

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 22 juin 2016

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

01	LISTE DES PRESENTS.....	3
02	REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE	4
03	EXAMEN DES DEMANDES.....	5
	CHAMPIX (varénicline)	5
	COPAXONE (acétate de glatiramère)	7
	JAKAVI (ruxolitinib)	8
	LIKOZAM (clobazam)	9
	LIXIANA (edoxaban)	10
04	REEVALUATION DES MEDICAMENTS INDIQUES DANS LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	13
05	PHASES CONTRADICTOIRES	16
05.1	AUDITION DES LABORATOIRES	16
	ALTEISDUO (olmésartan médoxomil, hydrochlorothiazide)	16
	CoOLMETEC (olmésartan médoxomil, hydrochlorothiazide)	17
	ORKAMBI (lumacaftor / Ivacaftor)	19
	XOFIGO (dichlorure de radium (Ra-223))	21
05.2	OBSERVATIONS ECRITES	23
	FOSAVANCE (alendronate, cholécalficérol)	23
	MYFORTIC (mycophénolate sodique)	23
06	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	24
06.1	EXAMENS DE LA REUNION DU 8 JUI 2016	24
07.2	AVIS POST-AUDITION	24
	NUCALA (mépolizumab)	24
06.2	COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 8 JUI 2016	26
06.3	PROCEDURES SIMPLIFIEES DU 8 JUI 2016	26
06.4	PROCEDURES SIMPLIFIEES DU 22 JUI 2016	26
	ASCABIOL (benzoate de benzyle) et TOPISCAB (perméthrine)	27
	CETORNAN (ornithine)	28

07	AUTRES POINTS	29
07.1	MEDICAMENTS BIOLOGIQUES ADMINISTRES PAR VOIE SOUS-CUTANEE.	29
	BENEPALI (étanercept)	29
	CIMZIA (certolizumab)	29
	COSENTYX (sécukinumab)	29
	ENBREL (étanercept)	29
	HUMIRA (adalimumab)	29
	ORENCIA (abatcept)	29
	SIMPONI (golimumab)	29
	STELARA (ustékinumab)	29
	ROACTEMRA (tocilizumab)	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. Rémi VARIN
M. Gérard VIENS

Excusés

M. Yossi BONNAIRE
M. Denis DUBOC
M. Jean-Pierre THIERRY

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
Mme Judith FERNANDEZ
M. Bastien GERAUDIE
Mme Valérie IZARD
Mme Evelyne JOUBERT
Mme Sarah KONE
Mme Hélène LEBRET
Mme Sandrine MARTINEZ
M. Bertrand MUSSETTA
Mme Marion PINET
Mme Jade PUTZOLU
M. Patrick SEMENZATO
Mme Julie TARANSAUD

Mme Sylvie DUTHU
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

CHAMPIX (varénicline)

► Présentation de la demande

La Commission poursuit l'examen du 8 juin de la demande d'inscription sécurité sociale de CHAMPIX 0,5 mg - 1 mg, comprimé pelliculé du laboratoire PFIZER, dans l'indication :

« CHAMPIX est indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte. »

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

« *Le SMR peut être considéré comme important dans le sevrage tabagique chez les patients souffrant de BPCO ou de maladies cardio-vasculaires.* »

« *Compte tenu des éléments suivants :*

- *Le sevrage tabagique est la première mesure préconisée dans les recommandations de prise en charge de la BPCO car susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique. L'arrêt du tabagisme après une maladie cardiaque grave permet la réduction significative de la morbidité et mortalité coronaires.*

- *L'absence de prise en charge du sevrage tabagique pour les fumeurs souffrant de BPCO et de maladies cardio-vasculaires, alors même que ces populations nécessitent une prise en charge renforcée dès le diagnostic de la maladie,*

- *L'efficacité de CHAMPIX® a été démontrée pour le maintien d'une abstinence tabagique durant la phase de traitement et au cours du suivi à 1 an chez les patients présentant une BPCO ou affection cardio-vasculaire, dans des essais cliniques randomisés en double aveugle,*

- *Le profil de tolérance chez les fumeurs atteints de BPCO et de maladies cardio-vasculaires est comparable entre les groupes varénicline et placebo,*

- *L'utilisation de CHAMPIX® n'est pas associée à un risque significativement plus important d'événements neuropsychiatriques et cardio-vasculaires versus placebo ou TNS, et a même été associé à une réduction significative du risque de cardiopathie ischémique, d'infarctus cérébral, d'insuffisance cardiaque, d'arythmie et de la mortalité toute cause versus TNS,*

- *Par ailleurs, le vaste programme d'études cliniques menées dans différentes populations ainsi que les méta-analyses Cochrane ont confirmé l'efficacité de CHAMPIX® dans le sevrage tabagique versus placebo et TNS. L'étude EAGLES incluant plus de 8 000 sujets a aussi démontré l'efficacité et la tolérance de CHAMPIX® y compris chez des patients présentant des troubles neuropsychiatriques. Pfizer sollicite pour CHAMPIX® une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau IV (ASMR mineure) dans le sevrage tabagique des patients atteints de BPCO ou de maladies cardio-vasculaires.*

»

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel de la demande d'inscription en ville,
- les populations à risque revendiquées par le laboratoire (BPCO et maladie cardio-vasculaire),
- les discussions lors de l'examen de cette spécialité sur les populations susceptibles de bénéficier de ce traitement,
- les données rassurantes en termes de tolérance avec notamment l'absence de sur risque psychiatrique ou cardio-vasculaire,
- les données de tolérance issues de la littérature qui confirment cette absence de majoration du risque par rapport aux substituts nicotiniques ou aux autres méthodes de sevrage,
- la durée de traitement,
- la question de la prise en charge de ces traitements par la solidarité nationale.

▸ Votes

M. GUILLOT ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
En raison du nombre de présents et de leur statut M. BIRGE, M. LUTON et M. MERCIER n'ont pas participé aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	3
SMR faible	12
SMR insuffisant	0
Abstentions	6*

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	16
ASMR IV	0
Abstentions	5

*dont la voix de M.ROSENHEIM considérant que « Bien que le SMR du produit soit important, il n'est, à mon avis, pas justifié que son coût, inférieur à celui d'un paquet de cigarettes, soit pris en charge au titre de la solidarité nationale ».

Après une audition à la séance du 5 octobre 2016, l'avis a été revu à la Commission du 19 octobre et l'avis définitif a été adopté le 9 novembre 2016.

COPAXONE (acétate de glatiramère)

► Présentation de la demande

Le laboratoire TEVA SANTE demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de COPAXONE 40 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie, dans l'indication :

« COPAXONE est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP).
COPAXONE n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques. »

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

« Du fait de son efficacité et de sa tolérance comparables aux médicaments existants COPAXONE 40 mg/ml trois fois par semaine présente une ASMR de niveau V dans le traitement de la sclérose en plaques de forme rémittente. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le nouveau dosage et le nouveau schéma d'administration proposés,
- l'étude clinique disponible et ses résultats en termes de poussées versus placebo,
- la différence observée, qui est d'une poussée en moins tous les 5 ans,
- l'absence de données comparatives versus la dose de 20 mg,
- la méta-analyse de comparaison indirecte proposée par le laboratoire pour répondre à cette question,
- les faiblesses méthodologiques de cette méta-analyse qui ne permettent pas de conclure en termes de non-infériorité ou d'équivalence entre les 2 formes de COPAXONE,
- le profil de tolérance,
- les effets indésirables locaux observés avec cette spécialité et l'intérêt de réduire le nombre d'injections dans ce contexte.

► Votes

M. DUFOUR, M. GUILLOT, M. MERCIER, 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)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	18
SMR modéré	1
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	19
Abstention	0

JAKAVI (ruxolitinib)

► Présentation de la demande

Suite à sa demande dans son avis du 9 janvier 2013, la Commission réexamine JAKAVI 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, du laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS, dans l'indication :

« Jakavi est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocythémie essentielle. »

Le laboratoire ne revendique pas de modification de l'évaluation précédente de la Commission.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'évaluation initiale de la Commission en 2013 dans la myélofibrose,
- la demande de la Commission d'être destinataire des résultats des données de suivi des études pivot,
- un rappel des conclusions de la Commission,
- un rappel des résultats des études initiales en termes de réduction du volume de la rate,
- l'analyse conjointe des études COMFORT 1 et 2 en termes de survie globale fournie par le laboratoire,
- les données à 3 ans et le problème posé par le fait que 50% des patients ont basculé dans le groupe JAKAVI,
- les difficultés d'interpréter ces résultats compte-tenu de la méthodologie choisie,
- le fait que la méthodologie des 2 études incluses dans cette méta-analyse était différente,
- l'effet cross-over majeur observé dans cette analyse,
- le peu d'alternatives disponibles,
- le fait que les données fournies ne permettent pas 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.

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

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

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

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

LIKOZAM (clobazam)

► Présentation de la demande

Le laboratoire ADVICENNE demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de LIKOZAM 1 mg/mL, 2 mg/mL, suspension buvable, dans les indications :

« LIKOZAM est une 1,5-benzodiazépine indiquée chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable.

Dans le traitement des états d'anxiété associés à des troubles affectifs, LIKOZAM doit être utilisé en association avec des traitements adéquats pour le trouble sous-jacent.

Chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques, l'utilisation de benzodiazépines n'est recommandée que pour la prise en charge des symptômes à court terme de l'excitation et de l'agitation. Les benzodiazépines ne possèdent pas de propriétés antipsychotiques.

Likozam peut être utilisé en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace: traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques / cloniques, crises myocloniques, crises d'absence). »

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV que dans la prise en charge des patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante, avec l'argumentaire suivant :

Inscription sollicitée pour la seule indication :

- *Traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et du traitement de tous les types d'épilepsie généralisée, en association avec un autre traitement antiépileptique, chez les adultes ou les enfants de plus de deux ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace*

« *Le service médical rendu par LIKOZAM en association avec un autre traitement antiépileptique, présentant une épilepsie pharmaco-résistante, est important.* »

- *Traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et du traitement de tous les types d'épilepsie généralisée, en association avec un autre traitement antiépileptique, chez les adultes ou les enfants de plus de deux ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace*

« *Compte-tenu de la place du clobazam dans l'arsenal thérapeutique, il existe un besoin thérapeutique pour une forme de clobazam adaptée à l'usage pédiatrique, à l'ajustement des doses et à l'usage chez les patients chez lesquels la forme comprimé n'est pas adaptée. Ce besoin a été illustré par le nombre et la typologie des patients inclus dans l'ATU de cohorte.*

LIKOZAM est la seule spécialité à base de clobazam proposée en forme liquide buvable:

- *dont la forme galénique est adaptée aux enfants de moins de 6 ans ;*
- *permettant un ajustement posologique précis (0,2 mg) à toutes les phases du traitement, notamment au moment de l'instauration ou du sevrage du traitement,*
- *adaptée aux patients présentant des difficultés de déglutition ou une dysphagie.*

LIKOZAM apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la prise en charge des patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante. »

Une audition a eu lieu à la séance du 21 septembre 2016.

LIXIANA (edoxaban)

► Présentation de la demande

Le laboratoire DAIICHI SANKYO France demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de LIXIANA 15 mg, 30 mg et 60 mg, comprimé pelliculé, dans les indications :

- 1) « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) »
- 2) « Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte »

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

« LIXIANA (edoxaban) en une prise par jour a démontré dans l'étude HOKUSAI-VTE, robuste sur le plan méthodologique, une non-infériorité en termes d'efficacité et une supériorité en termes de tolérance comparativement à un traitement bien mené par la warfarine (TTR médian de 65,6%). Par ailleurs, les résultats étaient homogènes dans la majorité des sous-groupes pré-spécifiés, notamment dans les sous-groupes de patients fragiles, de patients âgés, de patients avec antécédent de cancer et de patients présentant une EP plus sévère.

Par ailleurs, plusieurs caractéristiques spécifiques à LIXIANA (edoxaban) viennent contribuer à une meilleure sécurité d'emploi et une approche plus individualisée du traitement :

- *Un ajustement posologique chez les patients à risque accru de saignement validé dans l'essai de phase III (avec la confirmation de l'efficacité et du bénéfice sur la tolérance),*
- *Une monoprise quotidienne (rythme d'administration pour lequel une étude de phase II a démontré une meilleure tolérance sous edoxaban par rapport à l'administration d'une même dose quotidienne en deux prises),*
- *Un même schéma posologique pour les deux indications (FA et MTEV),*
- *Une absence d'interaction avec les aliments, des interactions médicamenteuses peu nombreuses (faible métabolisation de l'edoxaban par le cytochrome CYP3A4/5) et bien caractérisées lors du développement clinique avec quelques inhibiteurs puissants de la P-gp),*
- *Une stratégie de réversion validée en cas de saignement engageant le pronostic vital.*

Compte tenu de la démonstration robuste de l'efficacité, associée à une supériorité en termes de tolérance comparativement à un traitement bien mené par warfarine, une confirmation de ces résultats dans la majorité des sous-groupes, notamment des patients « fragiles », âgés, avec antécédent de cancer ou présentant une EP sévère, des caractéristiques spécifiques favorisant une meilleure sécurité d'emploi et une approche plus individualisée du traitement, Daiichi Sankyo sollicite pour LIXIANA (edoxaban) une amélioration du service médical rendu de niveau V (ASMR V) dans le traitement et la prévention de la récurrence de TVP et d'EP, par rapport à la prise en charge actuelle. »

« LIXIANA (edoxaban) en une prise par jour a démontré dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, robuste sur le plan méthodologique, une non-infériorité en termes d'efficacité et une supériorité en termes de tolérance comparativement à un traitement bien mené par la warfarine (TTR médian de 68,4%). Le bénéfice clinique net a été significativement en faveur de LIXIANA (edoxaban) quel que soit le critère considéré. Par ailleurs, les résultats sur des critères secondaires composites d'événements cardiovasculaires (dont les MACE) ont mis en évidence une réduction significative pour LIXIANA (edoxaban) versus warfarine. Cette réduction significative est également retrouvée pour le critère de mortalité cardiovasculaire.

Par ailleurs, plusieurs caractéristiques spécifiques à LIXIANA (edoxaban) viennent contribuer à une meilleure sécurité d'emploi et une approche plus individualisée du traitement :

- *La possibilité d'un ajustement posologique chez les patients présentant un risque de surexposition au produit et donc un risque accru de saignement, ajustement validé dans l'essai de phase III (un profil d'efficacité et de tolérance d'edoxaban similaire chez ces patients comparativement à la population générale),*

- Une monoprise quotidienne (rythme d'administration pour lequel une étude de phase II a démontré une meilleure tolérance sous edoxaban par rapport à l'administration d'une même dose quotidienne en deux prises),
- Un même schéma posologique pour les deux indications (FA et MTEV),
- Une absence d'interaction avec les aliments, des interactions médicamenteuses peu nombreuses (faible métabolisation de l'edoxaban par le cytochrome CYP3A4/5) et bien caractérisées lors du développement clinique avec quelques inhibiteurs puissants de la P-gp,
- Une stratégie de réversion validée en cas de saignement engageant le pronostic vital,
- Un plan de transition mis en place à la fin de l'étude ayant permis de valider un protocole de passage du traitement de LIXIANA® (edoxaban) à un antivitamine K ou un AOD afin de préserver une anticoagulation efficace et de sécuriser au mieux cette période de transition.

Compte tenu de la démonstration robuste de l'efficacité associée à une supériorité en termes de tolérance, une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire, une supériorité sur le bénéfice clinique net comparativement à un traitement bien mené par warfarine, des caractéristiques spécifiques favorisant une meilleure sécurité d'emploi et une approche plus individualisée du traitement, Daiichi Sankyo sollicite pour LIXIANA (edoxaban) une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) en prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de FANV et ayant un ou plusieurs facteur(s) de risque, par rapport à la prise en charge actuelle. »

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- Les deux indications concernées par la demande d'inscription,
- les alternatives disponibles,
- les posologies recommandées et les populations particulières.

Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'épidémiologie de cette maladie et la mortalité associée,
- l'étude de phase III de non-infériorité versus warfarine disponible,
- la durée de traitement anticoagulant non prédéterminée laissée à la décision de l'investigateur pendant l'étude,
- les caractéristiques des patients inclus et le faible nombre de patients de plus de 80 ans inclus,
- la non-infériorité démontrée versus AVK en termes de récurrences d'événements thromboemboliques (ETE),
- l'absence de justification référencée de la borne d'infériorité choisie,
- le profil de tolérance et notamment les hémorragies observées globalement moins fréquentes avec edoxaban mais pas en ce qui concerne les hémorragies majeures,
- le fait qu'aucune conclusion en termes de meilleure tolérance hémorragique ne puisse être établie sur la base de ces données,
- les méta-analyses comparant les différents AOD qui ne mettent pas en évidence de différence sur les risques d'ETE entre les quatre molécules,
- l'absence de mesure de l'anticoagulation et d'antidote disponible pour ce médicament.

Fibrillation atriale non valvulaire (FANV)

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'étude de phase III de non-infériorité versus warfarine,
- les 2 posologies d'edoxaban testées dans cette étude, dont seule 1 a obtenu l'AMM,
- les caractéristiques des patients inclus et la proportion de patients d'au moins 80 ans,
- la durée médiane d'exposition de 2,5 ans,
- la non-infériorité démontrée versus warfarine en termes de nombre d'AVC et d'embolie pulmonaire,
- la supériorité non démontrée sur ces critères,
- l'absence de démonstration d'un bénéfice du traitement sur la mortalité,

- les résultats des analyses en sous-groupes globalement homogènes à l'exception de la fonction rénale (interaction quantitative mise en évidence),
- les résultats observés en termes d'hémorragie, et les limites méthodologiques de l'étude, qui ne permettent pas de conclure de façon formelle à une réduction du risque avec l'edoxaban,
- les recommandations de l'EMA et la FDA en fonction des clairances de la créatinine des patients,
- les comparaisons indirectes versées qui ne montrent pas de différence significative en termes d'efficacité,
- les données sur les hémorragies majeures dans ces méta-analyses et le rôle potentiel de facteurs d'interaction insuffisamment évalué qui ne permet pas de conclure,
- le critère CHADS₂ qui permet d'établir le stade de gravité de la FA,
- les données cliniques disponibles pour les autres AOD et leur niveau de preuve différent.

▮ Votes

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

M. LUTON et M. SAINT-JEAN étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	17
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	17
ASMR IV	0
Abstention	0

04 REEVALUATION DES MEDICAMENTS INDIQUES DANS LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La Commission procède à la réévaluation du service médical rendu des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

En parallèle les laboratoires demandent le renouvellement d'inscription de ces spécialités.

Spécialités concernées :

Spécialités	Laboratoires
ARICEPT	EISAI SAS
EBIXA	LUNDBECK SAS
EXELON	NOVARTIS PHARMA SAS
REMINYL LP	JANSSEN CILAG SA

Trois laboratoires ont sollicité une audition.

Celles-ci ont eu lieu les :

- 5 octobre 2016 pour EBIXA et EXELON
- 19 octobre 2016 pour ARICEPT

Pour REMINYL LP

► Expertise externe

M. Philippe NICOT et M. Dominique SOMME ont été sollicités pour expertiser ces dossiers. Après prise en compte de leurs déclarations d'intérêts attestant d'une absence de conflit d'intérêt, la Commission a souhaité prendre connaissance de leurs rapports.

► Parties prenantes

M. Joël MENARD au titre de l'évaluation scientifique du plan Alzheimer

M. CECCALDI au titre de la fédération nationale des centres mémoire ressources et recherche

Ont transmis une contribution écrite qui a été résumée en séance

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les spécialités disponibles et leurs indications respectives,
- un rappel des deux précédentes réévaluations de ces spécialités par la Commission,
- les questions soulevées et attente de réponse lors de ces réévaluations en termes de la pertinence clinique des quantités d'effet observées,
- les incertitudes en termes de diagnostic de la maladie,
- la complexité de mesurer l'action de ces médicaments avec les outils utilisés dans les études,
- les incertitudes sur les effets à long terme et sur la tolérance (notamment cardiaque et gastro-intestinale), le manque de données de qualité de vie,
- l'analyse de la littérature depuis 2011 qui fait ressortir principalement une étude, l'étude DOMINO et son suivi de 3 ans et les faiblesses méthodologiques de cette étude,
- les résultats à 3 ans qui ne montrent pas de différence sur l'entrée en institution ou de dégradation versus placebo,
- le biais de publication dans cette maladie, avec moins de 50% des études cliniques publiées,
- les quantités d'effet observées dans les études, de pertinence clinique toujours faible et discutable,

- les résultats d'efficacité observés inférieurs au seuil cliniquement pertinent définis notamment par la FDA,
- l'hétérogénéité des patients atteints et l'absence d'identification et de validation d'éventuel facteur pronostic chez les répondeurs potentiels,
- le fait que les « répondeurs » des études sont des patients qui ne se détériorent pas et non des patients qui s'améliorent,
- l'absence de donnée sur l'impact des traitements sur l'évolution de la maladie, l'entrée en institution, la qualité de vie de l'entourage,
- les effets indésirables fréquents observés en pratique clinique et sous-rapportés dans les essais cliniques, qui ont des conséquences sur la qualité de vie des patients selon les experts,
- les données confirmant les effets indésirables de traitements ayant conduit à des taux de sortie d'essai atteignant dans 30 à 40 %,
- les plans de minimisation des risques mis en place,
- le profil de tolérance avec principalement des atteintes cardiovasculaires et gastro-intestinales, mais également des effets indésirables gênants à prendre en charge chez ces patients âgés et parfois fragilisés,
- le fait que les effets indésirables ne soient pas acceptables au regard de l'efficacité observée selon les experts,
- les problématiques des interactions médicamenteuses avec ces traitements,
- les différences établies entre les patients inclus dans les essais randomisés et ceux en pratique réelle (plus âgée et avec des comorbidités)
- les vraies priorités pour ces malades,
- l'absence d'effet structurant établi de ces médicaments selon les experts,
- l'évolution de la prise en charge de cette maladie, initialement centrée sur les traitements médicamenteux mais actuellement moins utilisés selon les experts,
- la place de la prise en charge des patients et de la relation avec les traitants plus importante que les traitements médicamenteux selon les experts,
- l'effet peu différent observé en pratique avec une prise en charge non médicamenteuse par rapport aux traitements médicamenteux,
- la difficulté de transposer les résultats statistiquement significatifs des études versus placebo en un intérêt clinique en pratique,
- les systèmes de réponses à la perte de l'autonomie et la place perdue par les traitements anti-Alzheimer dans ce cadre compte tenu de l'évolution de la prise en charge non médicamenteuse,
- la nécessité et l'intérêt de la mise en place d'un système patient-partenaire dans la prise en charge de cette maladie sans traitement médicamenteux,
- l'ensemble des mesures de prise en charge des patients en dehors des seuls médicaments,
- le fait que les médicaments n'aient plus d'intérêt dans la prise en charge et l'acceptation des patients et de leur entourage à ce principe selon les experts,
- la nécessité d'explicitier les modalités de prise en charge aux patients et aux aidants.
- les mesures d'accompagnement nécessaires pour les patients et leur entourage en cas de non remboursement de ces médicaments.

▸ Votes

M. MERCIER, M. ROSTOKER et Mme TOURNIER ne participent ni aux débats ni aux votes pour l'examen de ces dossiers.

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR faible	0
Modification : SMR insuffisant	21
Abstention	0

05 PHASES CONTRADICTOIRES

05.1 Audition des laboratoires

Les laboratoires MENARINI et DAIICHI SANKYO FRANCE contestent les conclusions des avis du 16 mars 2016 relatif au renouvellement d'inscription de ALTEISDUO 20 mg/12,5 mg, et 20 mg/25 mg, comprimé pelliculé, ALTEISDUO 40 mg/12,5 mg, 40 mg/25 mg, comprimé pelliculé et CoOLMETEC 20 mg/12,5 mg, et 20 mg/25 mg, comprimé pelliculé, CoOLMETEC 40 mg/12,5 mg, 40 mg/25 mg, comprimé pelliculé. Il est procédé à une audition commune des deux laboratoires

ALTEISDUO (olmésartan médoxomil, hydrochlorothiazide)

Indications concernées :

ALTEISDUO 20/12,5 mg et 20/25 mg :

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

ALTEISDUO est une association fixe indiquée chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan médoxomil seul».

ALTEISDUO 40/12,5 mg et 40/25 mg :

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

ALTEISDUO est une association fixe indiquée chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul ».

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le rappel des conclusions de la réévaluation des spécialités à base d'olmésartan en avril 2015,
- le SMR insuffisant et la demande de radiation proposée par la Commission en 2015,
- l'arrêté de radiation en cours au Ministère,
- les modifications du RCP en cours à l'ANSM en ce qui concerne la conduite à tenir en cas d'entéropathies,
- l'actualisation de l'enquête de pharmacovigilance, avec 320 cas notifiés, nombre qui reste élevé,
- le nombre important d'hospitalisations observé et le délai de prise en charge toujours trop long (40 jours),
- la nouvelle enquête de pharmacovigilance concernant tous les sartans à l'exception de l'olmésartan et le risque d'entéropathies qui confirme l'absence d'effet classe,
- les données de prescription qui montrent leur maintien malgré les lettres aux prescripteurs diffusées par l'ANSM et les différentes alertes,
- la perte de chance représentée par la prescription d'olmésartan,
- l'ISP, qui est négatif eu égard à cet effet indésirable et aux données d'efficacité.

▸ Votes

M. DUBOC ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
En raison du nombre de présents M.VIENS, M. LUTON, M. BONNAIRE n'ont pas participé aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
Maintien du SMR insuffisant et renforcement des recommandations	21
Abstention	0

CoOLMETEC (olmésartan médoxomil, hydrochlorothiazide)

Indications concernées :

CoOLMETEC 20/12,5mg et 20/25 mg :

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

COOLMETEC est une association fixe indiquée chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par olmésartan médoxomil seul.»

CoOLMETEC 40/12,5mg et 40/25 mg :

« Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

COOLMETEC est une association fixe indiquée chez des patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan médoxomil seul. »

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

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le rappel des conclusions de la réévaluation des spécialités à base d'olmésartan en avril 2015,
- le SMR insuffisant et la demande de radiation proposée par la Commission en 2015,
- l'arrêté de radiation en cours au Ministère,
- les modifications du RCP en cours à l'ANSM en ce qui concerne la conduite à tenir en cas d'entéropathies,
- l'actualisation de l'enquête de pharmacovigilance, avec 320 cas notifiés, nombre qui reste élevé,
- le nombre important d'hospitalisations observé et le délai de prise en charge toujours trop long (40 jours),
- la nouvelle enquête de pharmacovigilance concernant tous les sartans à l'exception de l'olmésartan et le risque d'entéropathies qui confirme l'absence d'effet classe,
- les données de prescription qui montrent leur maintien malgré les lettres aux prescripteurs diffusées par l'ANSM et les différentes alertes,
- la perte de chance représentée par la prescription d'olmésartan,
- l'ISP, qui est négatif eu égard à cet effet indésirable et aux données d'efficacité.

▸ Votes

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

En raison du nombre de présents M.VIENS, M. LUTON, M. BONNAIRE n'ont pas participé aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	0
Maintien du SMR insuffisant et renforcement des recommandations	21
Abstention	0

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'efficacité de ces médicaments sur la réduction de la pression artérielle,
- les données des autres sartans et leur efficacité sur la morbi-mortalité,
- les données de la CNAMTS sur les entéropathies,
- l'arrêt des forces de vente annoncé par les laboratoires,
- les données d'arrêt du traitement présentées par le laboratoire,
- le délai nécessaire entre l'apparition de l'effet entéropathie et son diagnostic,
- le critère de pression artérielle comme critère intermédiaire et reconnu, souligné par le laboratoire,
- le temps nécessaire pour changer un traitement antihypertenseur et rééquilibrer la pression artérielle.

▸ Votes

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

M. GUILLEVIN, M. LUTON 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
Maintien du SMR insuffisant	21
Modification du SMR	0
Abstention	0

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

ORKAMBI (lumacaftor / Ivacaftor)

Le laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS conteste les conclusions de l'avis du 6 avril 2016 relatif à l'inscription sécurité sociale de ORKAMBI 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

« Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR. »

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 :

« Dans le traitement des patients de 12 ans et plus, atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR, ORKAMBI en association à une prise en charge symptomatique standard apporte une ASMR de niveau II (importante) par rapport à une prise en charge symptomatique standard seule ».

Expertise externe

Mme Laurence BASSINET 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 qui a été lu.

Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la maladie,
- un rappel des évaluations de l'ivacaftor par la Commission,
- les traitements disponibles et les modalités de prise en charge thérapeutique des patients,
- la question de la durée du traitement,
- l'efficacité et la tolérance,
- la population cible,
- la pertinence clinique de l'amélioration du VEMS et la question de son caractère prédictif de l'évolution de la maladie,
- l'âge de début de ce traitement,
- le caractère substitutif du VEMS, et les résultats modestes observés dans les études,
- la réduction (NS) des exacerbations,
- les données de qualité de vie,
- les 2 études en double aveugle,
- l'absence de donnée à long terme,
- les résultats à faible et forte dose,
- le calcul du nombre de sujets nécessaires et l'hypothèse d'amélioration du VEMS, non atteinte dans les résultats,
- la demande de statut de médicament d'exception par la DGS.

Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	17
SMR modéré	2
SMR faible	1
SMR insuffisant	1
Abstention	0

Vote relatif à l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)	
Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	5
ASMR IV	16
ASMR III	0
ASMR II	0
Abstention	0

► **Débats**

Les discussions ont notamment porté sur :

- la physiopathologie de la maladie chez les patients *F508del*,
- sa rareté et sa gravité,
- les principales données obtenues,
- le caractère pronostique des exacerbations,
- l'évolution naturelle de la maladie selon les données de diagnostic,
- les critères d'instauration et la durée de traitement,
- la nécessité d'avoir des données à long terme, au moins sur le VEMS,
- la question du caractère cliniquement pertinent d'un VEMS de 5 points,
- l'alternative de ce médicament qui est la greffe.

► **Votes**

M. GUILLEVIN, M. LUTON et M. SAINT-JEAN 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
Maintien de l'ASMR IV	14
Modification : ASMR III	7
Abstention	0

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

XOFIGO (dichlorure de radium (Ra-223))

Le laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS conteste les conclusions de l'avis du 16 mars 2016 relatif à la réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu de XOFIGO 1000 kBq/ml, solution injectable, du laboratoire BAYER HEALTH CARE, dans l'indication :

« Xofigo est indiqué chez l'adulte dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. »

Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 2 mars 2016

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

« Comme JEVANA, ZYTIGA et XTANDI, XOFIGO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité et de tolérance dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, plus précisément chez les patients prétraités par docétaxel, et chez les patients pour lesquels une chimiothérapie est cliniquement indiquée mais ne pouvant pas recevoir un traitement par docétaxel. »

Expertise externe

M. Jean-Philippe VUILLEZ 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 de réévaluation du laboratoire,
- le mécanisme d'action de ce radiopharmaceutique,
- un rappel des examens précédents et des conclusions,
- les données cliniques disponibles et le problème posé par le choix du comparateur, placebo, alors qu'il existe des comparateurs actifs,
- les nouvelles données disponibles issues d'une analyse en sous-groupe *a posteriori*,
- le libellé d'AMM, très restrictif et le fait que la population qui pourrait bénéficier de ce traitement soit différente,
- le gain de survie observé dans l'étude initiale,
- l'intérêt de cette spécialité chez les patients à un stade avancé selon l'expert,
- le fait que cette spécialité doit être accessible aux patients selon l'expert, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui du fait de sa non post-inscription sur la liste en sus,
- le fait que cette spécialité représente un moyen thérapeutique complémentaire aux chimiothérapies,
- le fait que les irradiations par rayonnement alpha et bêta soient biologiquement différentes,
- l'absence de donnée clinique disponible en association à d'autres traitements,
- le profil des patients pouvant bénéficier de ce radio-isotope.

Votes

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

M. DUBOC 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.

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

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

▮ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel de l'évaluation initiale en 2014 et la demande de réévaluation de l'ASMR par le laboratoire en 2016,
- l'indication de ce radiopharmaceutique dans le cancer de la prostate,
- un rappel des données de l'étude pivot,
- l'analyse intermédiaire prévue après 320 événements et la survie sans progression médiane observée,
- la levée de l'aveugle réalisée à l'analyse intermédiaire des résultats significatifs observés,
- le profil de tolérance avec notamment des diarrhées, thrombopénies, neutropénies,
- un rappel des résultats observés dans les sous-groupes étudiés à plus long terme, non prévus au protocole,
- le fait que le nombre d'événements n'ait pas été atteint dans l'analyse finale,
- l'objet de l'audition ; la place dans la stratégie thérapeutique et les comparateurs cliniquement pertinents,
- la maladie, le cancer de la prostate métastatique et ses caractéristiques,
- les progrès significatifs sur la prise en charge de cette maladie selon l'expert du laboratoire,
- les différentes étapes de prise en charge en pratique en France,
- le besoin thérapeutique chez les patients au stade métastatique post-docétaxel selon l'expert du laboratoire,
- l'absence d'argument clinique permettant de justifier d'une meilleure efficacité chez les patients en post-docétaxel dans les études,
- la demande de recommandations de JEVTANA comme comparateur pertinent pour permettre une inscription sur la liste en sus,
- le fait que JEVTANA a démontré son efficacité en post-docétaxel.

▮ Votes

M. VARIN 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 et M. MERCIER n'ont pas participé aux votes.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de la place dans la stratégie thérapeutique et des comparateurs cliniquement pertinents	21
Modification	0
Abstention	0

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

05.2 Observations écrites

FOSAVANCE (alendronate, cholécalférol)

Suite à l'examen du 11 mai 2016 et aux observations écrites du laboratoire, la Commission examine à nouveau FOSAVANCE 70 mg/2800 UI, FOSAVANCE 70 mg/ 5600 UI, comprimé.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les observations du laboratoire sur l'avis de renouvellement,
- le récent rectificatif du RCP fourni,
- le nouvel effet indésirable, les ostéonécroses, qui sera intégré dans l'avis.

▸ Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Modification de l'avis	21
Contre	0
Abstention	0

MYFORTIC (mycophénolate sodique)

Suite à l'examen du 25 mai 2016 et aux observations écrites du laboratoire, la Commission examine à nouveau MYFORTIC 180 mg et 360 mg, comprimé gastro-résistant.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les observations du laboratoire,
- les modifications de RCP transmises pour le laboratoire ajoutant notamment de nouveaux effets indésirables,
- les propositions de modification de l'avis compte tenu de ces éléments.

▸ Votes

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

M. DUFOUR, M. GUILLOT, M. HENRY, M. LUTON, M. NONY, M. SAINT-JEAN, M. VARIN et M. VIENS étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Modification de l'avis	15
Contre	0
Abstention	

06 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

06.1 Examens de la réunion du 8 juin 2016

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 8 juin 2016 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Spécialités concernées :

- DELPRIM
- JARDIANCE
- OCTAPLASLG
- SKUDEXUM
- TAGRISSO

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
DELPRIM	M. GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. ROSTOKER, M. VARIN, M. VIENS
JARDIANCE	Mme TOURNIER
OCTAPLASLG	M. VARIN
SKUDEXUM	M. GUILLOT, M. ROSTOKER, M. VARIN, M. VIENS
TAGRISSO	M. GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. ROSTOKER, M. VIENS

Par ailleurs, M. LUTON était absent lors de l'examen de ces dossiers.

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

07.2 Avis post-audition

NUCALA (mépolizumab)

Suite à l'audition du 8 juin 2016 et aux discussions à l'issue de celle-ci, la Commission examine à nouveau NUCALA 100 mg poudre pour solution injectable en flacon.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- l'adoption du projet d'avis suite à l'audition,
- l'avis récent rendu par le NICE,
- l'intérêt de ce médicament dans une population de patients sévères,
- la nécessité de limiter la population chez laquelle le produit pourra être proposé,
- le fait que le laboratoire n'ait pas limité la population cible de son produit,
- la difficulté de définir le seuil d'augmentation des éosinophiles.

▸ Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important dans une population limitée	21
Contre	0
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	0
Modification ASMR IV dans une population limitée	21
Abstention	0

Suite à une saisine de la DGS et de la DSS, l'avis a été complété le 21/09/2016.

06.2 Compte-rendu de la réunion du 8 juin 2016

Le compte-rendu de la réunion du 8 juin 2016 a été adopté en séance.

06.3 Procédures simplifiées du 8 juin 2016

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	21
Contre	1*
Abstention	0

*M. HENRY souhaite un SMR insuffisant pour ORACEFAL. M. BIRGE également, bien que non votant eu égard au nombre de présents dans la salle.

Par ailleurs, M. LUTON était absent lors de l'examen de ces dossiers.

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

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

Spécialité	Membres
MIMPARA	M. ROSTOKER, M. DUFOUR
BIONOLYTES G5,	M. ROSTOKER
KREDEX	M. ROSTOKER, M. GUILLEVIN, M. GUILLOT
MYTELASE	M. VIENS et M. ROSTOKER
CHLORURE DE SODIUM 0,9% VIAFLO	M. ROSTOKER
GADOVIST	M. VARIN
ANDROCUR	M. VARIN
VITAMINE K1	M. GUILLEVIN, M. GUILLOT, M. ROSTOKER

06.4 Procédures simplifiées du 22 juin 2016

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	13
Contre	0
Abstention	0

Par ailleurs, M. BINARD, Mme BRAGUER, M. DUFOUR, M. GUILLOT, M. HENRY, M. LUTON, M. MERCIER, M. NONY, M. ROSTOKER, M. SAINT-JEAN, M. VARIN et M. VIENS étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

ASCABIOL (benzoate de benzyle) et TOPISCAB (perméthrine)

La Commission réexamine ses avis relatifs à la demande d'inscription de ces médicaments sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités pour tenir compte du RCP de STROMECTOL (ivermectine) et des recommandations du CRAT (Centre de référence des agents tératogènes) sur l'usage de l'ivermectine chez la femme enceinte ou allaitante.

ASCABIOL 10 %, du laboratoire ZAMBON France, indiqué dans « Ce médicament est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants, les nourrissons et les nouveaux nés à partir de 1 mois dans le traitement :

- De la gale due à l'infestation par *Sarcoptes scabiei*
- De la trombidiose automnale (rougets ou aoûtats) »

Et

TOPISCAB 5 %, du laboratoire CODEXIAL DERMATOLOGIE, indiqué dans le « Traitement topique de la gale sarcoptique humaine. » :

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la mention dans le paragraphe explicitant la stratégie thérapeutique et le besoin thérapeutique de la contre-indication de STROMECTOL chez la femme enceinte ou allaitante, non conforme aux mentions du RCP et aux recommandations du CRAT
- la proposition de la modifier en usage dans ces populations que s'il s'avère indispensable et en l'absence d'alternative,
- la complexité du traitement de la gale et le besoin de disposer de différentes molécules en raison des problèmes de résistance.

▸ Votes

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption de la rédaction proposée	21
Contre	0
Abstention	0

CETORNAN (ornithine)

► Présentation de la demande

A sa demande, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission, réévalue le Service Médical rendu de CETORNAN 10 g, poudre pour solution buvable et solution entérale en sachet, dans l'indication :

« Adjuvant de la nutrition chez le sujet âgé dénutri. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le SMR attribué pour les formes disponibles en ville,
- la proposition de conclure de la même façon dans la forme 10 g.

► Votes

M. DUFOUR, M. GUILLOT, M. HENRY, M. LUTON, M. MERCIER, M. NONY, M. ROSTOKER, M. SAINT-JEAN, M. VARIN et M. VIENS étaient absents lors de l'examen du dossier.

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

07 AUTRES POINTS

07.1 Médicaments biologiques administrés par voie sous-cutanée.

Compte tenu de son souhait de conseiller la réalisation de la primo-injection à une structure de soins adaptée, la Commission harmonise ses recommandations dans les avis et FIT des médicaments biologiques administrés par voie sous-cutanée :

Spécialités concernées :

BENEPALI (étanercept)

CIMZIA (certolizumab)

COSENTYX (sécukinumab)

ENBREL (étanercept))

HUMIRA (adalimumab)

ORENCIA (abatcept)

SIMPONI (golimumab)

STELARA (ustékinumab)

ROACTEMRA (tocilizumab)

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la nécessité de réaliser la première injection sous-cutanée de ces médicaments dans une structure de soin adaptée compte tenu de leur tolérance locale et notamment des risques de choc anaphylactique,
- la possibilité de réaliser la primo-injection lors de l'éducation du patient,
- la définition d'une structure de soins adaptée qui n'est pas limitée au secteur hospitalier,
- la proposition d'intégrer cette mention dans tous les avis et les FIT des médicaments biologiques.

► Votes

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Harmonisation des avis	20
Contre	0
Abstention	0

Les FIT seront mises à jour en conséquence.

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>