

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte rendu de la réunion du 22 octobre 2014

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

01	LISTE DES PRESENTS.....	2
02	REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE	3
03	LISTE DES RAPPORTEURS SOLLICITES	3
04	EXAMEN DES DEMANDES.....	4
	BYETTA (exénatide)	4
	IZINOVA (sulfate de sodium anhydre, sulfate de magnésium heptahydraté, sulfate de potassium)	6
	KALYDECO (ivacaftor)	7
05	PHASES CONTRADICTOIRES	9
05.1	AUDITION DES LABORATOIRES	9
	BYDUREON (exénatide)	9
	EUCREAS / ICANDRA (vildagliptine/metformine)	12
	GALVUS / JALRA (vildagliptine)	14
	KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)	17
	SATIVEX (Delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol)	19
	YERVOY (ipilimumab)	22
06	ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....	23
06.1	AVIS SUITE AUDITION	23
	ISENTRESS (raltégravir)	23
06.2	PROCEDURES SIMPLIFIEES	25
	DACARBAZINE (Citrates de dacarbazine)	25
07	AUTRES POINTS	26
07.1	FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE	26
	EYLEA (aflibercept)	26
07.2	NOTE DE CADRAGE SEAP	26

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. Aymeric BINARD
M. Patrick DUFOUR
M. Raymond JIAN
M. Gérard NGUYEN DUC LONG
M. Michel ROSENHEIM
M. Olivier SAINT-JEAN
Mme Judith SALLIN - SOLLARY
M. Claude SICHEL
M. Rémi VARIN
Mme Muriel VRAY

Excusés

M. Claude ADAM
M. Driss BERDAI
M. Fabrice BONNET
Mme Diane BRAGUER
Mme Lise DURANTEAU
Mme Valérie GARNIER
M. Bernard GUILLOT
M. Bernard LORCERIE
Mme Florence MATHONIERE
Mme Emilie PERON
M. Guy ROSTOKER

Haute Autorité de Santé

Mme Anne d'ANDON
Mme Emmanuelle COHN-ZANCHETTA

M. Fahmi BEN MOUSSA
Mme Laëtitia BONNEAU
Mme Claire BROTONS
Mme Carine BUSIN
Mme Virginie CRESPEL
M. Thierno DIATTA
M. Pierre LINASSIER
Mme Sandrine MARTINEZ

Membres ayant une voix consultative présents

ANSM : Mme Cécile DELVAL
CNAMTS : Mme Geneviève MOTYKA
DSS : M. Guillaume DEDET
DGS : Mme Gaëlle GERNIGON
LEEM : Mme Catherine LASSALE
MSA : Mme Isabelle CHEINEY

Mme Sylvie DUTHU

Mme Carole GIRAUD
M. Denis-Jean DAVID
Mme Michèle MORIN-SUROCCA

02 REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE

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

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

Il est également rappelé :

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

03 LISTE DES RAPPORTEURS SOLLICITES

- ▶ Mme Dominique GRENET

Les déclarations d'intérêts des membres de la Commission et des rapporteurs intervenant pour l'instruction des dossiers sont consultables sur le site internet de la HAS : <http://www.has-sante.fr>

04 EXAMEN DES DEMANDES

BYETTA (exénatide)

► Présentation de la demande

Le laboratoire ASTRAZENECA demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de BYETTA 5 µg, solution injectable en stylo prérempli 1,2 ml et BYETTA 10 µg, solution injectable en stylo prérempli, dans l'extension de l'indication :

« BYETTA en association à une insuline basale avec metformine chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments. »

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

« Chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline basale, l'ajout de l'exénatide :

- apporte un bénéfice démontré sur le contrôle glycémique à 30 semaines, avec une diminution du taux d'HbA1c de 0,71% vs placebo. De plus, cet impact est également significatif pour les patients traités de façon concomitante par metformine (-0,68%).
- permet d'augmenter la proportion de patients avec un taux d'HbA1c $\leq 7,0\%$ vs placebo (67,6% à 34,0% $p < 0,001$),
- permet de diminuer la glycémie postprandiale (matin midi et soir) ainsi que l'excursion postprandiale le matin et le soir vs placebo,
- présente un profil de tolérance favorable en lien avec celui décrit dans son RCP, seuls des EI gastro-intestinaux transitoires et d'intensité faible à modérée survenant essentiellement en début de traitement.

Par ailleurs, chez des patients non contrôlés sous insuline basale, les agonistes GLP-1 à action courte tel que BYETTA, présentent un intérêt particulier :

- par rapport à ceux à action longue sur l'optimisation du contrôle de la glycémie postprandiale,
- par rapport à l'insuline prandiale ou la titration de l'insuline basale sur la limitation du risque hypoglycémique et du risque pondéral.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique, notamment chez ceux sous insulinothérapie basale en association avec metformine, puisque 40% d'entre eux ont une HbA1c $> 8\%$ en France.

Par conséquent, BYETTA représente une nouvelle alternative thérapeutique, dont l'efficacité et la tolérance ont été démontrées, au sein d'une population de patients où le besoin thérapeutique est partiellement couvert.

Dans son indication en association à l'insuline basale et metformine chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces médicaments, BYETTA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) sur les bases des résultats des études et de sa place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication. »

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'extension d'indication thérapeutique en association avec l'insuline et la metformine,
- les nouvelles données cliniques déposées par le laboratoire au cours de la phase contradictoire, à savoir un essai clinique de non infériorité versus insuline lispro,
- les résultats observés en termes de variation du taux d'HbA1c,
- les événements gastro-intestinaux et les hypoglycémies observées au cours de cette étude,
- les alternatives disponibles dans cette indication : un autre agoniste du GLP-1 (en cours d'évaluation par la CT), des gliptines, un inhibiteur du SGLT2.
- le choix du comparateur insuline rapide et son schéma thérapeutique,
- l'indication très limitée de la trithérapie,
- la place dans la stratégie thérapeutique de cette trithérapie à ce stade du traitement difficile à apprécier en l'absence de donnée comparative disponible,
- le mode d'administration de BYETTA en 2 injections quotidiennes.

▸ Votes

M. DUFOUR et M. JIAN 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	11
SMR modéré	1
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	12
ASMR IV	0
Abstention	0

IZINOVA (sulfate de sodium anhydre, sulfate de magnésium heptahydraté, sulfate de potassium)

► Présentation de la demande

Le laboratoire IPSEN PHARMA demande l'inscription sécurité sociale et collectivités d'IZINOVA, solution à diluer pour solution buvable, dans l'indication :

« Izinova est indiqué chez l'adulte dans le lavage colique, préalablement à toute intervention nécessitant un intestin propre (par exemple : visualisation de l'intestin lors d'une exploration endoscopique ou radiologique, ou intervention chirurgicale) ».

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

« Compte-tenu de ces éléments, IZINOVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique. Toutefois, compte tenu du faible volume de préparation à ingérer, de sa supériorité démontrée sur la qualité du lavage colique par rapport à PICOPREP et de son efficacité démontrée sur tous les segments du colon (y compris le colon droit), IZINOVA constitue une alternative utile aux préparations pour lavage colique existantes. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la composition de ce lavage colique et son indication,
- la demande du laboratoire,
- les 2 études de non-infériorité disponibles versus MOVIPREP,
- le critère de jugement principal : le taux de succès du lavage colique,
- la non-infériorité démontrée dans ces études,
- l'étude de supériorité (phase IV) qui a démontré la supériorité d'IZINOVA par rapport à MOVIPREP,
- le profil de tolérance de cette spécialité,
- les contre-indications chez les patients à risque (exclus des études),
- les alternatives disponibles,
- la 4ème étude disponible réalisée dans des conditions différentes de l'AMM,
- l'absence de données sur le nombre de polypes détectés et sur l'avis des patients en termes de « préférence » (grand volume de préparation et de solution à ingérer),
- l'efficacité et la tolérance comparables à celle des comparateurs testés.

► Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	13
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	13
Abstention	0

KALYDECO (ivacaftor)

► Présentation de la demande

Le laboratoire VERTEX demande l'inscription sécurité sociale et collectivités KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé, dans l'extension de l'indication :

« KALYDECO est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R »

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

« KALYDECO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R »

► Expertise externe

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- les résultats obtenus chez les patients porteurs d'autres mutations de régulation de classe III,
- un rappel de l'indication initiale chez les patients avec mutation G551D,
- les nouvelles données chez les patients présentant les autres mutations de classes III,
- les résultats observés en termes de variation absolue du VEMS, du même ordre que ceux observés chez les patients avec une mutation G551D,
- la question soulevée par la consommation concomitante d'antibiotiques et l'impact du traitement sur celle-ci,
- l'absence de données de l'effet de ce médicament sur le plus long terme et sur des critères cliniques,
- le besoin thérapeutique et l'apport de ce médicament dans ce contexte
- le profil de tolérance,
- le souhait de la Commission d'intégrer le suivi de ces nouveaux patients dans l'étude post-inscription demandée lors de l'inscription de cette spécialité.

► Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	12
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR II	12
Abstention	0

Par ailleurs, au vu des nouvelles données déposées dans l'indication « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation G551D », la CT considère que les conclusions de l'avis rendu le 7/11/2012 dans cette indication ne sont pas modifiées.

05 PHASES CONTRADICTOIRES

05.1 Audition des laboratoires

BYDUREON (exénatide)

Le laboratoire ASTRA-ZENECA conteste les conclusions de l'avis du 23 juillet 2014 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée, dans les indications :

- « BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :
- à la metformine
 - aux sulfamides hypoglycémiant
 - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
- chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. »

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 23 juillet 2014

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

« Le profil de tolérance de BYDUREON est favorable notamment en termes de diminution du risque hypoglycémique, par rapport à l'insuline glargine (LANTUS), ainsi que des troubles gastro-intestinaux par rapport au liraglutide (VICTOZA) et l'exénatide (BYETTA). La bonne tolérance de BYDUREON s'est maintenue à long terme (jusqu'à 130 semaines dans l'étude DURATION 3).

De plus, BYDUREON est le premier traitement antidiabétique présentant une délivrance du principe actif permettant un schéma d'administration hebdomadaire améliorant ainsi l'acceptabilité de ce traitement par rapport à des traitements injectables à prise quotidienne.

Au vu de ces éléments, BYDUREON apporte une ASMR mineure (IV) en termes de tolérance dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie et en trithérapie. »

► Expertise externe

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la forme galénique injectable à libération prolongée de cette spécialité, le principe actif et les indications concernées par la demande, en ajout de metformine et/ou de sulfamide par voie orale,
- la demande d'ASMR sollicitée par le laboratoire en termes de tolérance,
- les recommandations de la HAS en vigueur qui positionnent cette spécialité dans une population bien définie,
- les alternatives disponibles et les conclusions émises par la CT pour celles-ci,
- les 5 études versées au dossier, versus comparateur actif, (3 études de non infériorité et 2 études de supériorité),
- le choix du critère de jugement : le taux d'HbA1C,
- le choix pertinent des comparateurs,
- les résultats observés de ces études,

- les principaux effets indésirables observés (notamment gastro-intestinaux) plus fréquents en début de traitement,
- l'effet observé en termes de réduction d'HbA1c en association aux antidiabétiques oraux,
- le maintien de l'effet observé dans les études de suivi,
- la population cible,
- le faible nombre de sujet inclus dans les études multicentriques au regard de la taille de la population diabétique de type 2,
- le nombre très important de patients diabétiques de type II uniquement traités par insuline.

► Votes

M. ADAM 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	19
Abstention	1

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	16
ASMR IV	4
Abstention	0

L'avis a été adopté en séance.

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la demande d'inscription en association à la metformine, ou aux sulfamides hypoglycémisants, ou aux deux,
- les conclusions de la Commission : SMR important et ASMR V, au regard notamment de la qualité méthodologique des études et du profil des patients inclus,
- un rappel des données cliniques disponibles,
- le profil pharmacocinétique et ses propriétés,
- les apports en termes de tolérance gastro-intestinale selon le laboratoire,
- la quantité d'effet observée dans les études et sa consistance quelle que soit la population selon le laboratoire,
- la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique et les comparateurs disponibles à chaque stade de la maladie,
- la validité méthodologique des études selon le laboratoire,
- l'intérêt de l'administration hebdomadaire de cette spécialité,
- la faible dose de metformine associée (en moyenne 1,5 g) dans une étude versus sitagliptine et l'impact sur le besoin thérapeutique des patients,
- la pertinence clinique des résultats observés notamment en termes de supériorité par rapport à l'insuline glargine même si la significativité a été atteinte,
- l'absence de données sur la préférence des patients et l'observance,
- l'avantage potentiel de ce médicament vis-à-vis de BYETTA du fait de l'injection hebdomadaire,
- l'absence de démonstration de l'intérêt d'une injection hebdomadaire,

▸ Votes

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	13
Modification : ASMR IV	0
Abstention	0

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

EUCREAS / ICANDRA (vildagliptine/metformine)

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S conteste les conclusions des avis du 23 juillet 2014 relatifs à l'inscription sécurité sociale et collectivités d'EUCREAS 50 mg/1000 mg et d'ICANDRA 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé dans les extensions des indications :

- 1) « EUCREAS/ICANDRA est indiqué en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant ».
- 2) « EUCREAS/ICANDRA est indiqué en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. »

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 23 juillet 2014

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

- 1) « La vildagliptine apporte une ASMR IV en termes de tolérance par rapport aux alternatives existantes dans la stratégie thérapeutique dans la population générale des patients diabétiques de type 2 et dans la population particulière des patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux. »
- 2) « EUCREAS n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- En association avec l'insuline :
- la nouvelle indication en trithérapie en association avec l'insuline,
- les données sur lesquelles reposent cette demande qui sont les mêmes que celles de GALVUS/JALRA,
- un rappel des conclusions de la CT pour les autres associations fixes,
- l'absence d'étude clinique réalisée avec l'association fixe EUCREAS/ICANDRA,
- les différences de fréquence d'administration entre les 2 principes actifs (1 prise versus 2 prises) et le problème posé de ce fait par l'association fixe.
- En association avec un sulfamide :
- la nouvelle indication en trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant,
- les avis rendus pour les autres associations fixes disposant de cette indication,
- les données cliniques communes au dossier GALVUS/JALRA,
- les données de bioéquivalence disponible versus association libre.

► Votes

1/ Indication : En addition à l'insuline

M. GUILOT et M. JIAN 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	0
SMR modéré	0
SMR faible	20
SMR insuffisant	0
Abstention	0

Vote relatif à l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)	
Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	20
ASMR IV	0
Abstention	0

2/ Indication : En addition à un sulfamide
M. GUILLOT ne participe ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.
M. JIAN, M. SICHEL et Mme VRAY étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)	
Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	5
SMR modéré	13
Abstention	0

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

L'avis a été adopté en séance.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la démonstration de bioéquivalence entre l'association libre et l'association fixe de vildagliptine et metformine, en trithérapie orale comme en trithérapie avec l'insuline,
- l'absence de différenciation, en termes de SMR, faite par la Commission pour d'autres médicaments du diabète entre l'association libre et l'association fixe.

▸ Votes

1/ Indication : en addition à l'insuline

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR faible	0
Modification : SMR modéré	12
Modification : SMR important	0
Abstention	0

2/ Indication : en addition à un sulfamide

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR modéré	0
Modification : SMR important	11
Abstention	1

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

Des observations écrites complémentaires ont été examinées à la séance du 29 octobre 2014.

GALVUS / JALRA (vildagliptine)

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S conteste les conclusions de l'avis du 23 juillet 2014 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de GALVUS 50 mg et JALRA 50 mg, comprimé dans l'extension d'indication :

« La vildagliptine est aussi indiquée en addition à l'insuline (avec ou sans la metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 23 juillet 2014

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

- 1) « La vildagliptine apporte une ASMR IV en termes de tolérance par rapport aux alternatives existantes dans la stratégie thérapeutique dans la population générale des patients diabétiques de type 2 et dans la population particulière des patients diabétiques de type 2 insuffisants rénaux. »
- 2) « GALVUS n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients diabétiques de type 2. »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

En association à l'insuline :

- la nouvelle indication en association à l'insuline avec ou sans metformine et la demande du laboratoire,
- le besoin thérapeutique dans cette population et la place des gliptines,
- l'absence de place dans la stratégie thérapeutique des autres gliptines en bithérapie en association à l'insuline,
- les conclusions de la CT en trithérapie des autres gliptines en association à l'insuline,
- les données disponibles chez les patients non contrôlés par l'insuline,
- les données disponibles en terme de tolérance uniquement chez les patients insuffisant rénaux,
- les effets observés sur l'HbA1C versus placebo,
- les effets indésirables observés dans les études et notamment des hypoglycémies,
- le profil de tolérance observé chez les insuffisants rénaux (hypoglycémies, infections, et œdèmes périphériques),
- le faible nombre de patients inclus (200) dont seul 60% étaient traités par metformine.

En association avec un sulfamide :

- la nouvelle indication en trithérapie orale,
- les données cliniques disponibles en termes d'efficacité et de tolérance versus placebo.

► Votes

1/ Indication : En addition à l'insuline sans metformine

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

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

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

2/ Indication : En addition à l'insuline et à la metformine

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

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	1
SMR faible	15
SMR insuffisant	0
Abstention	2

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

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

3/ Indication : En addition à la metformine et à un sulfamide

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

M. GUILLEVIN, M. JIAN et Mme VRAY étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	14
SMR modéré	5
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	19
Abstention	0

L'avis a été adopté en séance.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

GALVUS/JALRA en bithérapie avec l'insuline chez l'insuffisant rénal :

- la présentation des données de bithérapie chez l'insuffisant rénal,
- la méthodologie des études chez l'insuffisant rénal,
- l'absence d'optimisation de l'insulinothérapie dans l'étude en bithérapie,
- l'objectif d'HbA1c chez l'insuffisant rénal différent entre l'essai conduit et les recommandations.

GALVUS/JALRA en trithérapie (en association à l'insuline et à la metformine) :

- les données d'efficacité de cette trithérapie vis-à-vis des données globales de l'étude fournie,
- l'absence d'augmentation des hypoglycémies observée dans cette étude.

▸ Votes

1/ Indication : En addition à l'insuline sans metformine (bithérapie)

Mme DEGOS et M. JIAN 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, y compris chez les patients insuffisants rénaux	12
Modification : SMR important uniquement chez les insuffisants rénaux	0
Abstention	0

2/ Indication : En addition à l'insuline et à la metformine (trithérapie)

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR faible	0
Modification : SMR modéré	12
Modification : SMR important	0
Abstention	0

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

Des observations écrites complémentaires ont été examinées à la séance du 29 octobre 2014.

Par ailleurs, la Commission souhaite réévaluer la spécialité JANUVIA (sitagliptine) en bithérapie avec l'insuline chez les patients insuffisants rénaux.

Des observations écrites complémentaires ont été examinées à la séance du 29 octobre 2014.

KOMBOGLYZE (saxagliptine/metformine)

Le laboratoire ASTRA-ZENECA conteste les conclusions de l'avis du 23 juillet 2014 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de KOMBOGLYZE 2,5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés dans l'extension de l'indication :

« KOMBOGLYZE est également indiqué en association à un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque les doses maximales tolérées à la fois de metformine et de sulfamide hypoglycémiant n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie.»

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 23 juillet 2014

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

« *Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg ... chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine et un sulfamide hypoglycémiant en association, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge thérapeutique (ASMR V). Néanmoins, au regard de son efficacité et de sa bonne tolérance démontrées, Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg représente une nouvelle alternative thérapeutique orale dans cette indication, où le besoin médical est partiellement couvert.* »

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la nouvelle indication en association à un sulfamide,
- les données cliniques versées qui sont celles d'ONGLYZA,
- l'absence de données cliniques spécifiques disponibles avec l'association fixe.

► Votes

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

M. GUILLEVIN et M. JIAN étaient absents lors de l'examen du dossier.

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	9
SMR modéré	10
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	19
Abstention	0

L'avis a été adopté en séance.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel du contenu du dossier déposé dans l'extension d'indication thérapeutique en trithérapie,
- un rappel des conclusions de la Commission (SMR modéré et ASMR V),
- une comparaison des SMR attribués aux inhibiteurs de la DPP-4 dans le cadre d'associations fixes, et l'incohérence des SMR attribués à la saxagliptine selon le laboratoire,
- les données cliniques disponibles,
- la demande du laboratoire que le SMR soit réévalué à important,
- le risque associé à l'arrêt du traitement, majoré avec l'ensemble des associations fixes,
- l'évaluation des autres associations fixes d'un inhibiteur de DPP-4 à la metformine.

▸ Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR modéré	1
Modification : SMR important	12
Abstention	0

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

SATIVEX (Delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol)

Le laboratoire ALMIRALL conteste les conclusions de l'avis du 25 juin 2014 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale, dans l'indication :

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

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 11 juin 2014

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

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

► Expertise externe

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

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la gravité de la pathologie visée par le traitement,
- les conséquences de cette spasticité chez les patients atteints de SEP,
- les décisions de mise en route d'un traitement eu égard à la gravité de la pathologie et son impact sur la qualité de vie du patient,
- les données cliniques disponibles, dont les études pivot randomisées en double aveugle, réalisées sur la base d'une échelle numérique en termes de spasticité ressentie,
- les échelles utilisées, subjectives,
- l'absence de critère clinique pour évaluer l'efficacité,
- la très faible quantité d'effet observée dans les études (non significatif en ITT dans 2 études), versus placebo et le fait que l'effet le plus important a été observé dans une population de patients répondeurs,
- le fait que 50 % des patients n'aient pas été répondeurs au traitement,
- les améliorations observées sur des critères secondaires (sommeil, activités quotidiennes...) qui doivent être confirmés par d'autres études,
- l'absence d'impact du traitement en termes de qualité de vie malgré l'utilisation d'une échelle validée mais non spécifique,
- les réserves quant à la démonstration de la preuve d'efficacité de ce traitement en « add-on » sur la base des données disponibles,
- le problème posé par le fait que le bénéfice du traitement soit défini de manière différente dans les études,
- le profil de tolérance, avec notamment des sécheresses buccales et des troubles digestifs,
- la question du risque d'utilisation à titre récréatif et de dépendance,
- l'absence de démonstration de phénomènes d'accoutumance ou de syndromes de sevrage observés dans les études,
- selon l'ANSM, le faible risque de voir des phénomènes d'utilisation à titre récréatif ou d'accoutumance,

- les conditions de prescription et de délivrance définies par l'AMM (prescription limitée aux spécialités en neurologie et médecine rééducative à l'hôpital),
- l'absence de potentiel d'abus majeur identifié avec ce produit,
- la place dans la stratégie thérapeutique de cette spécialité, en 2ème ou 3ème ligne,
- la nécessité d'une prise en charge globale de la spasticité, incluant notamment la kinésithérapie,
- l'absence d'alternative disponible à ce stade de la stratégie thérapeutique,
- l'absence de justification d'une durée de traitement de 4 semaines pour sélectionner les répondeurs,
- les inquiétudes de l'ANSM quant aux prescriptions hors AMM dans des maladies différentes de la SEP,
- la mise en place d'un registre de suivi des patients et d'un PGR spécifique français.

► Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	0
SMR modéré	0
SMR faible	14
SMR insuffisant	5
Abstention	1

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	19
ASMR IV	0
Abstention	1

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la population cible revendiquée par le laboratoire, différente de celle estimée par la Commission,
- les études d'efficacité et les différences de démonstration (significativité différente),
- la difficulté d'évaluer la spasticité, et de la différencier de la raideur,
- le fait que cette difficulté soit similaire entre les groupes dans les essais randomisés, n'expliquant donc pas les différences entre les résultats,
- la faible ancienneté de la SEP chez certains patients et le fait que l'on puisse avoir une spasticité majeure,
- la persistance de l'effet,
- en pratique, le fait qu'il faille arrêter le traitement après 4 semaines sans effet,
- l'absence de comparaison au baclofène et le fait qu'il s'agisse d'un traitement en « add-on »,
- les doses de baclofène nécessaires pour obtenir un effet sur la spasticité,
- le très faible nombre de répondeurs.

▸ Votes

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

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien du SMR faible	9
Modification : SMR modéré	3
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Maintien de l'ASMR V	12
Modification : ASMR IV	0
Abstention	0

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

Les revendications du laboratoire ont en outre porté sur le calcul de la population cible. La CT considère que la proposition faite par le laboratoire ne peut être prise en compte.

YERVOY (ipilimumab)

Le laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB conteste les conclusions de l'avis du 23 juillet 2014 relatif à l'inscription aux collectivités de YERVOY 5 mg/m, solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :

« YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes »

Faute de quorum, l'audition a eu lieu à la séance du 29 octobre 2014.

06 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

06.1 Avis suite audition

ISENTRESS (raltégravir)

La Commission a poursuivi ses débats suite à l'audition du 15 octobre 2014 du laboratoire MSD FRANCE contestant la place dans la stratégie thérapeutique d'ISENTRESS 400 mg, 25 mg et 100 mg mentionnée par la Commission dans l'avis du 25 juin 2014 dans l'indication :

« En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez des patients adolescents et enfants à partir de 2 ans ».

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 25 juin 2014

► Votes

Vote relatif au Service Médical Rendu (SMR)

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption de l'avis	16
Contre	0
Abstention	0

► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 15 octobre 2014

► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- un rappel de la place dans la stratégie thérapeutique de cette spécialité par rapport aux alternatives disponibles définie par la Commission de Transparence,
- les conditions de la Commission en termes de SMR et ASMR en fonction des populations,
- les données disponibles et les résultats observés : études pivotales STARTMRK et BENCHMARK et leur suivi à 5 ans et 1 étude observationnelle,
- la question posée par la barrière génétique de cette spécialité par rapport au dolutégravir,
- les nouveaux objectifs de traitement selon le rapport Morlat,
- le profil des patients qui évolue avec notamment des patients plus vieux à traiter,
- le mode d'action du raltégravir par rapport aux autres inhibiteurs d'intégrase (voie de métabolisation particulière) selon le laboratoire,
- la confirmation de l'efficacité immuno-virologique observée dans les études observationnelles selon le laboratoire,
- l'évaluation de la qualité de vie de l'étude RACING disponibles pour uniquement 136/221 patients (auto-questionnaire),
- les données de tolérance par rapport au dolutégravir (Etudes SPRING 2 et SAILING),
- la tolérance hépatique observée dans l'étude RACING.

► Votes

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

Suite à l'audition, la Commission souhaite revoir la rédaction de son avis qui sera soumis pour adoption lors d'une séance ultérieure.

▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- la nouvelle rédaction du paragraphe « Stratégie thérapeutique » est présentée,
- la validation de cette rédaction par les membres de la Commission.

▸ Votes

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

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption de l'avis	13
Contre	0
Abstention	0

06.2 Procédures simplifiées

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées selon la procédure simplifiée sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la CT à l'exception de l'avis relatif à PETHIDINE RENAUDIN qui sera revu à la CT du 29/10/2014.

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	14
Contre	0
Abstention	0

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

Spécialité	Membres
BACTRIM	M. GUILLEVIN et Mme VRAY
DALACINE	M. BERDAI et M. GUILLEVIN
GENTALLINE	M. GUILLEVIN et M. JIAN
NOXAFIL	M. GUILLEVIN et M. JIAN
ROVAMYCINE	M. DUFOUR

DACARBAZINE (Citrates de dacarbazine)

La CT sursoit à statuer dans l'indication « mélanome malin métastatique ». Elle souhaite réévaluer les spécialités à base de dacarbazine dans cette indication.

► Votes

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption de l'avis (maintien du SMR important dans les indications « Maladie de Hodgkin » et « Sarcomes des tissus mous de l'adulte », et sursis à statuer dans le « mélanome malin métastatique »)	14
Contre	0
Abstention	0

07 AUTRES POINTS

07.1 Fiche d'Information Thérapeutique

EYLEA (aflibercept)

Le document a été approuvé en séance.

07.2 Note de Cadrage SEAP

A titre informatif, le Service Evaluation et amélioration des pratiques a présenté la Note de cadrage "Evaluation du test de détection des mutations activatrices du domaine tyrosine kinase du récepteur EGFR dans le cancer du poumon » aux membres de la Commission.

La présentation a notamment porté sur :

- l'objectif des notes de cadrages : cadrer l'évaluation à venir,
- le contexte de cette note : un test compagnon associé à des médicaments pour sélectionner des patients préalablement à la prescription (TARCEVA, IRESSA, GIOTRIF),
- les principes de l'évaluation des couples test/médicament,
- la saisine de l'UNCAM sur ces tests,
- le mécanisme d'action de ce test,
- les données disponibles et leurs niveaux de preuve,
- le champ de l'évaluation,
- le calendrier prévisionnel de cette évaluation.

La Commission de la transparence attire notamment l'attention sur le fait que :

- pour valoriser une procédure de test compagnon et de thérapie stratifiée il convient de mettre en place une étude dite « interaction marqueur/traitement » et que a priori ce type d'étude n'existe pas,
- cette situation devrait aboutir à une absence de valorisation du test,
- ce document est absolument passionnant, très attendu et qu'il pourrait avoir beaucoup d'impact en terme de méthodologie à adopter dans cette thématique,
- la Commission souhaite être destinataire du projet d'avis qui sera rendu à ce sujet, ayant impliqué, en particulier, les membres référents de la spécialité ainsi que les chefs de projet du SEM.

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>