

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Compte rendu de la réunion du 25 mai 2016

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

<b>01</b>	LISTE DES PRESENTS.....	2
<b>02</b>	REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE .....	3
<b>03</b>	EXAMEN DES DEMANDES.....	4
	CASODEX (bicalutamide)	4
	MIKICORT (budésonide)	6
	NULOJIX (bélatcept)	7
	VONCENTO (facteur VIII de coagulation humain (FVIII)+ facteur von Willebrand (FVW))	8
	ONCASPAR (pégaspargase)	10
<b>04</b>	REEVALUATION DES MEDICAMENTS DE « LA LISTE EN SUS » .....	12
	VFEND (voriconazole)	12
	ALIMTA (pemetrexed)	14
	AVASTIN col de l'utérus (bevacizumab)	15
<b>05</b>	PHASES CONTRADICTOIRES .....	16
<b>05.1</b>	AUDITION DES LABORATOIRES	16
	AVASTIN (bevacizumab) Poumon	16
	KYPROLIS (carfilzomib)	18
<b>05.2</b>	OBSERVATIONS ECRITES	20
	PRAXBIND (Idarucizumab)	20
<b>06</b>	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	21
<b>06.1</b>	EXAMENS DE LA REUNION DU 11 MAI 2016 ET ANORO (EXAMEN DU 20 AVRIL 2016)	21
<b>06.2</b>	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 11 MAI 2016	22
<b>06.3</b>	PROCEDURES SIMPLIFIEES	22
	BIPHOZYL ( <i>Sodium, potassium, magnésium, chlorure, bicarbonate, phosphate d'hydrogène</i> )	23
	GILENYA (fingolimod)	24
<b>07</b>	AUTRES POINTS .....	25
<b>07.1</b>	PROJET D'AVIS SUR LES ANTIVIRAUX ACTION DIRECTE	25

# 01 LISTE DES PRESENTS

## Membres titulaires et suppléants

### **Présents**

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

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

### **Excusés**

M. Claude ADAM  
M. Yossi BONNAIRE  
M. Denis DUBOC  
M. Bernard GUILLOT  
M. Philippe HENRY  
M. Bernard LORCERIE  
M. Dominique LUTON  
M. Olivier SAINT JEAN

## 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 Claire BROTONS  
Mme Carine BUSIN  
Mme Capucine CAHUZAC  
Mme Anne-Fleur DUMET  
M. Bachir DAHMANI  
M. Thierno DIATTA  
Mme Judith FERNANDEZ  
M. Bastien GERAUDIE  
Mme Valérie IZARD  
Mme Sarah KONE  
Mme Hélène LEBRET  
Mme Sandrine MARTINEZ  
Mme Marion PINET  
Mme Jade PUTZOLU  
M. Jordan SACAREAU  
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

---

### CASODEX (bicalutamide)

#### ► Présentation de la demande

Le laboratoire ASTRAZENECA demande le renouvellement d'inscription sécurité sociale de CASODEX 50 mg, comprimé enrobé, dans les indications :

« Cancer de la prostate métastasé  
Cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale.

Cancer de la prostate localement avancé  
Casodex est indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie (voir rubrique 5.1). »

En parallèle, l'extension d'indication dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie en traitement seul est examiné.

Le laboratoire sollicite un SMR important avec l'argumentaire suivant et pas de revendication de l'ASMR.

« Le SMR de CASODEX est important dans chacune de ses indications. »

#### ► Expertise externe

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

#### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'extension d'indication dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé à haut risque de progression et le renouvellement d'inscription conjoint sollicité dans l'ensemble des autres indications,
- les posologies validées et les durées de traitement recommandées selon les indications,
- le rappel des conclusions de la Commission sur les indications préexistantes,
- les 3 études ayant justifié les 2 indications initiales dans le cancer de la prostate localement avancé en traitement adjuvant à la radiothérapie et en adjuvant à la prostatectomie et leurs résultats en termes de survie sans progression et survie globale,
- la stratégie de prise en charge, curative au stade local (radiothérapie, curiethérapie ou chirurgie) et variables en fonction de facteurs de risque aux stades plus avancés,
- les échappements observés au bout de 10 ans en moyenne avec principalement des atteintes métastatiques osseuses,
- la prise en charge des patients au stade localement avancé reposant essentiellement sur les castrations (chirurgicale ou chimique),
- les données disponibles au stade localement avancé, versus placebo à des doses différentes,
- l'absence de comparaison disponible versus castration (standard),

- le profil des patients inclus dans ces essais d'hormonothérapie adjuvante,
- le bénéfice non homogène observé en termes de survie sans progression dans ces études et l'absence de bénéfice observé en survie globale,
- le peu de données disponibles au stade localement avancé,
- la question posée quant à l'intérêt de la dose de 150 mg au stade localement avancé compte tenu du peu de données disponibles.

#### ► **Votes**

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

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

- **Dans l'indication « cancer de la prostate au stade métastatique à la posologie de 50 mg/jour »**

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	17
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	0
Abstention	0

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

- **Dans les 3 sous-indications « cancer de la prostate localement avancé à la posologie de 150 mg/jour »**

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	17
Abstention	0

## MIKICORT (budésonide)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire MAYOLY SPINDLER demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de MIKICORT 3 mg, gélule gastro-résistante, dans l'extension d'indication :

« Hépatite auto-immune ».

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :  
« ASMR IV, mineure, en termes de profil de tolérance comparé à un traitement par corticoïdes d'action systémique dans le cadre de l'induction et du maintien de la rémission d'une hépatite auto-immune »

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'extension d'indication dans le traitement des hépatites auto-immunes,
- le profil des patients atteints, principalement des femmes jeunes et les conséquences du traitement corticoïde,
- les résultats de l'étude versus prednisone, en termes de réponse au traitement avec une normalisation des transaminases en l'absence d'effets indésirables observés dans 47% des cas sous budésonide et 18% avec prédnisone,
- la question posée par les doses de prednisone utilisées dans l'étude par rapport à la pratique,
- le pronostic variable en fonction du moment du diagnostic,
- l'absence de résultats sur la rémission histologique,
- le fait que le budésonide a été maintenu à pleine dose pendant toute l'étude alors que les doses du comparateur ont été diminuées,
- l'influence de la cirrhose sur le métabolisme de cette spécialité et l'exclusion de l'étude des patients avec cirrhose.

### ► Votes

M. ROSTOKER et M. VIENS ne participent 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	16
SMR modéré	1
SMR faible	0
SMR insuffisant	0
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	17
ASMR IV	0
ASMR III	0
ASMR II	0
ASMR I	0
Abstention	0

## NULOJIX (bélatacept)

### ► Présentation de la demande

Suite à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale, la Commission réévalue l'Amélioration du Service Médical Rendu de NULOJIX 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion du laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB dans l'indication :

« NULOJIX, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale (voir la rubrique 5.1 du RCP pour les données sur la fonction rénale).

A ce traitement incluant le bélatacept, il est recommandé d'ajouter un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 2 (IL-2) pour l'induction thérapeutique ».

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

« *NULOJIX® apporte une ASMR de niveau III (modérée) dans la population de patients avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon rénal issus de donneurs vivants ou décédés à critères standards.* »

**Une audition a eu lieu à la séance du 9 novembre 2016.**

## VONCENTO (facteur VIII de coagulation humain (FVIII)+ facteur von Willebrand (FVW))

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire CSL BEHRING SA demande l'inscription aux collectivités de VONCENTO 250 UI / 600 UI, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion (solvant 5 mL), VONCENTO 500 UI / 1 200 UI, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion (solvant 5 mL) et VONCENTO 1 000 UI / 2 400 UI, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion (solvant 10 mL), dans les extensions d'indication :

En prophylaxie quel que soit l'âge et en traitement et prophylaxie chez les enfants de  $\leq 12$  ans.

« Maladie de von Willebrand (MVW)

Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques ou des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine (DDAVP) seule est inefficace ou contre-indiqué. »

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

« Compte tenu de l'existence d'une alternative thérapeutique, CSL Behring sollicite pour VONCENTO une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau V dans l'indication thérapeutique Prophylaxie à long terme par rapport à la prise en charge actuelle de la maladie de Willebrand en France. Chez les enfants de moins de 6 ans atteints de la maladie de Willebrand, VONCENTO présente un intérêt particulier en termes de prise en charge, l'utilisation de l'alternative thérapeutique actuellement disponible en France n'étant pas documentée dans cette population. »

### ► Expertise externe

Mme NATALIE STIELTJES a été sollicitée pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de sa déclaration d'intérêts ne mentionnant que des liens non majeurs et compte tenu de la rareté de la pathologie concernée, la Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport qui a été lu.

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'association du facteur VIII et du facteur Von Willebrand dans ce médicament,
- la demande d'extension d'indication thérapeutique en prophylaxie de la maladie de Willebrand et dans toutes les indications chez les patients  $\leq 12$  ans,
- la maladie et sa sévérité variable en fonction des types,
- le fait que seul un nombre limité de patients nécessite un traitement de substitution préventif,
- les données cliniques disponibles,
- l'étude réalisée dans la population pédiatrique (n=17), et ses résultats en termes de nombre de perfusions et d'efficacité hémostatique,
- l'objectif des 2 études, non destinées à renseigner l'efficacité en prophylaxie, l'absence de comparateur de l'efficacité hémostatique avant et après instauration du traitement,
- l'étude d'extension et ses résultats en termes de traitement des hémorragies,
- l'absence de démonstration de l'efficacité du traitement en prophylaxie,
- l'absence d'événements thrombotiques signalés au cours des études et l'absence d'information sur le suivi du taux de facteur VIII,
- l'intérêt de l'utilisation en pratique de cette spécialité,
- la population cible limitée.

## ▸ Votes

M. VARIN ne participe 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.VIENS n'a pas participé aux votes.

- Dans la nouvelle indication en prophylaxie

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	16
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	0
Abstention	1

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	17
ASMR IV	0
ASMR III	0
ASMR II	0
ASMR I	0
Abstention	0

- Dans les indications préexistantes chez les enfants âgés  $\leq 12$  ans

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	17
SMR modéré	0
SMR faible	0
SMR insuffisant	0
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	17
ASMR IV	0
ASMR III	0
ASMR II	0
ASMR I	0
Abstention	0

## ONCASPAR (pégaspargase)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire BAXALTA France SAS demande l'inscription aux collectivités de ONCASPAR 750 U/ml, solution injectable / pour perfusion, dans l'indication :

« Oncaspar est utilisé en association à d'autres agents antinéoplasiques pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez les enfants et chez les patients adultes. »

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

« ONCASPAR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les enfants et chez les patients adultes. »

### ► Expertise externe

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

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la formulation pegylée de cette spécialité,
- son indication en 1<sup>ère</sup> ligne et en rechute de leucémie aiguë lymphoblastique,
- la posologie recommandée,
- l'épidémiologie en fonction de l'âge des patients,
- le fait que ces molécules soient ciblées,
- le profil de tolérance, principalement aigu à type d'allergie qui nécessite de ce fait une hospitalisation,
- les études cliniques disponibles et les critères de jugement choisis,
- le fait que les données disponibles aient été principalement obtenues chez l'enfant et que les données chez l'adulte soient extrapolées
- l'utilisation de l'asparaginase dans le cadre de protocoles,
- les posologies variables utilisées avec les formes natives dans les études pour les comparer à la forme pégylée,
- l'apport de l'asparaginase dans la stratégie thérapeutique avec une place majeure en traitement d'attaque et en rechute,
- les caractéristiques pharmacodynamiques de la forme pégylée qui permet de remplacer la forme native,
- le risque du développement d'anticorps anti-asparaginase et l'intérêt de l'asparaginase issue d'Erwinia chez les patients hypersensibilisés à l'asparaginase issue de d'E. coli,
- la place d'ONCASPAR par rapport à KIDROLASE et ERWINASE,
- le fait que les formes pégylées puissent entraîner l'apparition d'anticorps neutralisants chez les patients ayant fait des allergies aux formes natives,
- le moindre nombre d'injections nécessaires avec les formes pégylées,
- l'absence de différence en termes d'efficacité et de tolérance de ces 2 formes.

## ▸ Votes

M. ROSTOKER ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.  
En raison du nombre de présents et de leur statut M.VIENS n'a pas participé aux votes.

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

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	18
ASMR IV	0
ASMR III	0
ASMR II	0
ASMR I	0
Abstention	0

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

### VFEND (voriconazole)

#### ► 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 VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion, du laboratoire PFIZER, dans les indications :

- « Traitement des aspergilloses invasives,
- Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques,
- Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole,
- Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.* »

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

- « ASMR I en termes de survie dans les aspergilloses invasives et de réponses favorables obtenues dans les candidoses résistantes au fluconazole et les infections à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*
- ASMR IV en termes de tolérance par rapport à la FUNGIZONE suivie du fluconazole dans le traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques, pour les souches *Candida* résistantes au TRIFLUCAN ».

#### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de l'examen, de la réévaluation de certains médicaments de la liste en sus,
- les 5 indications concernées,
- les revendications du laboratoire,
- le fait que les conclusions de la réévaluation des formes intraveineuses seront appliquées à la forme orale de VFEND,
- les données disponibles en fonction des indications,
- le rappel des résultats observés,
- le profil de tolérance,
- l'étude versus isavuconazole et ses conclusions de non-infériorité, comparateur pertinent,
- la place de ce médicament dans les aspergilloses invasives, les candidoses invasives et les infections graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*
- la gravité des infections concernées, grevées d'une mortalité importante en l'absence de traitement,

- les données en termes de survie,
- la place majeure de cet antifongique dans la prise en charge des patients avec aspergilloses et des infections fongiques à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.*,
- les données d'efficacité moins bonnes dans les candidoses et les candidémies et l'existence d'alternatives telles que les échinocandines qui représentent les options de choix dans cette indication en alternative au fluconazole

#### ▮ Votes

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

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

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

- dans toutes les indications

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

- Traitement des aspergilloses invasives,

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	0
ASMR IV	0
ASMR III	0
ASMR II	1
ASMR I	17
Abstention	0

- Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques et traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	0
ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	18
ASMR III	0
ASMR II	0
ASMR I	0
Abstention	0

- Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.* »

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	0
ASMR IV	0
ASMR III	1
ASMR II	0
ASMR I	17
Abstention	0

## ALIMTA (pemetrexed)

### ► 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 examine la rédaction du paragraphe « intérêt de santé publique » ISP dans les 3 indications suivantes :

« 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. »

Elle complète cette réévaluation par la rédaction de l'ISP lors de cette séance.

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les propositions d'ISP, différentes dans les 3 indications concernées,
- les éléments constituant l'ISP,
- le fait qu'il existe peu d'alternative,
- le rappel des modifications effectuées précédemment dans le paragraphe « recommandations ».
- 

### ► Votes

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption de la rédaction de l'ISP	17
Contre	0
Abstention	0

## AVASTIN col de l'utérus (bevacizumab)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire ROCHE SAS demande l'inscription aux collectivités de AVASTIN 25 mg, solution à diluer pour perfusion, dans l'extension d'indication :

« AVASTIN, en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique. »

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

« *Le Service Médical Rendu par en association au cisplatine-paclitaxel, ou en association au topotécan-paclitaxel dans son indication AMM est important.* »

« *AVASTIN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge actuelle dans le traitement des patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.* »

**Une audition a eu lieu à la séance du 6 juillet 2016.**

## 05 PHASES CONTRADICTOIRES

### 05.1 Audition des laboratoires

#### AVASTIN (bevacizumab) Poumon

Le laboratoire ROCHE SAS conteste les conclusions de l'avis du 2 mars 2016 relatif à la réévaluation le SMR et l'ASMR de AVASTIN 25 mg, solution à diluer pour perfusion, du laboratoire ROCHE SAS, dans l'indication :

« AVASTIN, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. »

#### Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 17 février 2016

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV avec l'argumentaire suivant :  
« AVASTIN, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules. »

#### Expertise externe

M. Jordi REMON-MASIP 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 :

- un rappel de l'évaluation précédente en 2008,
- l'incidence de la maladie et la mortalité associée,
- les 2 types de cancers du poumon à petites cellules ou non,
- le fait que dans 50% des cas le stade métastatique soit présent au moment du diagnostic,
- les recommandations en vigueur et l'intérêt de définir le profil moléculaire des patients pour assurer la prise en charge optimale des patients,
- le mécanisme d'action d'AVASTIN,
- l'étude de phase III initiale versus chimiothérapie,
- la question posée par le choix de la dose (7,5 ou 15 mg) au vu des résultats observés,
- l'étude américaine PRONOUNCE réalisée sur 4 cycles et l'absence de différences observée en termes de survie globale
- entre bevacizumab/carboplatine/paclitaxel versus carboplatine/pemetrexed,
- les 2 études de cohorte observationnelles (SAIL et ARIES) réalisées sur la population globale,
- les données disponibles chez les patients avec métastases cérébrales,
- l'efficacité d'AVASTIN, indépendante de l'âge des patients à l'exception des patients de plus de 70 ans pour lesquels il persiste des incertitudes,
- l'efficacité démontrée d'AVASTIN en termes de survie sans progression,
- le fait que 4 cycles de chimiothérapie au lieu de 6 peuvent être suffisants pour obtenir une efficacité.

### ▸ Votes

M. GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. LORCERIE, M. ROSTOKER et M. VIENS 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 SMR important	19
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien ASMR V	19
ASMR IV	0
Abstention	0

### ▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel des conclusions de la Commission pour la réévaluation et l'avis initial (2008),
- les objectifs de l'audition, les doses recommandées et la limite d'âge fixée à 70 ans,
- la méta-analyse de Soria qui a comparé les 2 posologies et qui concluent à une absence de différence entre les 2 doses en survie globale, selon le laboratoire,
- les données cliniques disponibles avec les 2 doses, variables en fonction des chimiothérapies associées, selon l'expert du laboratoire
- les toxicités augmentant avec les doses utilisées,
- les conséquences potentielles d'une dose de 15 mg/kg en lieu et place du 7,5 mg/kg en termes de tolérance,
- le bénéfice observé chez les patients de plus de 70 ans inclus dans les études selon l'expert du laboratoire,
- l'étude MEDICARE qui n'a pas montré de bénéfice chez les plus de 65 ans,
- la proportion de patients de plus de 70 ans en pratique réelle estimée à 30 % par l'expert du laboratoire.
- 

### ▸ Votes

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

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

Proposition de vote :	Nombre de voix
Retrait de la limite fixée à < 70 ans pour le traitement par AVASTIN et de la nécessité de traiter à la dose de 7,7 mg/kg	
Pour	16
Contre	0

Suite à l'audition et après discussion et vote, la Commission décide de modifier le libellé de ses recommandations des populations à traiter.

## KYPROLIS (carfilzomib)

Le laboratoire AMGEN SAS conteste les conclusions de l'avis du 6 avril 2016 relatif à l'inscription aux collectivités de KYPROLIS 60 mg, poudre pour solution pour perfusion, dans l'indication :

« Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. »

### **Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 16 mars 2016**

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR II avec l'argumentaire suivant :  
« Compte-tenu d'une quantité d'effet significative en termes de survie sans progression (+8,7 mois en plus que le traitement standard de référence), avec une médiane de SSP jamais observée jusqu'à ce jour (26,3 mois), chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute, KYPROLIS, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans la prise en charge actuelle du myélome multiple, chez les patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur. »

### **Expertise externe**

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

### **Débats**

Les discussions ont notamment porté sur :

- la place dans la stratégie thérapeutique en 2<sup>ème</sup> ligne de cette spécialité,
- les revendications du laboratoire,
- la maladie, le myélome multiple, et la morbidité associée,
- la nécessité d'une prise en charge précoce pour éviter les complications,
- l'étude de phase III disponible, sa méthodologie et les bras comparés,
- les résultats en termes de PFS (critère principal) avec un gain de 8 mois,
- les modalités d'administration et leurs conséquences sur la prise en charge des patients,
- la nécessité d'encadrer la prescription de cette spécialité, eu égard notamment aux effets indésirables cardiaques,
- les autres toxicités observées, acceptables,
- l'amélioration non significative de la survie globale,
- l'impact sur la qualité de vie,
- le problème posé par l'absence de comparaison de la trithérapie définie par l'AMM à l'autre inhibiteur du protéasome.

### **Votes**

M. DUBOC, M. MERCIER, Mme TOURNIER ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. ALBIN, M. PONSONNAILLE, Mme DEGOS, M. VARIN, M. LUTON étaient absents lors de l'examen du dossier.

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	14
SMR modéré	1
Abstention	1

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	3

ASMR IV	11
ASMR III	1
ASMR II	0
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 :

- la demande d'inscription dans le myélome multiple en 2<sup>ème</sup> ligne et plus,
- le pronostic sévère de cette maladie en termes de survie,
- la gravité de la maladie chez les patients en rechute qui s'accompagne d'une dégradation de l'état du malade,
- l'amélioration de la survie globale depuis 10 ans avec l'arrivée de nouveaux traitements,
- l'objectif du traitement à ce stade, une réponse la plus durable possible selon l'expert du laboratoire,
- le rappel des l'étude de phase III et de ses résultats,
- le rappel des conclusions de la Commission en termes de SMR et d'ASMR,
- la demande d'ASMR III par rapport à l'association lenalidomide/dexaméthasone du laboratoire dans le cadre de l'audition,
- l'étude ASPIRE versus comparateur actif,
- le fait que la survie sans progression soit le critère pertinent selon l'expert compte tenu du contexte d'évolution chronique de cette maladie,
- les résultats observés en termes de médiane de survie sans progression dans l'analyse intermédiaire,
- le fait que les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes au moment de l'analyse,
- les taux de réponses complètes observées,
- le fait que les résultats en survie sans progression se retrouvent dans tous les sous-groupes,
- le risque d'effet indésirable lié au traitement au stade de rechute,
- le profil de tolérance avec notamment un signal cardiovasculaire identifié et bien contrôlé selon le laboratoire, et des atteintes hématologiques,
- l'absence de différence pour les arrêts de traitement pour les effets indésirables,
- les données de qualité de vie sous traitement, avec une amélioration observée en termes d'état de santé général selon le laboratoire,
- l'échelle de qualité de vie utilisée, sur 120 points et la pertinence discutable de la différence observée de 4,8 /120 points,
- les hypokaliémies observées dans l'étude et le suivi de ces effets indésirables en pratique,
- les résultats de l'analyse en sous-groupe, exploratoires.

### ▸ Votes

M. DUFOUR, M. MERCIER, M. ROSTOKER et Mme TOURNIER ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Modification : ASMR III	4
Maintien de l'ASMR IV	11
Abstention	0

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

## 05.2 Observations écrites

### PRAXBIND (Idarucizumab)

Suite à l'examen du 13 avril 2016 et aux observations écrites du laboratoire, la Commission examine à nouveau PRAXBIND 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion.

#### ▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les observations du laboratoire sur le projet d'avis qui portent notamment sur le libellé d'ASMR,
- la mention de données « peu fiables » terme imprécis qu'il est proposé de modifier en « pour lesquels la corrélation avec l'effet du dabigatran est mal établie »,
- l'observation relative au mode d'action de cet antidote qui n'est pas un antagoniste mais qui a un effet neutralisant.

#### ▸ Votes

M. MERCIER et M. ROSTOKER étaient absents lors de l'examen du dossier.

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption des modifications proposées par le laboratoire	17
Abstention	0

## 06 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

### 06.1 Examens de la réunion du 11 mai 2016 et Anoro (examen du 20 avril 2016)

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 11 mai 2016 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Spécialités concernées :

- AVASTIN (ovaire)
- CAELYX (cancer du sein)
- CAELYX (sarcome de kaposi)
- GIOTRIF
- HERCEPTIN
- ILTRIA
- LEVACT
- SIMPONI
- SPIOLTO RESPIMAT

De plus, le projet d'avis relatif à la spécialité ANORO, demande examinée le 20 avril 2016, est adopté sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

#### ▀ Débats

Pour SPIOLTO et ANORO, les discussions ont notamment porté sur :

- les modifications apportées aux avis dans les paragraphes comparateurs,
- le libellé de la stratégie thérapeutique proposée pour les 2 spécialités,
- D'autre part, des modifications ont été proposées pour le libellé de la place dans la stratégie thérapeutique de CAELYX (cancer du sein) et de GIOTRIF.

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
AVASTIN (ovaire)	M. GUILLEVIN
CAYLYX (sarcome de Kaposi)	Mme TOURNIER
CAELYX (sein)	Mme TOURNIER, M. MERCIER, M. GUILLEVIN, M. VIENS
GIOTRIF	M. GUILLEVIN
HERCEPTIN	M. GUILLEVIN
ILTRIA	M. GUILLEVIN, M. VIENS
LEVACT	M. GUILLEVIN, M. MERCIER
SPIOLTO RESPIMAT	M. MERCIER, M. DUBOC
ANORO	M. MERCIER

Par ailleurs, M. ALBIN, M. ROSTOKER et M. VARIN étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

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

## 06.2 Compte-rendu de la réunion du 11 mai 2016

Le compte-rendu de la réunion du 11 mai 2016 a été adopté en séance.

## 06.3 Procédures simplifiées

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées selon la procédure simplifiée sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	15*
Contre	0
Abstention	0

\*Lors de ce vote M. BIRGE s'est exprimé en faveur d'un SMR insuffisant pour le produit CEBEMIXINE

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

Spécialité	Membres
POLARAMINE	M. VARIN

Par ailleurs, M. DUFOUR, M. MERCIER, M. NONY et M. ROSTOKER étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

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

## **BIPHOZYL (Sodium, potassium, magnésium, chlorure, bicarbonate, phosphate d'hydrogène)**

### **► Présentation de la demande**

Le laboratoire GAMBRO HOSPAL demande l'inscription aux collectivités de BIPHOZYL, solution pour hémodialyse/hémofiltration, dans les indications :

« BIPHOZYL est utilisé comme solution de substitution et comme solution de dialyse pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë durant la thérapie d'épuration extra-rénale continue (EERC). BIPHOZYL est utilisé après la phase aiguë et l'instauration d'une thérapie d'épuration extra-rénale, lorsque le pH et les concentrations de potassium et de phosphate se sont normalisés. BIPHOZYL est aussi utilisé quand d'autres sources de tampon sont disponibles ainsi que durant l'anticoagulation régionale au citrate. De plus, BIPHOZYL est utilisé chez les patients présentant une hypercalcémie.

BIPHOZYL peut aussi être utilisé en cas d'empoisonnement ou d'intoxications médicamenteuses si les substances sont dialysables ou filtrables.»

### **► Débats**

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription de cette solution d'électrolytes indiquée dans l'insuffisance rénale aiguë,
- la composition de cette solution et ses propriétés pharmacodynamiques,
- le fait qu'il ne contient ni potassium ni calcium,
- les revendications du laboratoire,

### **► Votes**

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

M. DUFOUR et M. MERCIER étaient absents lors de l'examen du dossier.

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

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
Adoption de l'avis	16
Abstention	0

## GILENYA (fingolimod)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire NOVARTIS demande un nouvel examen au dépôt de résultats d'une étude post-inscription et de modifications du RCP de GILENYA 0,5 mg, gélule, plaquette thermoformées unidoses perforées et GILENYA 0,5 mg, gélule, plaquette thermoformées, dans les indications :

« Gilenya est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement voir rubriques 4.4 et 5.1).

ou

- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. »

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande de renouvellement d'inscription et les données de l'étude post-inscription,
- la méthodologie de cette étude débuté en 2014 et arrêtée (inclusion) en janvier 2016,
- les données issues d'un rapport intermédiaire après un suivi de 6 mois,
- les modifications du paragraphe effets indésirables du RCP avec notamment l'ajout d'événements cardiovasculaires,
- la modification du libellé d'indication,
- le fait que ces données ne soient pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### ► Votes

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

Mme DEGOS et M. DUFOUR étaient absents lors de l'examen du dossier.

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien des conclusions précédentes de la Commission	15
Abstention	0

## 07 AUTRES POINTS

---

### 07.1 Projet d'avis sur les Antiviraux Action Directe

#### ► Présentation de la demande

A la demande de la Ministre de la Santé (saisine en urgence du 19 mai 2016) la Commission adopte un avis sur les modalités de prise en charge des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.

#### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la saisine ministérielle sur les patients F2,
- la proposition d'avis décrivant sur les populations à traiter, conforme à son avis précédent (cf avis DAKLINZA),
- les recommandations proposées par la Commission en termes individuel et collectif,
- les profils et les caractéristiques des patients susceptibles de bénéficier de ces traitements,
- la question de l'émergence de mutants de résistance,
- la question de l'élargissement de la population cible,
- la notion d'éradication du virus et les moyens à mettre en place pour y parvenir,
- le risque potentiel de nomadisme des patients,
- la question du traitement des patients F0-F1.

#### ► Votes

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption du projet d'avis	14
Abstention	2

**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>**