

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Compte rendu de la réunion du 17 octobre 2018

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

<b>01</b>	<b>LISTE DES PRESENTS.....</b>	<b>2</b>
<b>02</b>	<b>REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE .....</b>	<b>3</b>
<b>03</b>	<b>EXAMEN DES DEMANDES.....</b>	<b>4</b>
	CORTIMENT (budésonide)	4
	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)	6
	KYMRIAH (LDGCB) (tisagenlecleucel)	9
	KYMRIAH (LAL) (tisagenlecleucel)	10
	LYMPHOSEEK (tilmanocept)	11
	MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine)	13
	NATPAR (Hormone parathyroïdienne recombinante)	14
	NEOSYNEPHRINE FAURE (phényléphrine)	16
	TARCEVA (erlotinib)	17
<b>04</b>	<b>PHASES CONTRADICTOIRES .....</b>	<b>18</b>
<b>04.1</b>	<b>AUDITION DES LABORATOIRES</b>	<b>18</b>
	SKIACOL (cyclopentolate)	18
<b>04.2</b>	<b>ART. R163-13 DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE:</b>	<b>20</b>
	ULTIBRO BREEZHALER (indacatérol, bromure de glycopyrronium)	20
<b>05</b>	<b>ADOPTION DES PROJETS D'AVIS.....</b>	<b>21</b>
<b>05.1</b>	<b>EXAMENS DE LA REUNION DU 3 OCTOBRE 2018</b>	<b>21</b>
<b>05.2</b>	<b>COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 3 OCTOBRE 2018</b>	<b>21</b>
<b>05.3</b>	<b>PROCEDURES SIMPLIFIEES</b>	<b>22</b>
	NANOCOLL (Nanocolloïdes d'albumine humaine)	23
<b>06</b>	<b>AUTRES POINTS .....</b>	<b>24</b>
<b>06.1</b>	<b>REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION</b>	<b>24</b>

# 01 LISTE DES PRESENTS

<u>Membres titulaires et suppléants</u>	<u>Membres ayant une voix consultative présents</u>
<b>Présents</b> M. Christian THUILLEZ, Président Mme Françoise DEGOS, Vice-présidente M. Jean PONSONNAILLE, Vice-président  M. Driss BERDAI M. Aymeric BINARD M. Jacques BIRGE M. Yossi BONNAIRE Mme Diane BRAGUER Mme Marie DAUBECH-TOURNIER M. Patrick DUFOUR Mme Valérie GARNIER M. Michel GERSON M. Pascal GUERET M. Bernard GUILLOT M. Raymond JIAN M. Dominique LUTON M. Jean-Christophe MERCIER M. Gérard NGUYEN DUC LONG M. Patrice NONY M. Michel ROSENHEIM M. Claude SICHEL M. Olivier SAINT JEAN M. Jean-Pierre THIERRY M. Gérard VIENS <b>Excusés</b> M. Bernard LORCERIE M. Guy ROSTOKER	ANSM : M. Patrick MAISON CNAMTS : Mme Caroline DESSAUCE DSS : Mme Audrey TANGUY DSS : Mme Subashini VENGADESSANE DGS : Mme Isabelle DELOFFRE DGOS : Mme Agnès LAFOREST-BRUNEAUX
<b>Haute Autorité de Santé</b> Mme Chantal BELORGEY Mme Anne d'ANDON Mme Caroline TRANCHE Mme Mathilde GRANDE Mme Thérèse BARJON Mme Célestine BOIDIN Mme Carine BUSIN Mme Delphine CHAVALADE Mme Virginie CREPEL M. Bachir DAHMANI M. Thierno DIATTA Mme Judith FERNANDEZ Mme Evelyne JOUBERT Mme Sarah KONE Mme Hanane LAOUAR M. Henri MARFIN Mme Sandrine MARTINEZ M. Bertrand MUSSETTA Mme Gwladys NAISSANT Mme Marion PINET Mme Jade PUTZOLU Mme Chloé REBSTOCK Mme Camille THOMASSIN	Mme Sylvie DUTHU  M. Erwan AUTIN M. Marc GUERRIER Mme Emmanuelle KALTENBACH Mme Myriam MALKI M. Sorin STANEL

## 02 REGLEMENTATION ET DEONTOLOGIE

---

Les délibérations ne sont valables que si au moins treize membres ayant voix délibérative sont présents (article R.163-16 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 ;
- qu'ils n'assistent ni aux délibérations ni aux votes de la Commission (cf. règlement intérieur de la Commission).

Depuis novembre 2016, la HAS offre la possibilité aux associations de patients et d'usagers de contribuer aux évaluations des médicaments mentionnés au chapitre 03 de ce compte rendu. Pour obtenir ces contributions, la HAS publie la liste des dossiers de demande d'évaluation en procédure complète sur son site internet. En vertu du droit au secret commercial, le déposant peut refuser que soient publiées les informations relatives à sa demande. Dans ce cas, le recueil des contributions des patients ou des usagers est empêché.

Les associations ayant transmis une contribution sont citées au chapitre 03, pour chaque médicament concerné.

**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

### CORTIMENT (budésonide)

#### ► Présentation de la demande

A la demande du laboratoire FERRING SAS, la Commission réévalue les comparateurs cliniquement pertinents de CORTIMENT 9 mg, comprimé à libération prolongée, indiqué dans :

« CORTIMENT est indiqué pour l'induction d'une rémission chez des patients adultes souffrant d'une rectocolite hémorragique (RCH) active de forme légère à modérée pour laquelle un traitement par 5-ASA ne suffit pas. »

La revendication du laboratoire :

« CORTIMENT® est le premier corticoïde oral d'action locale indiqué dans la RCH, dont la formulation originale intégrant la technologie multi-matricielle (Multi Matrix System) permet de retarder la libération du principe actif jusqu'à l'atteinte de la zone cible. CORTIMENT® 9 mg, comprimé à libération prolongée expose à une faible biodisponibilité systémique. A des doses cliniquement équivalentes à la prednisolone, le budésonide supprime significativement moins l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et exerce moins d'effet sur les marqueurs inflammatoires (Erreur ! Source du renvoi introuvable.). Ce système multi-matricielle à libération retardée assure une libération du principe actif dans l'ensemble du côlon. De plus, ce profil de libération est associé à un profil de tolérance plus satisfaisant que les corticoïdes systémiques permettant de retarder ou d'éviter leur utilisation à ce stade de la pathologie. Avec une seule prise par jour par voie orale, CORTIMENT® pourrait favoriser l'adhérence des patients et augmenter leur confort quotidien.

Selon les derniers guides ALD de l'HAS « Actes et Prestations sur la RCH » (Erreur ! Source du renvoi introuvable.) relatifs à la prise en charge de la RCH, publiés en 2015, les corticoïdes sont indiqués en première intention lorsqu'un traitement par dérivés 5-aminosalicylés est insuffisant ou mal toléré, lors de poussées de RCH d'intensité légère à modérée. D'autre part, les recommandations européennes de bonne pratique (ECCO), mises à jour en 2016, préconisent l'utilisation de CORTIMENT® dans les RCH affectant la partie gauche du côlon, et placent CORTIMENT® comme alternative supplémentaire aux corticoïdes systémiques chez les patients intolérants ou réfractaires aux 5-ASA.

Au regard des limites des traitements actuellement disponibles, le besoin thérapeutique dans la RCH est partiellement couvert. Il n'existe pas à ce jour d'alternatives thérapeutiques efficaces et bien tolérées lorsqu'un traitement par 5-ASA ne suffit pas. CORTIMENT® est une nouvelle alternative thérapeutique à base de corticoïdes d'action locale, constituant un palier supplémentaire permettant de retarder ou éviter le recours aux corticoïdes systémiques à ce stade de la pathologie.

Effectivement dans l'avis rendu le 25 janvier 2017, la Commission de Transparence a reconnu la place particulière de CORTIMENT dans la stratégie thérapeutique qui le situe avant l'utilisation des corticoïdes systémiques :

- CORTIMENT® constitue un nouveau palier dans la prise en charge de la Rectocolite hémorragique (RCH) : « traitement d'induction de la rémission de deuxième intention après optimisation du traitement par 5-ASA et avant corticothérapie d'action systémique »
- et une réponse à un besoin médical particulièrement utile, « en cas de contre-indication ou intolérance à la corticothérapie systémique chez les patients la refusant » et avec un profil de tolérance « (...) cohérent avec celui des autres formulations de budésonide commercialisées ..... le budésonide MMX a une efficacité modeste dans le traitement des formes légères à modérées et expose peu aux effets indésirables de la corticothérapie systémique »

CORTIMENT peut également freiner l'escalade thérapeutique, en permettant de retarder ou d'éviter le recours précoce aux traitements plus agressifs et moins bien tolérés tels que les corticoïdes systémiques (et éviter la corticodépendance) et potentiellement plus onéreux et avec une certaine limite d'efficacité tels que les immunosuppresseurs et les biothérapies.

CORTIMENT peut favoriser la désescalade thérapeutique, puisqu'après un traitement par CORTIMENT®, un nouveau traitement de fond par 5-ASA est envisageable avec une forme légère ou quiescente de la maladie.

*Ainsi dans ce contexte, le laboratoire FERRING sollicite la suppression des corticoïdes systémiques de la rubrique 06.1 Comparateurs cliniquement pertinents de l'avis de la Commission de transparence rendu le 25 janvier 2017. »*

#### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- Les comparateurs,
- La stratégie thérapeutique et les recommandations,
- La demande du laboratoire

#### ► Votes

M. VIENS n'a participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. LUTON et M. NGUYEN étaient absents lors de l'examen du dossier.

#### **Vote relatif au Comparateur Cliniquement Pertinent (CCP)**

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
Maintien des CCP	21
Changement	0
Abstention	0

## YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire GILEAD demande l'inscription aux collectivités de YESCARTA 0,4 - 2 x 10<sup>8</sup> cellules, dispersion pour perfusion, indiqué dans :

« YESCARTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. »

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

« Le SMR est important dans les indications de l'AMM »

« YESCARTA apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. »

### ► Expertises externes

Pr Jacques-Olivier Bay et M. Etienne LENGLINE, experts extérieurs, ont été sollicités pour expertiser ce dossier. Après prise en compte des liens d'intérêts de M. BAY, il n'a pas été identifié de lien de nature à placer l'intéressé en situation de conflit d'intérêt. M. LENGLINE est entendu dans le cadre de l'exception prévue par la charte de l'expertise sanitaire, tenant compte d'un lien avec un des laboratoires concernés.

### ► Partie prenante

L'association France LYMPHOME ESPOIR (FLE) a contribué à cette évaluation en tant que partie prenante. Sa contribution a été transmise à l'ensemble des membres de la Commission.

### ► l'Institut National du Cancer (INCA)

L'INCA a répondu à la sollicitation de la HAS concernant la stratégie thérapeutique et l'estimation de la population cible. Les rapports ont été transmis à l'ensemble des membres de la Commission.

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- Le caractère présumé innovant de ces deux médicaments, reconnu par le Bureau de la CT,
- Le médicament, une immunothérapie anti CD19, constituée des lymphocytes autologues génétiquement modifiés,
- Le processus de production des CART et les modalités d'administration,
- L'importance du processus d'expansion des CART in vivo et la rémanence,
- Les différences de production et de structure entre les 2 CART disposant d'une AMM,
- La durée de la rémanence qui pourrait varier en fonction des différences de construction des 2 CART,
  
- La contribution de l'association des patients,
- La contribution de l'INCA,
- La maladie, très grave tout particulièrement pour les patients réfractaires, et la durée de survie limitée,
- Les 3 patients traités en France par YESCARTA au titre de l'ATU de cohorte, sans données disponibles,

- la difficulté à standardiser la prise en charge chez les patients réfractaires ou en rechute après la deuxième ligne ou plus selon le rapport de l'INCA,
- L'indication de YESCARTA dans le LDGCB, plus large que celle de KYMRIA et qui inclut le lymphome médiastinal primitif à grande cellules B,
- Les difficultés à cerner les critères de sélection et d'inclusion des patients par les investigateurs des études cliniques,
- Les différences importantes entre le nombre de patients sélectionnés et le nombre de patients réellement traités, L'analyse des résultats d'efficacité qui doit être faite en ITT,
- La transposabilité incertaine du fait du caractère sélectionné des patients inclus dans les études avec par exemple, des scores OMS de 0 ou 1, situations peu fréquentes dans ce contexte de maladie réfractaire et agressive,
- L'inclusion de patients réfractaires ou en rechute mais avec des profils cliniques pouvant être différents en termes d'évolutivité dans les études pivots des 2 médicaments,
- L'inclusion de patients possiblement plus sévères dans l'étude YESCARTA par rapport à KYMRIA,
- Le choix discutable du critère de jugement principal,
- le taux de réponse globale, encore moins pertinent que le pourcentage de réponses complètes,
- Les résultats à court terme, notamment sur la survie globale,
- Les résultats des méta-analyses de comparaison indirecte et leurs limites méthodologiques avec par exemple, le caractère non prévu de ces comparaisons dans le plan de développement, le choix parfois arbitraire de comparateurs, l'absence d'analyse systémique de biais différentiels de chaque étude, les disparités et hétérogénéité des études,
- L'impact des délais de production et d'acheminement avant réinjection sur les chances de succès du CART, tout particulièrement chez ces patients qui ont un pronostic engagé à court terme,
- Le fait que les critères prédictifs de réponse aux CART ne soient pas connus,
- L'absence de donnée permettant d'étayer le mécanisme des rechutes : perte des antigènes CD19 des cellules B ou absence de rémanence du CART,
- L'absence d'information sur ce qui est réellement reinjecté par patient en termes de typologie des lymphocytes, dose, ...
- L'importance de recueillir les données de persistance du CART dans l'organisme, par exemple via une PCR quantitative sur le gène CAR, ou en cytométrie de flux,
- Le profil de tolérance marqué notamment par une toxicité neurologique et un syndrome de relargage des cytokines,
- La lymphopénie B prolongée nécessitant une supplémentation régulière en immunoglobulines,
- Les conséquences méconnues des lymphopénies B prolongées, et de leur prise en charge,
- Le lien possible entre le relargage cytokines et l'expansion des CART,
- La place du tocilizumab pour contrôler le syndrome de relargage des cytokines,
- Les demandes de suivi de tolérance de l'EMA pour les 2 CART à partir de registres pour mieux connaître le profil de sécurité en particulier à long terme,
- Le besoin d'information identifié par les associations de patients, notamment sur le profil de toxicité,
- La difficulté qu'il y a à comparer les 2 CART sur la base des données cliniques disponibles à ce jour et en l'absence de comparaison directe, même si le délai de production a été plus court pour YESCARTA et que les données de suivi sont plus longues,
- L'absence de critères objectifs pour identifier, a priori, les patients éligibles, compte tenu de la variabilité des situations,

- L'impact sur l'organisation des soins, la nécessité d'accréditer les centres qui administreront les CART,
- Le recul trop court pour mesurer la tolérance à moyen et long termes et évaluer le risque de rechute au-delà d'un an, et l'importance de suivre les patients en vie réelle,
- L'importance de suivre les patients au sein d'un registre.
- La réévaluation régulière de ce médicament sur la base des données qui seront collectées en vie réelle.

### ▸ Votes

M. GUERET n'a participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

M. BONNAIRE, M. LUTON et M. NGUYEN étaient absents lors de l'examen du dossier.

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	14
SMR modéré	1
Abstentions	4

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	0
ASMR IV	7
ASMR III	9
ASMR II	0
Abstentions	3

#### Vote relatif à l'ISP

Proposition de vote	Nombre de voix
Oui	0
Non	17
Abstentions	2

**Des observations complémentaires ont été examinées à la séance du 5 décembre 2018.**

## KYMRIAH (LDGCB) (tisagenlecleucel)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire NOVARTIS demande l'inscription aux collectivités de KYMRIAH  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  cellules et dispersion pour perfusion, indiqué dans :

« Traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique »

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III dans une sous-population de l'indication AMM, à savoir chez les patients adultes non éligibles à une greffe (autogreffe ou allogreffe) et ayant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaires, à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne, où le besoin médical n'est pas couvert à ce jour avec l'argumentaire suivant :

*« Le Service Médical Rendu par KYMRIAH dans cette indication est important. »*

*« Le laboratoire Novartis sollicite pour KYMRIAH une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients en rechute ou réfractaires, non éligibles à une greffe (autogreffe ou allogreffe), à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne. »*

**Une audition a eu lieu à la séance du 12 décembre 2018.**

## KYMRIAH (LAL) (tisagenlecleucel)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire NOVARTIS demande l'inscription aux collectivités de KYMRIAH  $1,2 \times 10^6$  –  $6 \times 10^8$  cellules, dispersion pour perfusion, indiqué dans :

« traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus. »

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

*« important uniquement chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) en rechute ou réfractaire à partir de la 3ème ligne »*

*« Kymriah® apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante (ASMR II) dans le cadre du traitement des patients pédiatriques et jeunes adultes jusqu'à 25 ans présentant une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rechute ou réfractaire à partir de la 3ème ligne. »*

**Une audition a eu lieu à la séance du 12 décembre 2018.**

## LYMPHOSEEK (tilmanocept)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire NORGINE SAS demande l'inscription aux collectivités de LYMPHOSEEK 50 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique, indiqué dans :

« Ce médicament est uniquement à usage diagnostique.

LYMPHOSEEK radiomarqué est indiqué pour l'imagerie et la détection peropératoire des ganglions sentinelles drainant une tumeur primaire chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein, d'un mélanome ou d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale.

L'imagerie externe et l'évaluation peropératoire peuvent être effectuées à l'aide d'un appareil de détection des rayonnements gamma. »

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

« Pour chacune des indications, le SMR revendiqué est important. »

« Compte-tenu ;

- du fait que LYMPHOSEEK® est le premier agent radiopharmaceutique (tilmanocept 99mTc) ciblant spécifiquement le système lymphatique par interaction avec les récepteurs liant le mannose (CD206) situés à la surface des cellules du système réticuloendothélial (macrophages et cellules dendritiques) des ganglions lymphatiques ;
- de son faible diamètre (7 nm) permettant une diffusion rapide dans le tissu lymphatique, avec une clairance rapide au site d'injection ;
- du marquage rapide et spécifique du ou des premiers relais ganglionnaires appelés aussi des ganglions sentinelles ;
- de la fixation durable jusqu' à 30h, permettant une stabilité des images dans le temps et ainsi la possibilité d'être administré le jour de la chirurgie ou la veille et d'avoir une plus grande souplesse dans la réalisation opératoire ;
- de la clairance rapide au site d'injection, mise en évidence dans les études cliniques, permettant de minimiser l'effet phare, qui peut empêcher le repérage de ganglions sentinelles qui seraient à proximité de la tumeur ;
- de la place de LYMPHOSEEK® comme radiomarqueur de première intention pour l'imagerie et la détection peropératoire des ganglions sentinelles drainant une tumeur primaire chez des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale, d'un cancer du sein ou d'un mélanome.

Et du fait

Qu'il est attendu un impact sur la santé publique avec la spécialité LYMPHOSEEK® en termes d'organisation des soins.

Le mode de marquage des autres alternatives utilisées (NANOCIS®, ROTOP®, Nano-HSA, et NANOCOLL®) étant différent avec une clairance plus lente, un effet-phare fréquent et une diffusion au-delà du premier relais ganglionnaire (Ganglion sentinelle) vers les échelons suivants.

LYMPHOSEEK®, à base de tilmanocept radiomarqué, apporte une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau IV (mineure) pour l'imagerie et la détection peropératoire des ganglions sentinelles chez des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale aux stades T1/T2 N0 clinique, d'un mélanome ou d'un cancer du sein lorsque la technique du Ganglion Sentinelle est requise. »

### ► Expertise externe

M. Alexandre COCHET, expert extérieur, a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de ses liens d'intérêts, il n'a pas été identifié de lien de nature à placer l'intéressé en situation de conflit d'intérêt. La Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport qui a été lu.

## ▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- Le médicament, un radiopharmaceutique,
- les résultats de l'étude de phase III ayant évalué le taux de faux négatif associé à la détection des ganglions sentinelles avec LYMPHOSEEK par rapport à l'analyse histopathologique réalisée après un curage ganglionnaire, dans l'indication du carcinome épidermoïde,
- les résultats des 2 études cliniques de phase III prospectives, ayant évalué le taux de concordance entre LYMPHOSEEK et le bleu patenté dans le mélanome et le cancer du sein,
- les résultats des méta-analyses dans le cancer du sein et le mélanome ayant comparé les performances de LYMPHOSEEK par rapport à des valeurs de référence (moyenne pondérée des résultats de la littérature)
- les limites de cette approche, qui s'apparentent à une mise en perspective,
- l'absence de comparaison directe aux comparateurs cliniquement pertinents et la difficulté de reconnaître un intérêt supplémentaire à LYMPHOSEEK dans ce contexte,
- la place de LYMPHOSEEK en 1<sup>ère</sup> intention en alternatives des techniques isotopiques ou colorimétrique (au bleu patente),
- l'intérêt de la technique visant à rechercher les ganglions sentinelles dans le cancer du sein et son impact clinique : l'absence de curage en cas d'absence de ganglions sentinelles évite des lymphoedemes inutiles,
- Dans le mélanome, le ganglion sentinelle est également un facteur pronostic,
- l'impact possible mais non démontré sur l'organisation des soins avec une simplification attendue des procédures par rapport aux alternatives.

## ▸ Votes

M. BONNAIRE, n'a participé ni aux débats ni aux votes pour l'examen du dossier.

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

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	21
Abstention	0

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

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

**L'avis a été adopté en séance.**

**Des observations complémentaires ont été examinées à la séance du 5 décembre 2018.**

## MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire PFIZER SAS demande l'inscription aux collectivités de MYLOTARG 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, indiqué dans :

« MYLOTARG est indiqué en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 de novo, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement (voir rubriques 4.4 et 4.52) »

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

*« Le service médical rendu de MYLOTARG est important. »*

*« Compte tenu des résultats d'efficacité et de tolérance de MYLOTARG chez des patients adultes atteints de LAM et du besoin médical insuffisamment couvert dans cette pathologie, Pfizer sollicite une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR de niveau III) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de LAM de novo avec expression positive du CD33 chez des patients naïfs de traitement. »*

**Une audition a eu lieu à la séance du 3 avril 2019.**

## NATPAR (Hormone parathyroïdienne recombinante)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire SHIRE France SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de NATPAR 25 µg/dose, 50 µg/dose, 75 µg/dose et 100 µg/dose, poudre et solvant pour solution injectable, indiqué dans :

« NATPAR est indiqué en traitement adjuvant chez les patients adultes présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul. »

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

« NATPAR, médicament orphelin, apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) par rapport à la prise en charge conventionnelle des patients atteints d'HPT et non contrôlés par les thérapeutiques actuelles. »

### ► Expertise externe

Mme Karine BRIOT, expert externe, a été sollicitée pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de ses liens d'intérêts, il n'a pas été identifié de lien de nature à placer l'intéressée en situation de conflit d'intérêt. La Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport qui a été lu.

### ► Partie prenante

L'association Hypoparathyroïdisme France a contribué à cette évaluation en tant que partie prenante. Sa contribution a été transmise à l'ensemble des membres de la Commission.

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- Le médicament, la 1<sup>ère</sup> thérapie de substitution à disposer d'une AMM dans la prise en charge de l'hypoparathyroïdie.
- Le schéma d'administration en sous cutanée, une fois par jour, à vie, et en ajout des traitements conventionnels ;
- Les doutes sur la posologie de NATPAR en raison de sa t<sub>1/2</sub> à 3h avec un schéma d'administration en une prise par jour, et l'étude en cours pour stabiliser la posologie (attendue pour 2019) ;
- L'absence de différence statistiquement significative sur les critères cliniques (symptômes, calcémie, ...) ;
- L'absence de donnée sur les complications rénales en raison de la brièveté de l'étude ;
- L'absence de donnée sur la qualité de vie ;
- Le seul avantage clinique, qui réside dans la diminution des doses de calcium et de vitamine D ;
- L'importance de réserver ce traitement aux seuls centres de référence,
- Le besoin médical important et la mauvaise tolérance des traitements conventionnels,
- La nécessité de mettre en place un registre pour suivre les patients traités,
- La nécessité d'encadrer la prescription.

## ▸ Votes

M. LUTON, M. NGUYEN et M. SICHEL étaient absents lors de l'examen du dossier.  
En raison du nombre de présents et de son statut M.VIENS n'a 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	11
SMR insuffisant	8
Abstention	1

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	17
ASMR IV	0
ASMR III	0
Abstentions	3

## NEOSYNEPHRINE FAURE (phényléphrine)

### ► Présentation de la demande

La Commission réévalue le Service Médical Rendu de NEOSYNEPHRINE 5 % et 10% FAURE, collyre en solution et NEOSYNEPHRINE 10 % FAURE, collyre en solution en récipient unidose, du laboratoire EUROPHTA, indiqué dans :

Ce collyre est indiqué pour obtenir :

- Une mydriase à visée diagnostique
- Une mydriase thérapeutique
- Une mydriase préopératoire

En parallèle, le laboratoire demande le renouvellement de l'inscription uniquement pour NEOSYNEPHRINE 5 % et 10 % FAURE, collyres en solution.

Le laboratoire sollicite un SMR important.

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- Le contexte de pharmacovigilance ayant conduit à la contre-indication de la néosynéphrine 5 % et 10 % chez l'enfant et chez les patients âgés avec comorbidité cardio-vasculaires
- La demande de réévaluation de la commission de NEOSYNEPHRINE 5 % et 10 % chez l'adulte,
- Les données cliniques, 10 nouvelles études,
- Les données actualisées de tolérance
- La place de ce médicament.

### ► Votes

M. LUTON, M. NGUYEN et M. VIENS étaient absents lors de l'examen du dossier.

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

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
Maintien du SMR important	21
Abstention	0

## TARCEVA (erlotinib)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire ROCHE SAS demande l'inscription sécurité sociale et collectivités de TARCEVA 25 mg, 100 mg et 150 mg, comprimé pelliculé, indiqué désormais dans :

« Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. **Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, Tarceva est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées.** »

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

« TARCEVA n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie, chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR ni de translocations ALK, lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées. »

### ► Expertise externe

M. Laurent MIGNOT, expert extérieur, a été sollicité pour expertiser ce dossier. Après prise en compte de ses liens d'intérêts, il n'a pas été identifié de lien de nature à placer l'intéressé en situation de conflit d'intérêt. La Commission a souhaité prendre connaissance de son rapport.

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- Le médicament,
- La modification de l'AMM qui place ce médicament en recours chez les patients sans mutations activatrices de l'EGFR,
- La place reconnue des anti-EGFR en cas de mutation activatrice EGFR,
- La modification de la stratégie thérapeutique dans le CBNPC sans mutations activatrices EGFR suite à l'arrivée des immunothérapies,
- Les données déposées, rétrospectives,
- L'absence de donnée après échec des immunothérapies et des chimiothérapies,
- La tolérance marquée par une toxicité digestive,
- L'absence de donnée sur la qualité de vie,
- L'absence de place de ce médicament.

### ► Votes

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

En raison du nombre de présents et de leur statut M. LUTON et M.VIENS 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
SMR insuffisant	21
Abstention	0

**Des observations complémentaires ont été examinées à la séance du 12 décembre 2018.**

## 04 PHASES CONTRADICTOIRES

### 04.1 Audition des laboratoires

#### SKIACOL (cyclopentolate)

Le laboratoire ALCON conteste les conclusions de l'avis du 16 mai 2018 relatif à l'inscription sécurité sociale et collectivités de SKIACOL 0,5 POUR CENT, collyre, indiqué dans :

- « Chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus :
- Cycloplégie et mydriase avant les mesures de réfraction.
  - Diagnostic des ésootropies post-chirurgicales.
  - Dilatation pré-opératoire pour cataracte, photocoagulation.»

Le laboratoire est venu accompagné par le Pr Dominique BREMOND-GIGNEC.

#### ► Rappel de l'examen à la séance de la Commission du 18 avril 2018

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR V et IV avec l'argumentaire suivant :  
« ASMR de niveau IV dans la cycloplégie et la mydriase avant les mesures de la réfraction.  
ASMR de niveau V dans le diagnostic des ésootropies post-chirurgicales et la dilatation préopératoire pour cataracte, photocoagulation ».

#### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- le contexte de cette inscription,
- le fait que ce médicament soit déjà disponible en France et actuellement commercialisé en non remboursé,
- les recommandations de stratégie thérapeutique,
- l'usage établi de ce médicament,
- les données anciennes,
- la tolérance et les effets indésirables parfois graves en raison de surdosage,
- la place de l'atropine dans l'obtention d'une mydriase,
- la place de SKIACOL dans la cycloplégie avant les mesures de réfraction tout particulièrement chez l'enfant,
- l'absence de place dans les autres indications (dilatation notamment),
- le conditionnement en unidose.

#### ► Votes

M.BERDAI, M. GERSON, M. SICHEL et Mme TOURNIER étaient absents lors de l'examen du dossier.

##### Dans la cycloplégie

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	14
Abstention	1

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	10
ASMR IV	5
Abstention	0

##### Dans la mydriase avant les mesures de la réfraction, le diagnostic des ésootropies post-chirurgicales et la dilatation préopératoire pour cataracte, photocoagulation

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR insuffisant	15
Abstention	0

## ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- Un rappel de l'historique du dossier SKIACOL,
- L'usage de SKIACOL comme un produit de référence d'après l'expert venu avec le laboratoire,
- Les avantages de SKIACOL par rapport à l'atropine,
- La recommandation positive de prise en charge au regard du niveau de SMR.
- Les contre-indications du SKIACOL,
- L'absence de donnée générée par le laboratoire pour soutenir la revendication d'ASMR.

## ► Votes

M.LUTON et M. NGUYEN étaient absents lors de l'examen du dossier.

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

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

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
Maintien de l'ASMR V	19
Modification : ASMR IV	2
Abstention	0

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

**L'avis a été adopté en séance.**

## 04.2 Art. R163-13 du Code de la sécurité sociale:

### ULTIBRO BREEZHALER (indacatérol, bromure de glycopyrronium)

Suite au courrier d'intention de baisse de taux adressé au laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS par l'UNCAM, ce dernier a soumis des observations écrites, conformément à l'article R.163-13 du code de la sécurité sociale. Celles-ci sont présentées en séance.

#### ▸ Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- Les observations du laboratoire,
- Les taux de remboursement d'ANORO et SPIOLTO RESPIMAT,
- Le risque d'incohérence de la situation selon le laboratoire,
- Le fait qu'ANORO a également un SMR modéré dans l'asthme.

#### ▸ Votes

M. BIRGE, M. BONNAIRE, M. GERSON, M. MERCIER et M. VIENS étaient absents lors de l'examen du dossier.

#### **Vote relatif à l'adoption de l'avis modifié suite aux observations**

<b>Proposition de vote</b>	<b>Nombre de voix</b>
Maintien de l'avis initial	19
Contre	0
Abstention	0

## 05 ADOPTION DES PROJETS D'AVIS

### 05.1 Examens de la réunion du 3 octobre 2018

Les projets d'avis relatifs aux demandes examinées le 3 octobre 2018 sont adoptés sous réserve de la prise en compte des modifications demandées par les membres de la Commission.

Spécialités concernées :

- ADCETRIS
- AOTAL
- ESPERAL
- REVIA
- FAMPYRA
- ORKAMBI
- SPIRIVA RESPIMAT
- SEGLUROMET
- STEGLATRO
- STEGLUJAN
- VESICARE
- VIMPAT
- XARELTO 10 mg et 20 mg

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

En raison du nombre de présents et de son statut M.VIENS n'a pas participé aux votes. Par ailleurs, Mme GARNIER, M. BONNAIRE, Mme BRAGUER et M. SAINT-JEAN étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

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

Spécialité	Membres
AOTAL, ESPERAL, REVIA	M. GUILLOT
XARELTO	M. GUILLOT
VIMPAT	M. LUTON

### 05.2 Compte-rendu de la réunion du 3 octobre 2018

Le compte-rendu de la réunion du 3 octobre 2018 a été adopté en séance.

## 05.3 Procédures simplifiées

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

Les spécialités concernées :

### Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données

- ZYPADHERA

### Renouvellement d'inscription

- COLPOTROPHINE (gamme)
- ERYTHROMYCINE BAILLEUL 4% - ERYTHROGEL
- FLAGYL (gamme)
- FONX 1 %
- GLIVEC 100 mg - 400 mg
- MICROVAL
- NAABAK - NAAXIA - NAAXIAFREE
- PANTESTONE 40 mg
- PERGOVERIS (gamme)
- ROVALCYTE (gamme)
- SPRYCEL
- SYNACTHENE (gamme)
- TASIGNA 150 mg - 200 mg (- 50 mg ?)
- VOLTARENOPHTABAK 1 mg/ml
- ZYPREXA (gamme)

### Inscriptions

- BETAHISTINE ARROW 16 mg
- BORTEZOMIB REDDY PHARMA 3,5 mg
- ENOXAPARINE BECAT
- ERTAPENEM ARROW 1 g
- LEVOFREE 0,05 %
- LIDOCAINE AGUETTANT 10 - 20 mg/ml
- LIDOCAINE KABI 10 - 20 mg/ml
- MIFEGYNE 600 mg
- PELGRAZ 6 mg
- RESPREEZA
- ZYKADIA 150 mg

### Modifications administratives

- MIGPRIV
- TEICOPLANINE MYLAN 100 - 200 - 400 mg
- TRANSFERT JANSSEN VERS CSP
- VERSATIS 700 mg

### Modification du RCP

- DEXTROCIDINE 0,3 %
- ZYKADIA 150 mg

### Radiations

- COLPOTROPHINE
- HEXOMEDINE
- NAABAK 4.9%
- RANIPLEX 150 mg - 300 mg

Proposition de vote	Nombre de voix
Adoption	20
Contre	0
Abstention	0

En raison du nombre de présents et de son statut M.VIENS n'a pas participé aux votes.  
Par ailleurs, M. BONNAIRE, Mme BRAGUER et Mme GARNIER étaient absents lors de l'examen de ces dossiers.

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

Spécialité	Membres
PERGOVERIS	M.GUILLOT

## NANOCOLL (Nanocolloïdes d'albumine humaine)

### ► Présentation de la demande

Le laboratoire GE Healthcare SAS demande la modification du libellé de l'indication de NANOCOLL 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique, dans :

« Détection du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie et détection peropératoire en vue d'une biopsie radio-guidée dans des tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du sein, de la prostate, du pénis, de la tête et du cou, les cancers pelviens chez la femme (col de l'utérus et vulve). »

### ► Débats

Les discussions ont notamment porté sur :

- Le médicament
- L'intérêt de la détection du ganglion sentinelle
- Les données cliniques,
- Les données de tolérance.

### ► Votes

M. BONNAIRE et M. VIENS étaient absents lors de l'examen du dossier.

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

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

Proposition de vote	Nombre de voix
SMR important	21
Abstention	0

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

Proposition de vote	Nombre de voix
ASMR V	21
Abstention	0

## 06 AUTRES POINTS

---

### 06.1 Règlement intérieur de la Commission

Le document a été présenté en séance.

**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>**