR=1,1873, p=0,0083) observés par rapport au gefitinib
- Ces résultats sont en cohérence avec les résultats observés dans l'essai de phase III LUX-LUNG 6, en population asiatique par rapport à la gemcitabine-cisplatine avec une réduction du risque de progression ou de décès de 72% (HR=0,28 [0,20-0,39]) et une prolongation de la médiane de survie sans progression de 5,4 mois (11,1 vs 5,6 mois).

GIOTRIF a également démontré chez les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR de type délétion de l'exon 19 une réduction statistiquement significative du risque de décès de 46% (HR=0,54 [0,36 ; 0,79], p=0,0015) avec un impact significatif sur la survie globale, avec un gain de 12,2 mois (33,3 vs 21,1 mois) par rapport à la chimiothérapie de référence (cisplatine-pemetrexed).

L'impact sur la survie sans progression et la survie globale s'accompagnent d'une amélioration de la qualité de vie par rapport à la chimiothérapie. Un maintien de la qualité de vie a été observé par rapport au gefitinib.

GIOTRIF nous semble donc apporter une ASMR de niveau IV dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti-EGFR atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR. »

► Expertise externe

Mme Myriam LOCATELLI-SANCHEZ, expert externe a été sollicitée pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts attestant d'une absence de conflit d'intérêt, la Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'indication dans le cancer bronchique non à petites cellules,
- le contexte de cette réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire,
- les données épidémiologiques sur le cancer bronchique non à petites cellules disponibles,
- la gravité et les taux de survie faibles de cette maladie,
- l'évolution de la prise en charge avec l'arrivée des traitements et la prise en compte du statut mutationnel tumoral dans le choix des traitements,
- les deux études initialement déposées par le laboratoire versus chimiothérapie,
- les résultats observés en termes de survie sans progression (critère principal de jugement),
- les nouvelles données disponibles en termes de survie globale non significatives sur la population globale mais significatives chez les patients avec la mutation del19,
- la nouvelle étude LUNG7 qui a comparé l'afatinib au gefitinib et les résultats significatifs en termes de survie sans progression et délai jusqu'à réponse,
- l'apport du médicament par rapport à la chimiothérapie en termes de survie sans progression du même ordre que ceux observés avec les autres TKI selon l'expert,
- le profil de tolérance de l'afatinib, différent des autres TKI avec notamment des rashes et des diarrhées et des effets indésirables sévères plus importants,
- la population cible en fonction du statut mutationnel,
- le choix du comparateur dans les études dont la pertinence clinique est aujourd'hui discutable,
- le fait que seuls les résultats intermédiaires de l'étude LUNG7 soient disponibles et leur caractère exploratoire,
- le fait que les critères de jugement aient été modifiés en cours d'étude,
- la multiplicité des tests effectués dans cette étude qui ne permet pas de conclure.

▸ Votes

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

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	21
ASMR IV	0
Abstention	0

ILTRIA (acide acétylsalicylique/atorvastatine/ramipril)

► Présentation de la demande

Le laboratoire BOUCHARA RECORDATI demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de ILTRIA 100mg/20 mg/2,5 mg, gélules, ILTRIA 100mg/20 mg/5 mg, gélules, ILTRIA 100mg/20 mg/10 mg, gélules dans l'indication :

« ILTRIA, gélule est indiqué dans la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires en tant que traitement de substitution chez les patients adultes qui sont suffisamment contrôlés par l'association de l'acide acétylsalicylique, de l'atorvastatine et du ramipril, pris sous forme de trois composants seuls, à doses thérapeutiques équivalentes »

Le laboratoire sollicite un SMR Important et une ASMR V avec l'argumentaire suivant :

« ILTRIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément ».

Une audition a eu lieu à la séance du 29 juin 2016.

SIMPONI (golimumab)

► Présentation de la demande

Le laboratoire MSD France demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de SIMPONI 50 mg et 100 mg, solution injectable en stylo pré-rempli et SIMPONI 50 mg et 100 mg, solution injectable en seringue pré-remplie dans l'extension d'indication :

« Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR)
Simponi est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). »

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

« Dans la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et /ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle (ASMR V) »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'extension d'indication thérapeutique dans les spondylarthrites non radiologiques,
- les trois autres anti-TNF disponibles dans cette indication et les conclusions de la Commission,
- la seule étude disponible versus placebo puisque la comparaison versus anti-TNF n'était pas possible,
- le choix de l'ASAS 20 comme critère de jugement principal,
- la supériorité démontrée en termes de patients répondeurs ASA 20 avec un bénéfice absolu de 32%,
- le bénéfice observé sur les critères de jugement secondaires,
- l'étude de phase IV demandée par l'EMA après arrêt et reprise du traitement par rapport au traitement continu.

► Votes

M. GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

En raison du nombre de présents et de leur statut M.MERCIER n'a 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	21
Abstention	0

Eu égard à sa volonté de conseiller la réalisation de la première administration sous-cutanée des médicaments biologiques au sein d'une structure de soins adaptée, la Commission a harmonisé sa recommandation lors de la séance du 22 juin 2016.

SPIOLTO (olodatérol/tiotropium)

► Présentation de la demande

Le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de SPIOLTO RESPIMAT 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation, dans l'indication :

« SPIOLTO RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). »

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

« Le service médical rendu revendiqué pour SPIOLTO RESPIMAT est important chez les patients adultes atteints de BPCO nécessitant un traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de BPCO et dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'olodatérol et de tiotropium administrés séparément. »

« Les laboratoires BOEHRINGER-INGELHEIM sollicitent une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau V (absence) pour SPIOLTO RESPIMAT dans la prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints de BPCO nécessitant un traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de BPCO et dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'olodatérol et de tiotropium administrés séparément. »

Une audition a eu lieu à la séance du 7 septembre 2016.

04 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 9 juillet 2015 afin qu'elle réévalue le SMR et l'ASMR de certains médicaments inscrits sur cette liste.

AVASTIN (bévacizumab) ovaire

► 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 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Commission réévalue le SMR et l'ASMR de AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, du laboratoire ROCHE, dans l'indication :

« Bevacizumab, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes.»

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

« *Les données présentées n'étant pas de nature à modifier l'évaluation précédente de la Commission de la Transparence, l'amélioration du service médical rendu par AVASTIN, en association au carboplatine et au paclitaxel, reste mineure (**niveau IV**) dans la prise en charge de 1ère ligne des stades avancés du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif.* »

Une audition a eu lieu à la séance du 29 juin 2016.

CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) - Kaposi

► 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 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Commission réévalue le SMR et l'ASMR de CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, du laboratoire JANSSEN CILAG, dans l'indication :

« Caelyx est indiqué dans le traitement du sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. Caelyx peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un SK associé au SIDA dont la maladie a progressé malgré une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants. »

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

« *important chez les patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues qui n'atteignent pas une réponse complète sous antirétroviral.* »

« *Chez les patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues qui n'atteignent pas une réponse complète sous antirétroviral, CAELYX apporte une amélioration du service médical rendu mineure IV en termes d'efficacité et de tolérance dans la stratégie thérapeutique.* »

► Expertise externe

M. Nicolas DUPIN a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts et malgré des liens identifiés, la Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport, centré sur la pathologie et la stratégie de prise en charge, qui a été lu en séance.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de l'examen, la réévaluation de certains médicaments de la liste en sus,
- l'indication concernée, le sarcome de Kaposi associé au SIDA,
- les données initiales (1997) issues de deux essais, le rappel de leur méthodologie et des résultats observés,
- l'absence de donnée disponible versus DAUNOXOME, le comparateur,
- les nouvelles données disponibles qui reposent sur une revue Cochrane et une étude observationnelle,
- un rappel de la maladie et des co-facteurs identifiés (notamment le HHV8),
- les lésions cutanées plus extensives dans les sarcomes liés au SIDA,
- la réduction de la fréquence de cette maladie avec l'arrivée des antirétroviraux,
- le fait que le recours à une chimiothérapie en sus des antirétroviraux soit rarement nécessaire,
- les indications limitées des chimiothérapies dans ces sarcomes en raison de leur tolérance et de l'efficacité des antirétroviraux qui permettent la rémission complète et durable des sarcomes,

- l'intérêt limité des chimiothérapies dans les cas de discordance de réponse aux antirétroviraux, ou lorsque les localisations sont gênantes ou très agressives et nécessitent des traitements d'action rapide,
- l'absence de donnée permettant de positionner ce traitement par rapport aux traitements antiviraux optimisés, adapté à la sensibilité du virus.

▸ Votes

Mme TOURNIER ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	21
ASMR IV	0
Abstention	0

► 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 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Commission réévalue le SMR et l'ASMR de CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, du laboratoire JANSSEN CILAG, dans l'indication :

« Caelyx est indiqué en monothérapie chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté. »

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

« *Caelyx apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) en termes d'efficacité et de tolérance, en particulier cardiaque, par rapport aux autres anthracyclines dans le traitement, en monothérapie, du cancer du sein métastatique.* »

► Expertise externe

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de l'examen, la réévaluation de certains médicaments de la liste en sus,
- l'indication au stade métastatique avec risque cardiaque augmenté,
- le fait que les anthracyclines soient indispensables à la prise en charge du cancer du sein métastatique,
- la stratégie thérapeutique qui a été modifiée, du fait de l'utilisation des anthracyclines comme traitement néo-adjuvant,
- le risque cardiaque associé à l'utilisation de ces anthracyclines,
- l'étude de phase III initiale versus doxorubicine avec une absence de différence observée sur la survie globale et survie sans progression,
- le problème de la dose élevée préconisée dans l'AMM (50 mg),
- les nouvelles données disponibles reposant sur une étude clinique randomisée ouverte versus vinorelbine (comparateur non cliniquement pertinent) et une étude observationnelle,
- l'absence de donnée permettant de justifier l'utilisation de CAELYX chez les patientes sans atteinte cardiaque,
- la stratégie thérapeutique en vigueur et la place des différents traitements disponibles, notamment des anthracyclines,
- le fait que l'évolution de la prise en charge et l'arrivée de nouveaux traitements a limité la place de CAELYX dans la prise en charge de ces patientes,
- le fait qu'il est difficile de définir un risque cardiaque élevé,
- le fait que la décision de mise sous traitement doit être définie en RCP selon les experts.

▸ Votes

Mme GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. MERCIER, ROSTOKER et Mme TOURNIER 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	14
SMR modéré	6
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	20
ASMR IV	0
Abstention	0

HERCEPTIN (trastuzumab)

► 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 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Commission réévalue le SMR et l'ASMR de HERCEPTIN 150 mg/15 ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion et HERCEPTIN 600 mg/5 ml, solution injectable, du laboratoire ROCHE SAS, dans les indications :

- « Herceptin est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :
- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée),
 - après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel,
 - en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine, en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

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

Traitement adjuvant :

« Au total, les résultats à long-terme des études cliniques confirment l'amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) de HERCEPTIN en termes d'efficacité et de tolérance, et sa place essentielle dans la prise en charge du cancer du sein précoce HER2+ en situation adjuvante. »

Traitement néoadjuvant :

« HERCEPTIN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge du cancer du sein surexprimant HER2, en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec HERCEPTIN, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre. »

► Expertise externe

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de l'examen, la réévaluation de certains médicaments de la liste en sus,
- les deux indications concernées : traitement adjuvant et néo-adjuvant,
- l'absence de donnée concernant le suivi de la fonction cardiaque des patientes,

Traitement adjuvant

- le rappel des études initiales et leurs résultats,
- l'actualisation de ces données à 8 ans,
- l'intérêt d'un traitement plus précoce en termes de survie,
- le bénéfice sur la survie globale démontré dans toutes les études disponibles et confirmé dans les données à long terme,
- la nouvelle étude randomisée ouverte qui a comparé 3 protocoles de chimiothérapie adjuvante,
- l'étude observationnelle rétrospective et la méta-analyse,

- la place indispensable d'HERCEPTIN dans la stratégie thérapeutique.

Traitement néo adjuvant

- un rappel des données initiales et de l'absence de différence observée en survie globale,
- le peu de données disponibles,
- l'intérêt de l'utilisation d'HERCEPTIN en association par rapport à la monothérapie,
- le fait qu'il soit difficile de démontrer un effet sur la survie globale,
- la méta-analyse déposée qui ne permet pas de déterminer l'apport du traitement dans le cadre du traitement néo-adjuvant,

Forme sous-cutanée

- un rappel des données de l'étude de non-infériorité disponible initialement,
- l'intérêt de cette forme pour l'hospitalisation à domicile,
- l'absence de nouvelle donnée disponible.

▮ Votes

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

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

- **En adjuvant**

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR III	1
ASMR II	15
ASMR I	5
Abstention	0

- **En néoadjuvant**

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	3
ASMR IV	18
Abstention	0

- **Forme sous-cutanée**

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	21
Abstention	0

Des observations écrites ont été examinées à la séance du 8 juin 2016.

LEVACT (bendamustine)

► 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 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Commission réévalue le SMR et l'ASMR de LEVACT 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion, du laboratoire MUNDI PHARMA, dans les indications :

- « - Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.
- Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.
- Traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib. »

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

« Leucémie lymphoïde chronique :

LEVACT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au chlorambucil en termes d'efficacité dans le traitement des patients ayant une leucémie lymphoïde chronique lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

Lymphome non hodgkinien :

LEVACT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du lymphome non hodgkinien indolent en progression après un traitement par rituximab.

Myélome multiple :

LEVACT en association avec la prednisone n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge thérapeutique habituelle du myélome multiple en première ligne. Néanmoins, du fait de son absence de neurotoxicité, cette spécialité représente un moyen thérapeutique utile chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles à une greffe autologue et à un traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib. »

► Expertise externe

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de l'examen, la réévaluation de certains médicaments de la liste en sus,
- les trois indications concernées par cette réévaluation (leucémie lymphoïde chronique, lymphome non Hodgkinien et myélome multiple)
- le fait que peu de nouvelles données soient disponibles,
- le bon profil de tolérance de cette spécialité,

Leucémie lymphoïde chronique

- les nouvelles données reposant sur les données de suivi de l'étude initiale après 22 mois,
- un rappel de la médiane de survie observée dans cette étude et des résultats en termes de réponse globale,
- le problème posé par le fait que l'étude a été arrêtée et que les patients ont alors reçu d'autres traitements,
- les posologies utilisées dans l'étude, non conformes à la pratique française,
- le problème posé par l'absence d'utilisation de rituximab dans l'étude qui rend difficile l'interprétation des résultats.

Lymphome non Hodgkinien

- le rappel de l'étude initiale et de ses résultats en termes de réponse globale (critère principal de jugement),
- le rappel des conclusions de la Commission,
- l'absence de nouvelle donnée disponible,
- le recueil rétrospectif versé,
- la place dans la stratégie thérapeutique en 2^{ème} ligne,
- le fait que le comparateur utilisé dans l'étude ne soit pas cliniquement pertinent.

Myélome multiple

- le rappel des données initiales et des conclusions de la Commission,
- l'utilisation de la bendamustine uniquement chez les patients ne pouvant recevoir les autres traitements disponibles,
- l'absence de nouvelle donnée déposée,
- la place dans la stratégie thérapeutique de la bendamustine dans le myélome multiple, restreinte et limitée aux populations à risque ou intolérantes aux autres traitements,
- la difficulté d'identifier les patients qui pourront bénéficier de ce traitement.

▮ Votes

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

- **Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique**

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	20
SMR modéré	1
Abstention	0

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

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

- **Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien**

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	20
SMR modéré	1
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	16
ASMR IV	5
Maintien de l'ASMR III	0
Abstention	0

- **Traitement de première ligne du myélome multiple**

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR important	20
SMR modéré	1
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	21
Abstention	0

Des observations écrites ont été examinées à la séance du 29 juin 2016.

05 PHASES CONTRADICTOIRES

05.1 Observations écrites

ENTRESTO (sacubitril / valsartan)

Suite à l'audition du 16 mars 2016 et aux observations écrites du laboratoire, la Commission réexamine à nouveau ENTRESTO 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le fait que le laboratoire ait tenté d'intervenir afin de faire des observations de fond à l'issue de l'audition qui a eu lieu ce qui n'est pas conforme à la réglementation en vigueur.
- les modifications de forme proposées à la Commission pour assurer une meilleure compréhension de l'avis.

▸ Votes

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

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

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

06 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

06.1 Examens de la réunion du 13 avril 2016

Le projet d'avis relatif aux demandes examinées le 13 avril 2016 est adopté sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Spécialité concernée :

- PRAXBIND

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

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

06.2 Examens de la réunion du 20 avril 2016

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 20 avril 2016 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Spécialités concernées :

- ANORO
- BUSILVEX
- COSENTYX
- HERCEPTIN
- NOXAFIL
- ROACTEMRA (AJI)
- ROACTEMRA (PR)
- WAKIX

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

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

Spécialité	Membres
ANORO	M. MERCIER, M. ROSTOKER
BUSILVEX	M. GUILLOT, M. LORCERIE, M. LUTON, M. ROSTOKER
COSENTYX	M. MERCIER, Mme TOURNIER, M. ROSTOKER
HERCEPTIN	M. GUILLOT, M. ROSTOKER
ROACTEMRA (AJI)	M. GUILLOT, M. MERCIER, M. ROSTOKER
ROACTEMRA (PR)	M. GUILLOT, M. ROSTOKER
WAKIX	M. MERCIER, M. ROSTOKER

Par ailleurs, M. ADAM, M. GUILLEVIN, M. SAINT-JEAN, M. VARIN étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

06.3 Compte-rendu de la réunion du 20 avril 2016

Le compte-rendu de la réunion du 20 avril 2016 a été adopté en séance.

06.4 Compte-rendu de la réunion du 13 avril 2016

Le compte-rendu de la réunion du 13 avril 2016 a été adopté en séance.

06.5 Autre passage

ALIMTA (pemetrexed)

► Présentation de la demande

Par 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 9 juillet 2015, la Commission a réévalué le SMR et l'ASMR de ALIMTA 100 mg et 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion du laboratoire LILLY lors de sa séance du 2 mars 2016 et adopté le 16 mars 2016 le projet d'avis, dans les indications :

« Alimta, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.

Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. »

La Commission a été saisie par ces mêmes instances le 10 mai 2016 afin d'explicitier ses recommandations.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le rappel de l'examen du dossier et des conclusions de la Commission,
- la proposition de modification du libellé du paragraphe « Recommandation de la Commission » de l'avis.

▸ Votes

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

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

En raison du nombre de présents et de leur statut M.LUTON n'a pas participé aux votes.

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption du libellé modifié des recommandations de la Commission	21
Contre	0
Abstention	0

Le projet d'avis a été revu lors de la séance du 25/05/2016.

06.6 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 à l'exception de **DEPAKINE qui sera revu ultérieurement.**

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	19
Contre	0
Abstention	0

FRAKIDEX (dexaméthasone - Framycétine)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR modéré	16
SMR insuffisant	3
Abstention	0

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

Spécialité	Membres
ESIDREX	M. ROSTOKER

Par ailleurs, M. GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. HENRY, M. LUTON, M. MERCIER et Mme TOURNIER étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

XARELTO (rivaroxaban)

► Présentation de la demande

A sa demande, conformément à l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission, réévalue la place dans la stratégie thérapeutique de XARELTO 15 mg et 20 mg, comprimés pelliculés, du laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS et évalue les données d'efficacité au long cours, dans l'indication :

« Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de ce réexamen sollicité par la Commission en raison de la disponibilité de données à plus long terme (12 mois) et de la place dans la stratégie thérapeutique, en 2^{ème} intention, des autres anticoagulants oraux directs dans la prévention des embolies pulmonaires et thromboses veineuses profondes,
- les données à 12 mois de l'étude EINSTEIN-EXTENSION versus placebo en termes de récurrence d'événements thromboemboliques veineux,
- la méthodologie de cette étude et le profil des patients inclus,
- les résultats observés en termes de prévention des récurrences avec une incidence réduite de 5,8% par rapport au placebo dans l'analyse principale après 6 ou 12 mois de traitement supplémentaires,
- le fait qu'aucune hémorragie fatale n'a été observée mais la plus grande fréquence du nombre d'hémorragies non majeures mais cliniquement significatives observé sous rivaroxaban,
- l'absence de différence observée en termes de décès (1 décès observé dans chacun des groupes),
- l'absence d'antidote disponible à ce jour.

► Votes

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

M. HENRY, M. GUILLEVIN, M. GUILLOT et M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

- **Traitement au long cours**

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	18
SMR insuffisant	2*
Abstention	0

*Messieurs SAINT-JEAN et BIRGE

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	18
Abstentions	2

- **Place dans la stratégie thérapeutique**
Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Passage en 2 ^{ème} intention	16
Maintien en 1 ^{ère} intention	0
Abstention	4

06.7 Spécialités à base de fer

La Commission examine plusieurs spécialités à base de fer dans le cadre de leur inscription ou de leur renouvellement d'inscription.

Spécialités concernées :

Spécialités	Demandes	Laboratoires
INOFER, poudre pour suspension buvable	Inscription sécurité sociale et collectivités	BD PHARMA
INOFER, comprimé	Inscription sécurité sociale et collectivités	BD PHARMA
TIMOFEROL, comprimé	Inscription sécurité sociale et collectivités	ELERTE
ASCOFER, gélule	Inscription collectivités	TRADIPHAR
TARDYFERON 50 mg	Inscription sécurité sociale et collectivités	PIERRE FABRE MEDICAMENT
TIMOFEROL, gélule	renouvellement d'inscription	ELERTE

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

TARDYFERON 50 mg

- la demande d'inscription de TARDYFERON 50 mg (nouveau dosage),
- l'absence de données spécifiques déposées pour cette spécialité,

TIMOFEROL

- la demande d'inscription d'une forme comprimée de TIMOFEROL et ses 2 indications.

INOFER

- les compléments des gammes sollicités (forme sachet et boîte de 30 comprimés),
- les 2 indications concernées.

ASCOFER

- la demande d'inscription aux collectivités,
- les 2 indications concernées.

Pour l'ensemble de ces spécialités, il est rappelé :

- le fait que les carences en fer sont très fréquentes chez les femmes enceintes,
- les effets de ces carences sur les poids des enfants (petits poids) et en termes de gestion du risque d'hémorragie de la délivrance,
- l'efficacité d'une supplémentation en fer à titre préventif au cours de la grossesse sur le risque d'anémie maternelle et de carence martiale à terme,
- la profil de tolérance, marqué principalement par des troubles digestifs,
- le fait que la supplémentation ciblée soit justifiée au regard des données cliniques disponibles,
- le fait que les libellés d'AMM des spécialités soient différents,
- le fait que dans ce contexte, la Commission souhaite que la prescription de ces spécialités dans la prévention de la carence chez la femme enceinte soit limitée aux patientes à risque identifié d'anémie ferriprive.

▮ Votes

M. GUILLOT ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen de ces dossiers.

M. GUILLEVIN était absent lors de l'examen de ces dossiers.

Mme DEGOS et M. SAINT-JEAN n'ont pas participé aux votes.

INOFER, poudre pour solution buvable

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	21
Abstention	0

INOFER, comprimé

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	21
Abstention	0

ASCOFER, gélule

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	21
Abstention	0

TARDYFERON 50 mg

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	21
Abstention	0

TIMOFEROL, gélule

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR) –

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	21
Abstention	0

TIMOFEROL - gélule

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR) –

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive	21
Abstention	0

07 AUTRES POINTS

07.1 Intervention du Dr LANOY

Intervention du Dr LANOY les scores de propension.

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>