



HAL
open science

Comparaison des avis de la commission de transparence et de la revue Prescrire® concernant les nouveaux médicaments (ou nouvelles indications) en ambulatoire entre 2013 et 2015

Victoria Dedryver

► To cite this version:

Victoria Dedryver. Comparaison des avis de la commission de transparence et de la revue Prescrire® concernant les nouveaux médicaments (ou nouvelles indications) en ambulatoire entre 2013 et 2015. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01758309

HAL Id: dumas-01758309

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758309v1>

Submitted on 4 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 68

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Comparaison des avis de la commission de transparence et de
la revue Prescrire® concernant les nouveaux médicaments
(ou nouvelles indications) en ambulatoire
entre 2013 et 2015

Présentée et soutenue publiquement
le 17 mai 2017

Par

Victoria DEDRYVER

Née le 2 juillet 1985 à Marcq-en-Barœul (59)

Dirigée par M. Le Docteur Pierre Sellier, PH

Jury :

M. Le Professeur Jean-François Bergmann, PU-PH Président

M. Le Professeur Stéphane Mouly, PU-PH

M. Le Professeur Pierre-Jean Guillausseau, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS..... Page 2

INTRODUCTION..... Page 6

PREMIERE PARTIE :

METHODES..... Page 10

DEUXIEME PARTIE :

RESULTATS..... Page 16

TROISIEME PARTIE :

DISCUSSION..... Page 169

CONCLUSION..... Page 178

BIBLIOGRAPHIE..... Page 179

ANNEXES..... Page 182

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Jean François Bergmann

Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse, vous m'avez aidé et soutenue tout au long de la rédaction de ce travail. Vous m'avez ouvert les portes de votre service et fait confiance. Vous avez partagé votre précieuse expérience et votre enseignement, votre humanité restera un exemple à suivre. Je ne saurai trouver les mots pour vous remercier, veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Pierre Sellier

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de ma thèse, vous m'avez consacré beaucoup de votre temps précieux et d'énergie et vous avez toujours su être disponible. Vos qualités professionnelles sont pour moi des exemples à suivre. Vous m'avez accordé votre confiance, j'espère en être digne. Veuillez recevoir toute ma gratitude et mes plus sincères remerciements pour ce travail effectué à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Stéphane Mouly

Vous m'honorez en évaluant ce travail. Veuillez recevoir mes remerciements respectueux.

A Monsieur le Professeur Guillausseau

Avec gentillesse, vous avez accepté d'estimer ce travail. Veuillez accepter l'expression de ma respectueuse gratitude.

A toute l'équipe du service de médecine interne de l'hôpital Lariboisière :

Pour ce semestre passé avec vous, votre bonne humeur et l'ambiance positive de travail que vous avez su créer.

Au Docteur Irène Jarrin,

Pour m'avoir formée, guidée et accompagnée. Pour son soutien et son enseignement bienveillant.

Et aussi :

A tous mes co-internes rencontrés lors de mes stages

Pour ces beaux moments partagés, ces fous-rire et l'entraide à chaque fois présente.

A tous les médecins rencontrés lors de mes stages qui ont partagé leur savoir et m'ont aidé à me former.

A ma Famille :

Cyril, mon mari

Je ne saurais trouver de mots pour te remercier, pour ton soutien sans faille toi qui es si « extérieur » au monde médical, merci pour le temps passé à m'avoir écouté me réjouir mais aussi me plaindre, pour m'avoir aidé dans ce travail, ton soutien. Merci pour ce quotidien que tu me rends meilleur chaque jour et de croire en moi. Grâce à toi j'ai une famille merveilleuse.

A tout ce que nous allons encore vivre ensemble

A Prune, ma fille

Merci d'égayer mes journées et de rendre la vie encore plus belle, même si cela a tendance à me distraire de mon travail. Tu es une petite fille étonnante et il n'y a pas de mot pour décrire la place si importante que tu as dans ma vie.

A baby n°2,

Ma plus grande motivation pour finir ce travail ! Hâte de te rencontrer et de te découvrir.

A ma Maman

Pour avoir toujours cru en moi, ton soutien, ton aide, ton amour et pour t'être battue pour nous offrir cette vie si merveilleuse.

A mon Papa

Pour son amour et sa façon d'être si fier sans toujours le dire.

A ma sœur, Valentine

Par ce qu'un soutien et une relation comme celle-là sont si rares, n'oublie jamais à quel point tu es importante à mes yeux.

A mes frères Felix et Gaspar,

Felix je ne doute pas que tu deviendras un excellent médecin, Gaspar ta confiance est si importante pour moi, les moments passés avec vous me sont précieux.

A mes grands-parents, papy et mamie

Pour votre soutien inconditionnel depuis le début de ma vie et votre façon de nous avoir toujours fait passer avant tout, Valentine et moi, j'espère que vous êtes fiers de moi.

A ma belle-famille, Christophe et Dominique, mes beaux-frères et belles-sœurs

Merci de m'avoir ouvert votre famille si chaleureuse, de m'avoir accepté avec mes défauts dans votre cercle, les moments passés avec vous sont toujours agréables.

A Philippe, Cyrielle et Alexia

On ne peut rêver meilleure famille recomposée !

A Philippe C.

J'espère que de là où tu es tu es fier de moi et que tu aimes la personne que je suis devenue.

A Anne Françoise

Par ce que j'ai beaucoup de chance d'avoir une marraine si géniale présente et à l'écoute !

A Manou

Pour son amour pour la médecine, sa bienveillance, sa confiance qu'elle m'accorde, surtout pour les questions médicales, et ses attentions, ses articles médicaux gardés précieusement pour moi.

Je ne pouvais consacrer une thèse sur les médicaments sans vous remercier.

A mes Amies :

Jade, Coralie, Cyrielle, Marie, Audrey, Valentine, Camille, Anne-Charlotte et Laura

Votre amitié sans faille depuis bientôt 17 ans est précieuse, merci de m'avoir toujours soutenue et comprise dans ces études pas toujours évidentes à comprendre. Si j'en suis là c'est aussi un peu grâce à vous !

Géraldine,

Plus qu'une cousine ou simple amie, un pilier depuis le début de ma vie, un soutien sans faille.

Pauline,

Celle qui me comprend sur mes folies, à qui je pense pouvoir tout avouer, merci pour ces études passées ensemble, au final on ne s'est jamais perdues de vue malgré les distances !

INTRODUCTION

Pour les praticiens, il est important de s'informer régulièrement, de garder ses connaissances à jour et ce particulièrement dans le domaine du médicament. Pour tous les praticiens, surtout pour les médecins généralistes, il existe de nombreuses sources d'informations telles que les formations continues, des sources officielles comme la HAS ou la littérature médicale. Concernant le médicament, pour s'informer sur les extensions d'indication, les nouvelles indications ou sur les nouveaux médicaments mis sur le marché, il existe deux sources d'information fiables: les sources officielles, représentées par la HAS via la commission de transparence délivrant des avis sous forme de Service Médical Rendu (SMR) et d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) ; et la presse médicale (1). Dans ce dernier domaine, la revue Prescrire® représente, en médecine générale, une source d'information intéressante puisque reconnue (avec plus de 30.000 abonnés en 2015 dont 15.682 généralistes), considérée comme fiable et indépendante mais surtout, elle a l'avantage de mettre en avant dans chaque numéro un avis sur chaque nouveau médicament mis sur le marché ou nouvelle indication de médicament, ce qui n'est généralement pas le cas dans les autres revues médicales telles que La Revue du Praticien®, Le quotidien du Médecin®...

Malgré ces deux principales sources fiables, il reste difficile pour un médecin généraliste (2) d'assurer son travail de praticien et de se tenir à jour dans les différents domaines médicaux au vu des heures de lectures de documents scientifiques que cela

représente. En effet les avis de la commission de transparence de la HAS peuvent parfois être longs, fastidieux, peu accessibles ou difficilement compréhensibles à une lecture rapide et les nouveaux médicaments ou nouvelles indications peuvent être nombreuses. A cela il faut ajouter les éventuelles lectures de revues médicales, et plus particulièrement concernant les sujets des nouveaux médicaments ou nouvelles indications, les avis de la revue Prescrire® (puisque à priori seule revue à avoir ce genre de rubrique de manière constante). Une fois l'information lue, comprise par le médecin, il faut encore qu'il l'intègre dans sa pratique quotidienne et pour cela, il faut savoir tenir compte de la particularité de chaque médecin, de chaque patient et de chaque pathologie : toutes les situations sont particulières et donc n'impliquent pas la même prise en charge. On comprendra donc qu'il est alors d'autant plus difficile pour chaque médecin de rester bien informé de manière fiable, rapide et rationnelle et d'intégrer dans sa pratique quotidienne ces nouvelles informations.

Afin de bien comprendre ces différents avis, revenons rapidement sur le fonctionnement de la HAS qui émet, via la commission de transparence composée de 20 membres titulaires nommés pour leurs compétences scientifiques (médecins généralistes, spécialistes, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie) pour une durée de 3 ans renouvelable deux fois ainsi que de 6 membres suppléants et de 8 membres consultatifs (annexe 1 : fonctionnement commission (3 ; 4)), un rapport pour chaque médicament basé sur un dossier comportant les différentes études menées pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par le laboratoire. Actuellement (5 ; 6), les demandes d'AMM sont généralement européennes mais le

dossier remis par le laboratoire comportant les différentes études permet à la commission de transparence de donner dans un premier temps un SMR, un critère composite fondé sur la pertinence clinique pour la communauté d'un médicament et comportant quatre niveaux (important, modéré, faible et insuffisant). En cas de SMR insuffisant, il ne peut y avoir de remboursement justifié (7). Après ce SMR la commission de transparence émet un ASMR (annexe 2), ce dernier comporte 5 niveaux (niveau 5 le plus défavorable à 1 le plus favorable). Il faut bien comprendre que la HAS n'émet un avis qu'après une AMM validée et uniquement sur demande du laboratoire d'un remboursement ainsi que le parcours suivi par un médicament : lorsqu'un laboratoire a mis au point une molécule qui lui semble intéressante, rentable et suffisamment avancée pour être lancée sur le marché, il présente un dossier comportant les études de niveau I, II et III (chaque niveau pouvant comporter plusieurs études notamment de niveau III versus placebo et /ou traitement déjà existants) afin d'évaluer au mieux la fameuse balance Bénéfice/ Risque. En général la procédure d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) est européenne ; puis une procédure nationale au niveau de la HAS via la commission de transparence, attribue un SMR, puis, en fonction, une ASMR sur demande du laboratoire (4).

La revue Prescrire®, quant à elle, a un comité de rédaction composé de médecins généralistes et spécialistes, pharmaciens, dentistes, infirmiers, tous en général en activité clinique, se fonde sur les mêmes dossiers que la commission de transparence pour donner ses avis mais utilise sa propre échelle qualitative avec 7 niveaux (de « pas d'accord » à « bravo » Annexe 3)).

Au milieu de ces avis, on comprend qu'il n'est pas évident de se faire une opinion fiable, rapide, synthétique et pratique. Le but de ce travail est d'essayer de donner aux médecins généralistes ou autres des outils ou critères leur permettant une lecture simplifiée de ces différents avis. Essayer de donner des outils objectifs aux praticiens pour comprendre plus rapidement à quoi correspondent ces différentes échelles HAS et de la revue Prescrire®, quelles sont les critères ou arguments importants aux yeux de ces différentes structures ? Mon travail va donc consister à tenter d'identifier ces critères qui sont importants pour la HAS et la revue Prescrire®, afin de permettre à chaque médecin de se faire son propre avis objectif, de se tenir informé plus facilement et d'utiliser ces nouvelles indications ou nouveaux médicaments plus aisément dans sa pratique courante. Mais aussi mettre en évidence une éventuelle concordance ou discordance entre ces deux sources d'information et dans la mesure du possible, comprendre les éventuelles discordances entre les deux avis que cela soit dans un sens ou dans l'autre (avis HAS ou de la revue Prescrire® plus favorable que l'autre concernant une molécule).

METHODES

Pour commencer, un petit rappel, nous sommes partis du postulat que le médecin, généraliste en particulier, n'avait que peu de temps pour se tenir correctement informé et à jour des nouveaux traitements et mises à jour comme expliqué dans l'introduction, nous voulions essayer de trouver quels étaient les arguments ou points forts d'un médicament qui lui permettaient d'obtenir telle ou telle « note ». Pour cela il a d'abord fallu s'intéresser aux échelles de notation des médicaments de deux sources comparées : Prescrire® et HAS (annexe 2 et 3). Rapidement s'est imposé le fait que nous ne pouvions « superposer » ces échelles, n'ayant pas les mêmes nombres de niveaux. Mais en y regardant de plus près la note « *pas d'accord* » de Prescrire® peut correspondre à un *SMR insuffisant* de la HAS puisque « aucun avantage » et « inconvénients certains » et pour l'HAS cela signifie que le rapport bénéfice / risque, au regard de la gravité de la pathologie, de l'intérêt éventuel de santé publique et des autres thérapeutiques disponibles n'est pas favorable. Le « *n'apporte rien de nouveau* » correspond à l'*ASMR V* : pas de nouveauté ou progrès au regard des autres traitements disponibles pour la même indication. La note « *éventuellement utile* » et *ASMR IV* signifient un apport minime par rapport aux thérapeutiques existantes. Le « *apporte quelque chose* » et le niveau *ASMR III* correspondent à un apport modéré de la molécule sans bouleversement majeur de la prise en charge, « *intéressant* » et l'*ASMR II* indiquent un progrès important dans la stratégie et enfin le « *bravo* » et le niveau *ASMR I* sont pour les progrès majeurs, exceptionnels, importants dans une prise en charge. Il reste le niveau « *la rédaction ne*

peut se prononcer » de l'échelle Prescrire® qui correspond aux avis pour lesquels la rédaction estime que le dossier d'évaluation d'un médicament est insuffisamment fourni, celui-ci peut présenter un intérêt mais encore incertain ou avec des zones d'ombre sur les éventuels effets indésirables, pour cet avis il n'y a pas de correspondance dans l'échelle HAS, nous avons donc choisi de laisser cette ligne à part. Enfin pour certains médicaments, il n'existe pas d'avis HAS, soit tout simplement parce que le laboratoire a décidé de ne pas déposer de demande de remboursement auprès de la commission de transparence (à date de juillet 2016 et en général la molécule n'est pas (encore) commercialisée), soit par ce que la molécule n'est pas agréée pour la collectivité et non commercialisée en France. Tout comme pour les avis « *la rédaction ne peut se prononcer* » de Prescrire®, il s'agit d'une colonne qui sera elle aussi laissée à part. En **Tableau 1** se trouve le modèle de tableau que nous avons utilisé pour « classer » les médicaments.

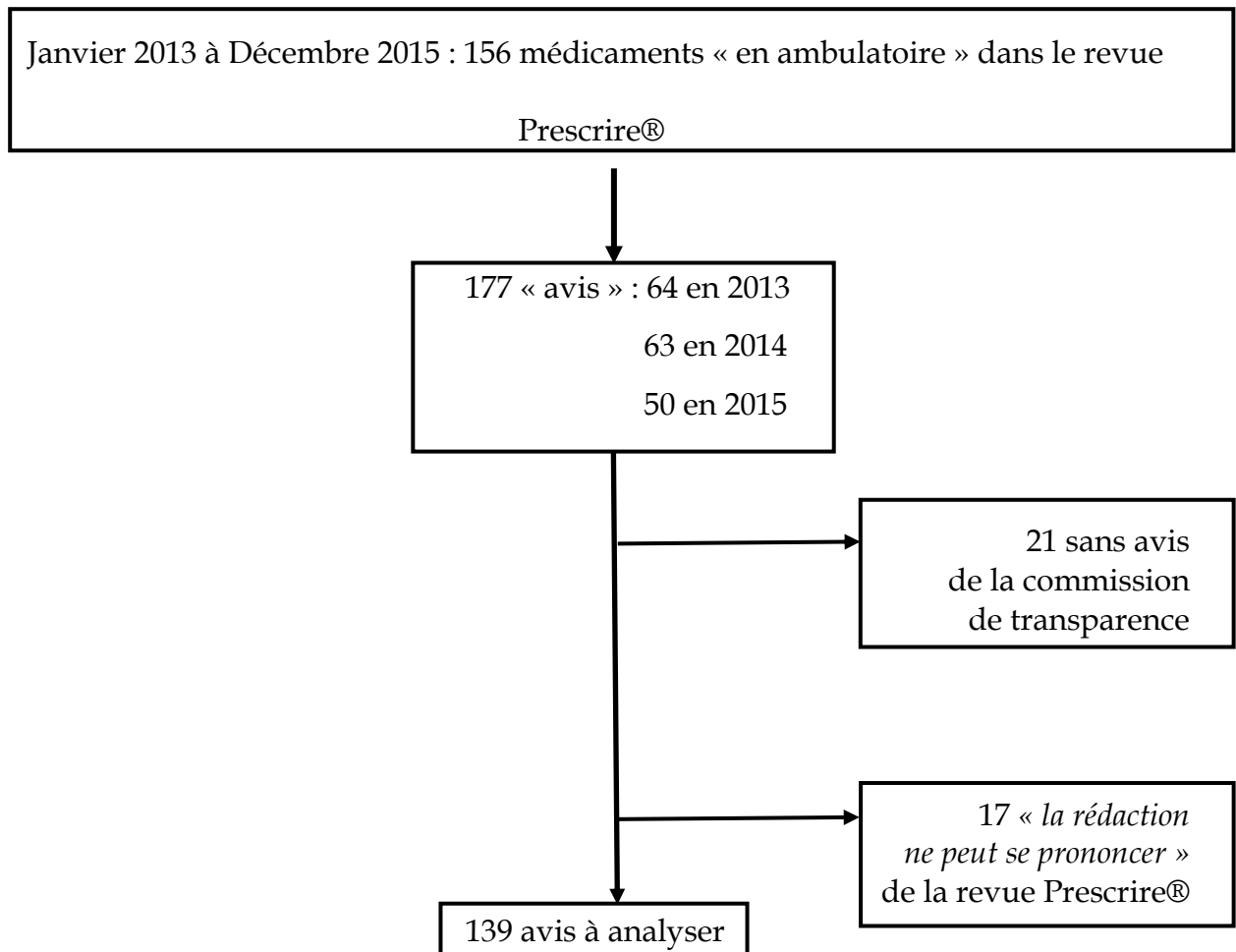
Tableau 1 : Tableau de comparaison des échelles Prescrire® et ASMR

| | SMR insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I |
|----------------------------------|--------------------|-----------|------------|----------|---------|-----------|
| Pas d'accord | | | | | | |
| N'apporte rien de nouveau | | | | | | |
| Eventuellement utile | | | | | | |
| Apporte quelque chose | | | | | | |
| Intéressant | | | | | | |
| Bravo | | | | | | |

Le choix des médicaments à analyser a été assez simple puisque il nous a fallu suivre ceux analysés par la revue Prescrire®. Initialement nous avions prévus de manière arbitraire de prendre les médicaments reportés dans la revue de 2010 à 2014 avec dans l'idée d'en obtenir au moins 150 pour avoir une base de comparaison suffisante. Ayant commencé à parler de ce sujet de thèse en 2014, l'année 2013 était révolue et donc tous les numéros de Prescrire® disponibles, ensuite il m'a paru logique de continuer de manière chronologique par l'année 2014 puis 2015 car il m'a semblé plus pertinent de nous intéresser à des années plus récentes que de revenir en arrière pour nos analyses, afin de coller au mieux avec la réalité des parutions. Nous avons donc pris tous les médicaments évalués dans Prescrire® depuis 2013 jusqu'en 2015 dans la rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire* afin de rester sur une pratique ambulatoire correspondant à la partie pouvant intéresser le médecin généraliste. Le but initial était d'analyser au moins 150 molécules. Avec 57 médicaments en 2013, 54 en 2014 et 45 en 2015 nous sommes parvenus à un total de 156 médicaments ce qui représente 177 « avis » ou notes (**fig.1**). En effet, pour certains médicaments, il y a plusieurs avis, puisque la demande de remboursement par le laboratoire peut concerner plusieurs indications (bi ou tri thérapie d'un traitement anti diabétique par exemple) ou types de population (pédiatrique ou adulte par exemple). Sans oublier les avis « *la rédaction ne peut se prononcer* » de la revue Prescrire® et les molécules sans avis de la commission de transparence. A noter que le magazine Prescrire® est mensuel et que le numéro du mois d'août est un numéro spécial sur une thématique particulière et ne comporte donc pas les rubriques habituelles, notamment celle nous intéressant :

rayon des nouveautés en ambulatoire ; ainsi, il y a 11 numéros annuels concernés par nos analyses.

Figure 1 : Flow chart



Dans un premier temps, il a fallu réunir les informations et bibliographie concernant chaque médicament : avis HAS et Prescrire®, cela a été fait de manière chronologique, médicament par médicament.

L'avis de la commission de transparence est constitué d'un dossier en général assez détaillé comportant plusieurs parties : contexte, indications, posologie, besoin

thérapeutique, comparateurs cliniquement pertinents, informations sur la molécule à l'international, analyse des données disponibles (efficacité, tolérance : effets indésirables, résumé et discussion, programme d'études), place dans la stratégie thérapeutique, conclusions de la commission (SMR, ASMR et population cible) et enfin recommandations de la commission. Les parties auxquelles nous nous sommes intéressés sont celle sur l'analyse des données disponibles mais surtout celle sur les conclusions de la commission où sont exposés les différents arguments ou raisons d'attribution du SMR et de la note ASMR par la commission.

L'avis Prescrire® se base quant à lui sur les dossiers éventuellement fournis par la firme commercialisant la molécule, données trouvées via la FDA (Food and Drug Administration), la EMA (Agence Européenne du Médicament) et bases de données telles que Medline, Cochrane Library, etc... Cet avis peut être assez concis (une demi page) à plus détaillé (plusieurs pages) et comporte une partie sur le contexte, les études comparatives faites par le laboratoire avec effets du médicament versus comparateur ou prise en charge actuelle ainsi qu'une partie sur les effets indésirables et bien souvent sur la galénique, présentation du produit et sa facilité d'utilisation puis une conclusion avec les recommandations d'utilisation sur la molécule.

Chaque médicament/molécule a été analysé séparément, un par un en commençant par la lecture et l'extraction des informations du dossier et de la note ASMR de la commission de transparence puis celui de la revue Prescrire® avec dans le même temps report du médicament dans notre tableau (tableau. 1). Ainsi pour chacun, les arguments de nos deux sources ont été extraits puis reportés afin de noter quels sont ceux qui comptent pour l'attribution de la « note » finale et de pouvoir mettre en

évidence lorsqu'il y a discordance les points qui diffèrent, comptent. Essayer de comprendre les éventuelles raisons de concordance et / ou de discordance des notes.

Afin de mettre en évidence une éventuelle discordance ou concordance entre les avis de nos deux sources, nous avons procédé à une analyse de concordance en utilisant la méthode du test statistique kappa. Un tableau de concordance a été utilisé en s'inspirant de celui nous ayant servi pour « classer » nos médicaments en Tableau.1. Nous avons alors choisi de regrouper nos traitements par familles : les antidiabétiques oraux, les anti-cancéreux, les antibiotiques, etc... Et ce afin de mieux comprendre les motifs de discordance.

Enfin, après analyse de chaque médicament et de concordance, les arguments de chaque source ont été mis en commun pour essayer d'en ressortir une liste concise pour chacune afin d'essayer de mettre en évidence les points forts pour chaque source et d'établir si possible une « méthode » ou « aide » à la lecture pour les médecins de ces avis et comprendre les raisons d'éventuelles notes discordantes entre nos deux sources.

RESULTATS

Nous avons obtenu, comme décrit dans la partie méthodes (fig.1), 156 médicaments, ce qui représente 177 avis dont 139 « exploitables » (Tableau 2). Les médicaments ont tous été classés par « familles », et ainsi on arrive à un total de 13 familles:

- _ Les anti tumoraux/anticancéreux: 19 avis exploitables pour 32 avis
- _ Les antibiotiques/antifongiques: 7 avis exploitables pour 11 avis
- _ Les antidiabétiques: 18 avis exploitables pour 20 avis
- _ Les traitements ophtalmologiques: 8 avis exploitables pour 9 avis
- _ Les antiépileptiques: 4 avis exploitables pour 5 avis
- _ Les vaccins: 8 avis exploitables pour 8 avis
- _ Les immuno-modulateurs: 13 avis exploitables pour 14 avis
- _ Les antiviraux: 17 avis exploitables pour 17 avis
- _ Les anticoagulants: 4 avis exploitables pour 6 avis
- _ Les traitements locaux: 14 avis exploitables pour 17 avis
- _ Les traitements des pathologies orphelines: 8 avis exploitables pour 9 avis
- _ Les antalgiques: 6 avis exploitables pour 7 avis
- _ Autres: 13 avis exploitables pour 22 avis

Avis concordants :

Ainsi sur le total des 139 avis exploitables, la concordance par le test du kappa est de 0,23 (Tableau 3). On remarque ainsi 69 avis concordants sur les 139 (Tableau 2.) soit 49,64% sur le total des avis, dont 4 des 4 avis de la famille des anticoagulants soit 100%, 5 avis sur 6 dans la famille des antalgiques soit 83,33%, 3 des 4 avis de la famille des

antiépileptiques soit 75%, 5 sur 8 dans la famille des traitements ophtalmologiques soit 62,5%, 8 avis sur 13 dans la famille autres soit 61,54%, 4 avis sur 7 dans la famille antibiotiques/antifongiques soit 57,14%, 8 avis sur 14 des traitements locaux/topiques soit 57,14%, 4 avis sur 8 dans la famille des vaccins soit 50%, 6 avis sur 13 dans la famille des immunomodulateurs soit 46,15%, 8 avis sur 18 dans la famille antidiabétiques soit 44,44%, 6 sur 17 dans la famille des anti viraux soit 35,29%, 6 avis sur 19 dans la famille anti tumoraux soit 31,58% et enfin 2 avis sur 8 dans la famille des traitements des pathologies orphelines soit 25%.

Tableau 2 : Tableau regroupant les avis exploitables totaux et utilisé pour le test de concordance kappa.

| TOTAL | | | | | | | |
|----------------------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|------------|
| | SMR insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
| Pas d'accord | 7 | 12 | 4 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| N'apporte rien de nouveau | 9 | 50 | 13 | 1 | 1 | 0 | 74 |
| Eventuellement utile | 0 | 8 | 10 | 6 | 3 | 0 | 27 |
| Apporte quelque chose | 0 | 3 | 4 | 2 | 3 | 1 | 13 |
| Intéressant | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Bravo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 16 | 73 | 31 | 10 | 7 | 2 | 139 |

Tableau 3 : Test de concordance, valeur du kappa : concordance Po de 50% et valeur du kappa K à 0,23

| Test Kappa | |
|------------|------|
| Po | 0,50 |
| Pe | 0,35 |
| K | 0,23 |

Avis discordants :

Pour les avis discordants (70/139), on note tout d'abord que Prescrire® est plus sévère dans 64,3% des cas (45/70) et que la commission de transparence est plus sévère dans 35,7% des cas. Avec le test du Chi 2 de mac Nemar, on montre une différence statistiquement significative ($p=0,02$) avec Prescrire® qui est plus sévère que la HAS.

Les familles dans lesquelles on remarque des avis discordants majoritairement sont dans l'ordre décroissant : celle des pathologies orphelines avec 75%, puis celle des anti tumoraux avec 68,4%, puis celle des antiviraux avec 64,7%, celle des antidiabétiques avec 55,5%, celle des immuno-modulateurs avec 53,8% et enfin celle des vaccins avec 50% d'avis discordants. Ces pourcentages sont rassemblés dans le tableau 4 avec en plus pour chaque famille le pourcentage d'avis discordants où la revue Prescrire® est plus sévère et où la commission de transparence est plus sévère. On note que seules les familles des antiviraux, des traitements locaux/topiques et celle des antalgiques sont celles où, lorsqu'il y a des avis discordants, il s'agit majoritairement de la commission de transparence qui est plus sévère. Inversement, pour les autres familles, sauf pour celles des anticoagulants (pas d'avis discordants) et des traitements pour les pathologies orphelines (autant d'avis plus sévères de la part de la revue Prescrire® que de la commission de transparence), lorsqu'il y a des avis discordants, il s'agit majoritairement de la revue Prescrire® qui est plus sévère.

Tableau 4 : Tableaux résumant en pourcentage les avis discordants dans chaque famille et totaux

| Familles | Pourcentage d'avis discordants (70 /139) | Pourcentage d'avis discordants où la revue Prescrire® est plus sévère | Pourcentage d'avis discordants où la commission de transparence est plus sévère |
|---------------------------------|--|---|---|
| Anti-tumoraux | 68,4% (13/19) | 69,2% (9/13) | 30,8% (4/13) |
| Antibiotiques/ antifongiques | 42,9% (3/ 7) | 66,7% (2/3) | 33,3% (1/3) |
| Antidiabétiques | 55,6% (10/18) | 90% (9/10) | 10% (1/10) |
| Traitements ophtalmologiques | 37,5% (3/8) | 66,7% (2/3) | 33,3% (1/3) |
| Antiépileptiques | 25% (1/4) | 100% (1/1) | 0% (0/1) |
| Vaccins | 50% (4/8) | 75% (3/4) | 25% (1/4) |
| Immuno- modulateurs | 53,8% (7/13) | 85,7% (6/7) | 14,3% (1/7) |
| Antiviraux | 64,7% (11/17) | 36,4% (4/11) | 63,6% (7/11) |
| Anticoagulants | 0% (0/4) | Sans objet | Sans objet |
| Traitements locaux/ topiques | 42,9% (6/14) | 33,3% (2/6) | 66,7% (4/6) |
| Pathologies orphelines | 75% (6/8) | 50%(3/6) | 50% (3/6) |
| Antalgiques | 16,7% (1/6) | 0% (0/1) | 100% (1/1) |
| Autres | 38,5% (5/13) | 80% (4 /5) | 20% (1/5) |
| Total | 50,4% (70/139) | 32,4% (45/139) | 18% (25/139) |

Pour être un peu plus précis sur les avis discordants, la majorité sont des avis discordants d'un point, avec 57 avis discordants de 1 point sur 70 (81,4%). Et on note

ainsi 13 avis discordants de plus de 1 point soit 18,6% des avis discordants. La plus grande proportion de ces avis discordants de plus de 1 point se trouve dans la famille des immuno-modulateurs avec 4 avis discordants de plus de 1 point soit 30,8% ; puis, par ordre décroissant, dans la famille des vaccins et des traitements des pathologies orphelines avec 25% des avis totaux (2 avis sur 8 chacun), puis dans celle des anti tumoraux avec 15,8% des avis totaux (3 avis sur 19), puis dans celle des traitements ophtalmologiques avec 12,5% (1 avis sur 8) et enfin dans la famille autre avec 7,7% des avis totaux (1 avis sur 13).

Chaque traitement, avis exploitable ou non, est ainsi regroupé par famille dans les pages suivantes avec un tableau par famille en annexe reprenant celui utilisé pour le test kappa de concordance (tab.1 et 2).

ANTITUMORAUX

TEYSUNO® (8 ; 9)

- Avis HAS : SMR insuffisant.

Le rapport bénéfice/risque faible, et même si il s'agit d'un traitement à visée curative, de première intention, pour l'adénocarcinome gastrique métastatique représentant un fardeau important de santé publique avec un besoin identifié et qui entre dans les priorités établies avec le plan cancer, il n'existe pas de différence sur la morbi-mortalité par rapport aux traitements existants et qu'il existe une alternative. De plus les données sont limitées versus le 5-FU (traitement de référence, comparateur utilisé) puisque les doses de cisplatine associées n'étaient pas comparables et on a un objectif de supériorité non démontré avec une analyse per protocole non prévue de non infériorité et absence de donnée versus les autres traitements disponibles.

Donc au vu des résultats et données limitées, malgré un besoin identifié, la commission a déclaré les résultats insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau.*

L'avantage retrouvé est qu'il s'agit d'une prise orale bi quotidienne, tout comme la capecitabine (même classe thérapeutique), mais les effets sur l'adénocarcinome ne sont pas différents qu'avec la capecitabine, et même, les effets indésirables digestifs graves sont plus fréquents (bien qu'il y ait plus de dysesthésie avec la capecitabine). Il n'existe donc pas de progrès vis-à-vis des traitements existants.

JAKAVI® (8 ; 9)

- Avis HAS : ASMR III

La pathologie concernée est grave (myélofibrose) avec un rapport bénéfice/risque important. Le fardeau est faible mais il s'agit d'une priorité établie de santé publique

(2^{ème} plan sur les maladies rares). L'impact attendu sur la morbidité est faible, celui sur la qualité de vie difficilement quantifiable et celui sur la survie n'est pas évaluable mais il n'existe pas d'alternative et donc Jakavi® est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin identifié avec un intérêt de santé publique faible.

- Avis Prescrire® : *Ne peut se prononcer*

Il n'y a pas d'efficacité démontrée sur la survie mais que sur les symptômes au prix d'une toxicité neurologique et hématologique mais il n'existe pas d'alternative donc recherches, études à poursuivre.

FEMARA® (12 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Il n'y a qu'un seul essai de phase III versus Tamoxifène en néo-adjuvant chez les femmes HR + HER2- et non éligibles à la chirurgie mais on note que le statut HER2 n'a pas été pris en compte à l'inclusion, il n'y a donc pas eu de discussion sur l'éligibilité à une chimiothérapie néo-adjuvante. Ce qui pose un problème de transposabilité des résultats. On rappelle que le Tamoxifène n'a pas l'AMM dans cette indication en France, bien que parfois utilisé hors AMM. Fémarara® a été supérieur sur le critère principal (pourcentage de réduction tumorale à la palpation) et aussi sur les critères secondaires versus Tamoxifène. Le profil de tolérance et d'effets secondaire a été le même que celui connu pour les autres indications de ce traitement. Mais il existe peu de données (1 essai phase III) pour conforter l'efficacité et la tolérance du Fémarara® dans cette indication car aucune comparaison à une chimiothérapie néo-adjuvante. Le cancer du sein est une pathologie grave, il s'agit d'un traitement de première intention, curatif avec un rapport bénéfice / risque important mais il existe des alternatives. Le fardeau est considéré comme modéré mais il existe un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre des priorités établies (plan cancer). L'impact attendu sur la morbidité est modéré et aucun impact n'est attendu pour celui sur la mortalité avec une transposabilité non assurée et un impact sur l'organisation des soins non quantifiable. Donc il n'est attendu qu'un impact faible de santé publique.

- Avis Prescrire® : *La rédaction ne peut se prononcer*

Il n'y a aucune étude versus placebo. De plus pas d'étude non plus sur la survie globale mais que sur la régression tumorale avant chirurgie. Enfin pas de différence de survie versus tamoxifène. Besoin de plus d'études, essais pour se prononcer.

IRESSA® (15 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV en 1^{ère} ligne

ASMR V en 2^{ème} et 3^{ème} lignes

En première ligne, différence sur la survie sans progression si mutation EGFR mais pas de différence sur la survie globale. Impact attendu modéré sur la qualité de vie et sur la morbi-mortalité.

En 2^{ème} et 3^{ème} lignes, non infériorité versus docetaxel et pas de différence versus placebo. Aucun impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie attendu.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) engage le pronostic vital, il s'agit d'un traitement curatif avec un rapport bénéfice/risque important de 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} intention et il existe des alternatives. Le fardeau est modéré mais il existe une priorité établie de santé publique. La transposabilité n'est pas assurée et cela sous-entend de repérer les porteurs de la mutation EGFR au préalable. Une réponse partielle au besoin de santé publique est attendue.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

En première ligne il n'existe pas d'allongement de la survie globale même en cas de mutation EGFR et l'allongement de la survie sans progression n'est que de 3 mois même dans les derniers essais actualisés. Pas plus efficace que le docetaxel en 2^{ème} ligne et pas d'étude dans ce cas sur la mutation EGFR avec des effets cutanés graves, donc n'apporte pas de changement versus la prise en charge actuelle.

INLYTA® (15 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Non infériorité sur la survie globale, mais amélioration de la survie sans progression versus sorafénib avec un effet qui diminue lorsque traitement préalable par sunitinib. Mais le sorafénib n'a pas l'AMM en cas d'échec du sunitinib, uniquement après échec des cytokines (donc biais possible) ; et de plus pas de comparaison versus évérolimus qui est indiqué dans ce cas. Pas de différence de qualité de vie démontrée mais biais possible car essai ouvert et même fréquence d'effets indésirables entre les deux groupes. La pathologie concernée est grave engageant le pronostic vital, il s'agit d'un traitement curatif de deuxième intention pour lequel il existe des alternatives avec un rapport bénéfice/risque important. Le fardeau peut être considéré comme faible et il s'agit d'une priorité établie de santé publique mais l'impact attendu de morbi-mortalité et de qualité de vie ne peut être que faible, il n'est pas non plus attendu d'impact sur l'organisation des soins ni d'impact de santé publique car n'apporte pas de réponse au besoin identifié. Par rapport au sorafénib après échec des cytokines il existe une amélioration mais on ne peut quantifier l'impact, l'amélioration après échec du sunitinib au vu de la prise en charge actuelle (pas de comparaison versus évérolimus).

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Il s'agit d'un essai ouvert en cas d'échec de la première ligne de traitement sans amélioration de la survie versus sorafénib. Amélioration uniquement de la survie sans progression de 2 mois si traitement préalable par cytokines avec des divergences selon les évaluateurs donc les résultats sont peu fiables. Il existe des interactions médicamenteuses et autant d'effets indésirables qu'avec la prise en charge actuelle. Donc pas mieux que les traitements existants, pas de différence de survie.

XALKORI® (15 ; 9)

- Avis HAS : ASMR III

Dans un premier temps Xalkori® a obtenu une AMM conditionnelle sur la base de deux études de phase I/II et une étude de phase II. Une étude de phase III versus chimiothérapie de référence a montré une médiane de survie sans progression et un pourcentage de réponse objective supérieurs avec Xalkori® mais les effets indésirables de grade 3 et 4 ont aussi été plus fréquents. Il s'agit d'un traitement curatif d'une pathologie grave (cancer bronchique non à petite cellule ALK + au stade avancé) avec une balance bénéfique/risque importante et un fardeau considéré comme faible, il s'agit d'une priorité établie de santé publique. On attend un gain sur la survie sans progression et sur la qualité de vie mais pas sur la survie globale donc l'impact sur la morbi-mortalité attendu est modéré avec une transposabilité acceptable des résultats et un impact potentiel sur l'organisation des soins. Mais au vu de l'impact populationnel il n'est pas attendu d'impact de santé publique d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement de seconde intention et qu'il existe une alternative avec la chimiothérapie.

- Avis Prescrire® : *La rédaction ne peut se prononcer*

Lors d'un essai comparatif avec le traitement de référence il a été observé un gain de survie sans progression mais pas sur la survie globale avec un potentiel biais puisque si échec du traitement de première ligne, soit chimiothérapie soit Xalkori (et non en cas d'échec de la chimiothérapie comme l'indique l'AMM) et en non aveugle. Le reste se base sur des essais non comparatifs donc on ne peut se fier aux résultats. Et enfin les effets indésirables sont plus graves qu'avec les cytotoxiques généralement utilisés donc mérite d'avoir d'autres études avant de donner un avis.

XALUPRINE® (15 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV (chez l'enfant/ ASMR V chez l'adolescent et l'adulte pour info)

Il s'agit d'un traitement d'une pathologie grave (Leucémie Aigüe Lymphoblastique) entraînant le pronostic vital mais rare avec un fardeau considéré comme faible mais il s'agit d'une priorité établie de santé publique et c'est un traitement de première intention à visée curative. Le rapport bénéfice/risque est important et il existe une alternative galénique sous forme de comprimés bien que moins adaptée pour l'enfant. L'impact sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est pas quantifiable puisqu'il n'y a que des données de biodisponibilité avec une transposabilité non assurée car testé sur des adultes sains (or s'adresse aux enfants). Xaluprine® n'apporte donc qu'une réponse partielle au besoin de santé publique et il n'est attendu qu'un faible intérêt chez l'enfant.

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose*

Il n'y a pas d'essai d'efficacité clinique ou comparatif entre la forme comprimés et suspension buvable et la bioéquivalence n'est pas assurée dans l'essai. Les effets secondaires sont connus sauf ceux éventuels digestifs ou à type d'allergie (contient de l'aspartam et du parabène) pour la forme buvable. La galénique est toutefois plus aisée chez l'enfant surtout pour adapter les doses mais aucun essai n'a été réalisé pour le démontrer. Faire tout de même attention à la seringue fournie graduée en ml et non en mg. La forme semble quand même mieux adaptée chez l'enfant.

AFINITOR® et cancer du sein (16 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Dans le cancer du sein, chez les femmes ménopausées, au stade localement avancé ou métastasé avec récepteurs hormonaux positifs mais sans surexpression d'HER2 et en rechute ou en progression sous traitement engageant le pronostic vital, les essais ont montré un allongement de la survie sans progression et sur le pourcentage de réponse

objective sans effet sur la survie globale ni sur la qualité de vie mais une augmentation des effets indésirables et ce avec un choix critiquable de l'exémestane comme comparateur car utilisé dans certains cas hors AMM dans cette étude et sans groupe Afinitor® (évérolimus) seul ; de plus pas d'essai disponible où comparaison à la chimiothérapie. On ne peut donc mesurer l'intérêt de l'ajout à un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Il s'agit d'un traitement spécifique à visée curative dont le rapport bénéfice/risque est faible en association à l'exémestane, avec un fardeau faible mais avec une priorité établie de santé publique. L'impact de l'association sur la morbi-mortalité est difficilement appréciable, ainsi que sur l'organisation des soins et il n'y a pas d'impact attendu sur la qualité de vie avec une transposabilité discutable. Donc aucune réponse au besoin de santé publique identifié n'est attendue, ni impact en termes de santé publique. Enfin, c'est un traitement de seconde intention pour lequel il existe des alternatives.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Il n'existe pas de traitement de référence en cas d'échec des options initiales. Les essais ne montrent qu'un allongement du délai sans aggravation radiologique ou sans décès de 3 à 8 mois versus placebo mais aucune différence sur la qualité de vie et ce au prix de nombreux effets indésirables avec des arrêts pour cause d'effets secondaires du traitement. Donc il faut mieux évaluer ce traitement pour déterminer sa place versus une chimiothérapie cytotoxique.

VOTUBIA® (17 ; 9) et angiomyolipomes

- Avis HAS : ASMR III

Etude versus placebo, efficacité sur le taux de répondeurs chez 41,8% versus 0% des patients et stabilité du volume soit aucune évolution cliniquement pertinente n'a été observée (réduction > ou = à 50% du volume) sous traitement pour 40,5% des angiomyolipomes (AML) versus 79,5% du groupe placebo. Plus d'événements indésirables à type de stomatites, ulcérations buccales, hypercholestérolémie, acné,

asthénie et anémie. Pas de résultat disponible sur des critères tels que hémorragie ou insuffisance rénale et potentielle reprise de croissance à l'arrêt du traitement (or sécurité de dose cumulative inconnue si traitement chronique). Pathologie rare mais potentiellement grave, traitement palliatif de première intention en cas de chirurgie immédiate impossible sans alternative avec un rapport bénéfice/risque important. Fardeau faible, résultats d'efficacité disponibles sont à court terme sur le volume des AML mais sans amélioration de la morbidité (comme l'hémorragie) démontrée, on ne peut donc pas quantifier l'impact sur la morbidité à moyen et court terme ni sur la qualité de vie versus prise en charge actuelle et donc il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *La rédaction ne peut se prononcer*

Essai versus placebo avec des effets secondaires plus importants et on sait que l'évérolimus a potentiellement des effets indésirables graves. Aucune évaluation sur le bénéfice clinique (uniquement sur le volume) et l'augmentation du risque d'insuffisance rénale ou d'hémorragie n'est pas connu donc il faut poursuivre les essais pour pouvoir se prononcer.

BCG-MEDAC® (17 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

La spécialité BCG Médac® n'est qu'un complément de gamme, il ne s'agit que d'une nouvelle présentation du système de connexion de la poche de solvant. Donc pas mieux que ce qui est déjà sur le marché.

- Avis Prescrire® : *éventuellement utile*

C'est un mieux uniquement par son conditionnement qui permet moins de contamination mais toujours même efficacité et même effets indésirables.

STIVARGA® (17 ; 9) dans le cancer colorectal métastaté

- Avis HAS : SMR insuffisant si score de performance ECOG >1
ASMR V si score ECOG 0 ou 1

Etude pivot randomisée double aveugle de supériorité versus placebo dans le cancer colorectal métastaté en échec ou progression après tous les traitements standards avec comme critère principal de jugement la survie globale : gain sur la survie globale de 1,4 mois (donc arrêt prématuré de l'étude) et gain de 6 jours sur la survie sans progression, supériorité sur stabilisation et sur le pourcentage de réponse partielle et résultats non différents sur le pourcentage de réponse objective et a priori sur la qualité de vie. On a aussi observé plus d'effets indésirables (asthénie, diarrhée, syndrome main-pied, perte de poids, dysphonie...). Il s'agit d'un traitement curatif de recours sans alternative d'une pathologie grave avec un rapport bénéfice/risque modéré. Fardeau important et priorité établie de santé publique mais il n'est pas attendu au vu des résultats d'impact supplémentaire de morbi-mortalité ou sur la qualité de vie ni sur l'organisation des soins donc pas de réponse supplémentaire au besoin identifié et donc pas d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire : *La rédaction ne peut se prononcer*

Il n'existe qu'un seul essai pour se décider, arrêté prématurément pour positivité du critère de jugement principal. Certes amélioration de la durée de survie de 1,4 mois mais au prix d'effets indésirables chez 40% des patients. Donc besoin de poursuivre les investigations pour se prononcer.

ZYTIGA® (18 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Etude de phase III versus placebo dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration asymptomatique ou peu symptomatique et non prétraité par chimiothérapie avec comme critères la survie sans progression radiologique et la survie globale. Médiane de survie sans progression non atteinte à la première analyse

et de 8,2 mois à la seconde, celle de survie globale non différente et effets secondaires à type d'HTA, douleurs dorsales, augmentation des ASAT et ALAT. Traitement curatif de première intention après échec de la castration d'une pathologie grave avec un rapport bénéfice/risque important sans alternative avec une AMM superposable. Fardeau modéré avec priorité établie de santé publique avec un impact attendu modéré sur la mortalité et difficilement quantifiable sur la mortalité, impact potentiel sur la qualité de vie mais pas de pertinence clinique démontrée ; par contre impact positif sur l'organisation des soins car administration per os et retarde le recours à une chimiothérapie. Donc répond au besoin de santé publique mais intérêt de santé publique ne peut être que faible.

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose*

Augmentation de 4 mois de la survie si échec de la castration au prix d'effets indésirables sinon il existe des traitements symptomatiques par radiothérapie et corticoïdes. Globalement augmentation de la survie sans progression et le temps avant le recours à un opioïde mais plus d'effets secondaires notamment ceux liés aux minéralocorticoïdes (HTA, hypokaliémie...) et risque d'interactions médicamenteuses. Au final, augmentation de survie globale, sans progression, sans recours à un opioïdes et donc retarde l'utilisation d'un cytotoxique donc à utiliser mais attention aux effets secondaires.

BOSULIF® (20 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Les données sur le traitement de recours de la LMC et sur Bosulif® sont limitées avec une étude de phase I/II non comparative. Pour les patients en échec de traitement après imatinib et dasatinib ou nilotinib (population retenue pour l'AMM), réponse cytogénétique majeure dans 26,9% des cas et dans la population de patients en phase avancée de LMC ayant au minimum déjà eu un traitement par imatinib, réponse cytogénétique majeure à la semaine 24 dans un tiers des cas environ. Traitement curatif au rapport bénéfice/risque important, de recours avec une alternative

médicamenteuse (iclusig) ou non (allogreffe lorsque possible) d'une pathologie grave. Fardeau faible avec priorité établie de santé publique mais la population concernée est tellement faible que Bosulif ne peut répondre au besoin identifié donc il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *La rédaction ne peut se prononcer*

Analyses en sous-groupes et a posteriori, non comparatives. Pas de données en termes de survie disponibles et beaucoup d'effets indésirables. Certes meilleure réponse biologique mais effets secondaires fréquents et données incertaines de survie et de qualité de vie donc recherches à poursuivre.

XTANDI® (24 ; 9) dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration ou en échec au doxetacel

- Avis HAS : ASMR III

Etude randomisée double aveugle versus placebo dans le cancer de prostate en progression résistant à la castration et précédemment traité par docetaxel. L'analyse intermédiaire ayant montré une différence absolue de médiane de survie en faveur d'Xtandi® de 4,8 mois, l'étude a été interrompue. Sur les critères secondaires : amélioration de la survie sans progression de 5,3 mois, et de celle sans progression radiographique de 5,4 mois, un gain de 3,4 mois sur la survenue du premier événement osseux, un pourcentage de réponse du PSA > 50% de 54% versus 1,5%. Enfin l'évaluation de la qualité de vie n'ayant pas été exhaustive, elle doit être prise avec prudence, et faible nombre de patients préalablement traités par abiratérone. Effets indésirables plus fréquents à type de bouffées de chaleur et céphalées et le risque de convulsions est mal évalué. Traitement curatif au rapport bénéfice/risque important avec des alternatives d'une pathologie engageant le pronostic vital. Fardeau modéré et priorité établie de santé publique. On attend un impact modéré d'Xtandi® sur la réduction de mortalité et faible sur la morbidité mais absence de données versus comparateur actif donc impact non mesurable sur l'amélioration de la qualité de vie et transposabilité difficile à apprécier. Pas de données sur l'impact potentiel sur

l'organisation des soins (voie orale ne nécessitant pas d'hospitalisation). Donc susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin identifié et donc intérêt de santé publique faible attendu.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Pas de comparaison versus abiratérone (indiqué en cas d'échec de la chimiothérapie) mais ces deux molécules ont été développées en même temps. Essai versus placebo en cas d'échec de la castration et de la chimiothérapie dans le cancer de prostate métastatique avec une différence sur la survie globale en faveur d'Xtandi qui a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude et qui a été confirmé par la suite dans une autre analyse. Effet reste incertain, peu significatif sur la qualité de vie et les effets indésirables sont fréquents mais tout comme pour l'abiratérone bien que le profil de tolérance soit différent. Selon le patient et son profil (effets secondaires), préférer Xtandi® ou abiratérone car leur efficacité semble similaire.

ERIVEDGE® (26 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

AMM temporaire basée sur une étude pivot non comparative dans le carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) ou métastatique (CBCm) symptomatique avec radiothérapie ou chirurgie non appropriées. Le critère principal était le pourcentage de réponse objective soit la réduction d'au moins 30% de la lésion : pourcentage de réponse de 30,3% dans le groupe CBCm et de 42,9% dans le groupe CBCla avec une durée médiane de réponse de 7,6 mois. Un suivi de 6 mois supplémentaires a recensé 16,3% d'arrêt du traitement pour événements indésirables et 48,1% d'effets indésirables de grade 3 à 5. Attention risque tératogène donc nécessité d'une contraception pendant et 2 ans après l'arrêt du traitement chez la femme et 2 mois chez l'homme. Traitement curatif de recours sans alternative d'une pathologie grave plus ou moins engageant le pronostic vital au rapport bénéfice/risque important. Fardeau faible et priorité établie de santé publique mais il n'est pas attendu

d'impact supplémentaire en termes de morbidité ou de qualité de vie. C'est une alternative intéressante mais la transposabilité n'est pas assurée donc il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins et donc il n'est pas non plus attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *La rédaction ne peut se prononcer*

Pathologie rare mais mortelle sans alternative thérapeutique. Les résultats sont basés sur une étude non comparative de faible niveau de preuve et sur deux autres essais non comparatifs. Effets dans 20% des cas sur la lésion (sur la réponse tumorale) mais pas de données pour les effets sur la mortalité ou pour le risque de récurrence au prix d'effets indésirables fréquents et graves. Donc mérite d'autres évaluations avant de pouvoir se prononcer.

GLIVEC® (27 ; 9)

- Avis HAS : ASMR I

Etude de phase III en pédiatrie chez des patients nouvellement diagnostiqués d'une Leucémie Aigüe Lymphoblastique avec chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+), en association avec une chimiothérapie versus cohorte témoin historique : survie sans événement à 4 ans était de 69% versus 31,6% dans le groupe témoin (odds ratio de 0,28) et survie globale à 4 ans de 83,6% versus 44,8% dans le groupe témoin (odds ratio 0,28). Données de tolérance limitées mais comparables à l'adulte avec attention particulière au risque de retard staturo-pondéral. Traitement curatif de première intention avec des alternatives d'une pathologie grave. Fardeau faible mais priorité établie de santé publique et impact attendu modéré en termes de morbi-mortalité et il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. Mais peut apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié et il est attendu un impact de santé publique faible.

- Avis Prescrire® : *Intéressant*

Dans les LAL, 5% sont Ph+ avec des chimiothérapies longues et des allogreffes par la suite. Glivec® était déjà autorisé chez l'adulte et sa place par rapport à l'allogreffe n'est pas bien établie ni sa posologie optimale. Les effets indésirables à long terme sont mal connus d'autant plus chez l'enfant et il n'existe pas de forme galénique spécifiquement adaptée pour les enfants donc intéressant mais l'évaluation est à poursuivre.

TYVERB® (27 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Efficacité et tolérance évalués dans une étude de phase III randomisée ouverte Tyverb® + trastuzumab versus Tyverb® chez femmes avec cancers du sein métastatique avec surexpression d'HER2 ayant eu des anthracyclines et taxanes et avec une progression sous trastuzumab : augmentation de la médiane de survie sans progression (critère principal) de 3,9 semaines dans le premier groupe versus Tyverb seul et pour les critères secondaires, augmentation de la survie globale de 4,5 mois et du bénéfice clinique global mais pas de différence en terme de réponse globale ni sur l'amélioration de la qualité de vie. Pour la tolérance, 94% d'effets indésirables versus 90% dans le groupe Tyverb seul dont respectivement 76 et 72% imputables au traitement et mis à part les diarrhées plus fréquentes avec l'association, même incidence pour les nausées, éruptions cutanées et fatigue. Traitement curatif de 3^{ème} ligne au rapport bénéfice/risque modéré mais avec peu d'alternative d'une pathologie engageant le pronostic vital. Fardeau modéré car morbi-mortalité dans la population concernée est important, et priorité établie de santé publique. Il est attendu un impact faible en termes de morbi-mortalité et aucun en termes de qualité de vie avec une transposabilité non assurée donc il n'est pas non plus attendu d'impact sur l'organisation des soins. Ne répond que partiellement au besoin identifié et il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Pas d'allongement de la durée de vie en association à la capecitabine et le seul essai disponible compare Tyverb + trastuzumab versus Tyverb seul, on ne peut mesurer l'effet de Tyverb puisque toutes les patientes en ont reçu et aucun essai versus traitement cytotoxique ou symptomatique. Les effets indésirables graves sont plus importants et donc en l'absence d'évaluation adaptée de cette association il vaut mieux ne pas exposer les patientes à de lourds effets secondaires sans bénéfice démontré.

TAFINLAR® (30 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Évaluation en première ligne dans le mélanome dans une étude ouverte randomisée de Tafinlar® per os deux fois par jour versus dacarbazine toutes les 3 semaines en IV chez des patients atteints d'un mélanome stade IIIC non résecable ou métastasé avec mutation BRAF V600 non pré traités. Gain absolu de survie sans progression de 2,4 mois avec une survie globale à 6 mois non différente entre les deux groupes et dont le résultat a été confirmé dans une analyse post hoc à un an. Pourcentage de réponse globale et de stabilisation en faveur de Tafinlar mais pas de différence sur la qualité de vie. Suivi court donc données de tolérance limitées mais les plus fréquentes ont été une hyperkératose, céphalées, hyperthermie, arthralgie, papillomes cutanés... versus effets digestifs et hématologiques sous dacarbazine. Comparaison indirecte versus Zelboraf® avec des limites méthodologiques ne montrant pas de différences ni sur les bénéfices ni sur les risques de ces deux traitements, ce qui ne signifie pas que ces traitements soient équivalents. Il s'agit d'un traitement curatif de première intention avec un rapport bénéfice/risque important d'une pathologie engageant le pronostic vital mais avec des alternatives. Fardeau faible avec priorité établie de santé publique. L'impact sur la morbi-mortalité attendu peut être considéré comme faible car gain de survie sans progression mais pas en termes de survie globale avec un potentiel effet

négatif sur la qualité de vie en raison des effets indésirables. Donc apporte une réponse très partielle au besoin identifié et il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Aucun essai versus vemurafenib ou chez les patients en échec sous vemurafenib or ils ont le même mode d'action, inhibition de la protéine BRAF anormale. Essai versus dacarbazine qui est la chimiothérapie de référence mais sans différence significative en termes de survie globale juste une augmentation de la survie sans progression. Nombreux effets indésirables cutanés dont certains sont potentiellement graves, seul avantage est le nombre de comprimés moindre qu'avec vemurafenib. Pas mieux que la prise en charge actuelle avec autant d'effets indésirables donc pas mieux.

ZELBORAF® (30 ; 9)

- Avis HAS : ASMR III

Essai ouvert randomisé versus dacarbazine chez des patients atteints d'un mélanome stade IIIc non résecable ou métastasé avec mutation BRAF V600 non pré traités. La survie globale a été de 9,23 versus 7,75 mois soit un gain absolu de 1,48 mois et lors d'un suivi supplémentaire de 9 mois non prévu initialement, gain absolu de 3,6 mois. En termes de survie sans progression, gain absolu de 3,71 mois (5,32 versus 1,31 mois). Le pourcentage de réponse globale a été de 48,4% versus 5,5% et la stabilisation de la pathologie a été de 37% versus 24,1% en faveur de Zelboraf à chaque fois. En seconde ligne, étude non comparative montrant une réponse globale de 52% avec une survie sans progression de 6,1 mois et une survie globale non atteinte à ce stade. Les données de tolérance sont limitées car suivi court mais les plus fréquents ont été des arthralgies, réactions de photosensibilité, des nausées et alopecies et on note aussi des carcinomes épidermoïdes cutanés. Traitement spécifique à visée curative au rapport bénéfice/risque moyen de première ou seconde intention d'une pathologie engageant le pronostic vital. Fardeau faible avec priorité établie de santé publique. Gain de survie globale et de survie sans progression versus dacarbazine donc on attend un impact

modéré en termes de morbi-mortalité mais attention aux potentiels effets négatifs en raison des effets indésirables. Apporte une réponse très partielle au besoin identifié donc il n'est pas attendu d'impact en terme de santé publique mais il existe peu d'alternative à ce stade de la maladie.

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose (révision de l'avis de 2012)*

La mutation BRAF V600 représente la moitié des mélanomes et la chimiothérapie par dacarbazine n'a pas d'effet en termes de survie globale. Les essais montrent une différence statistiquement significative de survie de 4 mois selon la dernière analyse et pas de différence en termes de taux de survie au long court. Les effets indésirables sont nombreux et potentiellement graves. Il s'agit donc d'une option pour augmenter la durée de vie mais en raison des effets indésirables nombreux nécessite d'en discuter au cas par cas avec le patient.

GIOTRIF® (32 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Une étude pivot ouverte randomisée comparant Giotrif® à une chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé avec mutation EGFR en première ligne de traitement. Gain absolu de 4,2 mois sur la survie sans progression sous Giotrif® et médiane de survie globale comparable entre les deux groupes, on note aussi un pourcentage de réponse objective plus important de 56% versus 23% avec une durée médiane de réponse objective de 11,1 mois versus 5,5 mois sous chimiothérapie et enfin un temps de détérioration plus long sous Giotrif sur la toux et la dyspnée mais comparable sur la douleur. Seconde étude sur une population asiatique avec des résultats concordants, gain de 5,4 mois sur la survie sans progression mais pas de différence sur la survie globale. Principaux effets secondaires à type digestifs et cutanées versus neutropénies et asthénies sous chimiothérapie. On note enfin des problèmes de transposabilité dans les deux études. C'est donc un traitement curatif de première intention avec une alternative, au rapport

bénéfice/risque important d'une pathologie engageant le pronostic vital. Le fardeau est considéré comme modéré et il existe une priorité établie de santé publique. On attend un impact supplémentaire modéré versus chimiothérapie, mais pas versus les inhibiteurs de la tyrosine kinase, sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie mais sans amélioration de la survie globale ; à prendre avec précaution en raison d'une transposabilité incertaine. On ne peut donc pas savoir si Giotrif® apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié ni sur l'organisation des soins en l'absence de donnée et il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Chimiothérapie cisplatine versus tyrosine kinase ne montre pas de différence sur la survie et un profil d'effet indésirable différent. Giotrif® n'est pas plus efficace que la chimiothérapie et la même étude montre que a posteriori il y a même plus de décès si mutation EGFR dans le groupe Giotrif®. De plus comme les autres inhibiteurs de tyrosines kinases, effets secondaires et interactions médicamenteuses non négligeables. Donc pas de progrès par rapport aux traitements existants et ne fait pas mieux que les autres inhibiteurs de tyrosine kinase si on doit les envisager c'est en raison du profil différent d'effets secondaires versus chimiothérapie à base de cisplatine.

ICLUSIG® (33 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V dans la LMC

ASMR IV dans la LAL Ph+ T135I-

ASMR III dans la LAL Ph+ ou non avec mutation T135I + et dans les LMC avec mutation T135I +

Etude de phase II non comparative chez des patients avec une LMC toutes phases ou LAL Ph+ et avec une résistance ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib ou qui exprimaient la mutation T135I. Les critères de jugement principaux étaient

l'évaluation de la réponse cytogénétique majeure dans la LMC en phase chronique et l'évaluation de la réponse hématologique majeure dans les LMC autres phases et LAL avec un suivi de 9,9 mois. Dans la LMC en phase chronique, réponse dans 53,9% des cas avec taux de 48,8% chez ceux résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib et taux de 70,3% chez ceux avec la mutation T135I. Dans la LMC en phase active, taux de réponse de 57,8% avec 48,8% chez ceux résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib et de 60% chez ceux avec la mutation T135I. Pour ceux avec une LMC en phase blastique ou avec une LAL Ph+, 34% de réponse avec 35,4% chez ceux résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib et de 32,6% chez ceux avec la mutation T135I. Les données d'efficacité à 27,9 mois ont montré un maintien de l'efficacité chez un tiers des patients (38%). En termes de tolérance, arrêt chez 11,1% au total des patients avec les effets indésirables les plus fréquents suivants : hématologiques, digestifs, et vasculaires. On note une alerte donnée sur les atteintes artérielles chez 20% des patients traités recensées en post-enregistrement.

Donc dans la LMC, traitement curatif au rapport bénéfice/risque important avec une alternative qui est le Bosulif® d'une pathologie engageant le pronostic vital. Fardeau faible mais avec priorité établie de santé publique. Les données sont non comparatives et malgré une amélioration clinique significative même en cas de mutation T135I où il n'existe pas d'alternative, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie donc n'apporte qu'une réponse très partielle au besoin de santé publique et il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

Dans la LAL avec chromosome Philadelphie +, traitement curatif de recours au rapport bénéfice/risque important sans alternative d'une pathologie engageant le pronostic vital. Fardeau faible mais avec une priorité établie de santé publique mais au vu des données, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie. Donc réponse très partielle au besoin identifié et il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *La rédaction ne peut se prononcer*

Un seul essai non comparatif de phase II. Allongement de la survie prévisible mais pas de comparaison avec traitements existants. Nombreux effets secondaires avec certaine

toxicité notamment artérielle avec une augmentation du risque de thrombose veineuse, atteintes hépatiques, insuffisance coronaire et infarctus du myocarde, AVC... Donc éventuellement chez les patients en échec de traitement et avec une mutation T135I dont le pronostic est sombre sans traitement consensuel pour lesquels l'AMM repose sur ces seuls résultats partiels et non comparatifs mais il faut bien expliquer aux patients les bénéfices et les risques d'un tel traitement.

VOTUBIA® (34 ; 9) et astrocytomes dans la sclérose tubéreuse de Bourneville dès 1 an.

- Avis HAS : ASMR II

Données issues d'une étude de phase III chez des patients avec astrocytome sous épendymaire à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville nécessitant une intervention mais non éligibles à une résection chirurgicale versus placebo avec comme critère le pourcentage de réponse défini par une réduction de 50% du volume des lésions. Pour le sous-groupe des moins de 3 ans, réponse chez 3 patients sur 13 du groupe Votubia® versus 0 sur 7 du groupe placebo mais pas données chez les moins de 1 an. Pour le profil de tolérance, similaire à celui de l'adulte ou de l'adolescent en dehors des infections plus fréquentes et l'absence de données sur la croissance chez les moins de 3 ans. Pas de données non plus disponibles sur les conséquences cliniques d'une diminution du volume des lésions. Traitement spécifique avec un rapport bénéfice/risque important mais ce même rapport à long terme n'est pas connu. Pathologie rare avec poids faible mais priorité établie de santé publique et au vu des résultats de phase III de nature palliative sur le développement des lésions, il n'est attendu au mieux qu'un impact modéré sur la morbidité d'autant plus qu'un problème de transposabilité se pose et enfin l'impact à moyen et long terme sur la morbidité et la qualité de vie n'est pas quantifiable donc n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé publique. Il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique mais pas d'autre alternative disponible et peut donc être proposé en première intention.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Efficacité démontrée versus placebo mais au prix de nombreux effets indésirables. A long terme les effets ne sont pas connus ni ceux sur la croissance. Existe sous forme de comprimés oro-dispersibles et sous la forme de comprimés classiques mais pas de bioéquivalence entre ces deux formes donc attention à ne pas oublier l'adaptation de dose si changement de forme nécessaire. Donc chez les moins de 3 ans discuter au cas par cas de l'indication de ce traitement.

STIVARGA® (36 ; 9) dans les tumeurs stromales digestives

- Avis HAS : ASMR IV

Etude de phase III randomisée double aveugle, avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du Stivarga® par rapport au placebo, chez des patients avec tumeurs stromales gastro-intestinales GIST non résécables ou métastatiques, intolérants ou dont la maladie a progressé sous traitement par imatinib ou sous sunitinib. Pour le critère principal, la médiane de survie sans progression, supériorité pour Stivarga par rapport au placebo avec un gain absolu de 119 jours ou 3,9 mois (HR= 0,27 ; IC95% = [0,19;0,39]). Mais pas de donnée sur la survie globale ni chez des patients avec un statut ECOG > à 1. En termes de tolérance on note plus de syndromes mains-pied, asthénies, diarrhées, mucites buccales, alopecies, fièvres, nausées et rashes maculo-plantaires ainsi que plus de modifications de doses et d'événements indésirables graves de grade 3 ou plus. Donc rapport bénéfice/risque modéré d'un traitement curatif de 3ème ligne sans alternative d'une pathologie engageant le pronostic vital avec poids faible mais priorité établie de santé publique. L'impact attendu sur la morbidité est modéré car mesurable uniquement sur la survie sans progression et celui sur la mortalité ou chez les patients ECOG >1 n'est pas mesurable donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Essai versus placebo avec une médiane de survie similaire mais d'interprétation difficile car le groupe placebo a bénéficié du traitement en cas d'aggravation radiologique (or l'aggravation était plus rapide dans ce groupe). Les effets indésirables sont très fréquents et graves en plus des risques d'interactions et l'étude ne donne pas plus d'infos sur ces effets déjà connus. Seul avantage est l'allongement de 4 mois du délai sans aggravation radiologique sans efficacité sur la survie globale avec des effets indésirables très fréquents donc le rapport bénéfice/risque paraît défavorable et donc préférer les soins symptomatiques.

COMETRIQ® (38 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Etude versus placebo dans un essai de phase III, randomisé, double aveugle chez des patients avec un cancer médullaire de la thyroïde localement avancé non opérable ou métastatique. Le critère de jugement principal, médiane de survie sans progression, a été de 11,2 mois versus 4 mois dans le groupe placebo soit un gain absolu de 7,2 mois en faveur de Cometriq® ($p < 0,001$). L'analyse intermédiaire de survie globale prévue au protocole n'a pas montré de différence entre les deux groupes, et pas de différence pour la survie sans progression entre Cometriq® et placebo chez les patients avec statut RET négatif et l'évaluation de la qualité de vie par une échelle spécifique à la thyroïde a même montré une dégradation de la qualité de vie dans le groupe Cometriq en raison d'effets gastro-intestinaux et enfin trois quart des patients ont dû bénéficier d'une baisse de posologie au cours de l'étude. L'évaluation entre la posologie 60 et 140 mg étant encore en cours, la posologie optimale reste à déterminer. Les effets indésirables les plus fréquents ont été diarrhée, un syndrome d'érythro-dysesthésie palmo-plantaire, une hypertension, une stomatite, une constipation, des vomissements, une inflammation des muqueuses et les plus graves ont été la pneumonie, l'inflammation des muqueuses, l'hypocalcémie, la dysphagie, la

déshydratation, l'embolie pulmonaire et l'hypertension. Traitement spécifique curatif de première intention avec alternative au rapport bénéfice/risque important d'une pathologie engageant le pronostic vital. Poids faible mais priorité établie de santé publique et impact faible en termes de morbi-mortalité est attendu car pas de bénéfice sur la survie globale, ni sur la qualité de vie, uniquement sur la survie sans progression. De plus transposabilité non assurée et aucune donnée pour quantifier l'impact sur l'organisation des soins, donc ne répond pas au besoin identifié et il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Essai versus placebo + soins symptomatiques n'a pas montré de progrès sur la durée de survie avec même une évolution pire sous Cometriq® que sous placebo en termes de symptômes. On a juste un gain de survie sans progression mais n'a aucune pertinence clinique car critère uniquement radiologique. Nombreux effets indésirables et beaucoup d'arrêt de traitement durant l'étude donc en rester à une prise en charge symptomatique adaptée.

XTANDI® (38 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Etude de phase III randomisée double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance d'Xtandi versus placebo chez des patients avec cancer métastatique de la prostate résistant à la castration asymptomatiques ou peu symptomatiques et non prétraités par chimiothérapie. Au vu des résultats intermédiaires des deux co-critères principaux, arrêt prématuré de l'étude : la médiane de survie sans progression radiologique n'a pas été atteinte dans le groupe XTANDI et a été de 3,9 mois dans le groupe placebo (HR 0,19, $p < 0,0001$) et gain absolu de 2,2 mois en faveur de Xtandi sur la survie globale. Amélioration aussi sous Xtandi des critères secondaires comme délai avant instauration d'une chimiothérapie mais pas sur la douleur. En termes de tolérance, arrêt du traitement similaire dans les deux groupes, les effets indésirables

les plus fréquents étaient asthénie/fatigue, bouffées de chaleur, céphalées et hypertension et profil est similaire à celui chez ceux déjà traités par chimiothérapie. Pas de données chez patients précédemment traités par abiratérone. Traitement spécifique curatif de première intention avec alternative, au rapport bénéfice/risque important d'une pathologie engageant le pronostic vital qui est de plus la 3^{ème} cause de décès par cancer avec poids modéré pour la population concernée mais priorité établie de santé publique. Diminution statistique des décès et de la progression radiologique versus placebo donc est attendu un impact faible sur la mortalité et difficilement appréciable sur la morbidité et la qualité de vie avec une transposabilité acceptable. Donc est susceptible d'apporter une réponse au besoin identifié mais il n'est attendu qu'un impact faible en termes de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Pas de comparaison versus abiratérone ou en cas d'échec sous abiratérone qui est l'alternative possible, le comparateur actif. Augmentation du délai de survie globale et du délai avant recours à une chimiothérapie cytotoxique mais potentiel d'interaction élevé avec le cytochrome P450 et les effets indésirables sont plus fréquents que sous placebo. Donc a priori fait mieux que l'abiratérone avec un profil d'effets secondaires différent mais pas de donnée comparative. Peut être considéré comme une alternative utile.

NEXAVAR® (39 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

NEXAVAR 800 mg, en 2 prises par jour, a été comparé au placebo dans une étude de phase III randomisée, en double-aveugle chez des patients avec un cancer différencié de la thyroïde ou peu différencié, localement avancé ou métastatique et en progression. Supériorité de Nexavar® versus placebo sur le critère principal, médiane de survie sans progression, avec 10,8 mois dans le groupe NEXAVAR versus 5,8 mois dans le groupe placebo soit un gain absolu de 5 mois et l'analyse intermédiaire de la

survie globale prévue au protocole n'a pas montré de différence entre les 2 groupes : la médiane non atteinte dans les deux groupes et résultats confirmés avec un suivi supplémentaire de 9 mois. En termes de tolérance, plus d'arrêt pour événement indésirable sous Nexavar, plus d'événements de grade 3 et les effets indésirables les plus fréquents ont été syndrome main-pied, hypertension, perte de poids et hypocalcémie. On note que les formes peu différenciées ont été exclues de l'AMM et pas de données chez patients prétraités par thalidomide ou chimiothérapie par exemple. Traitement spécifique de première intention sans alternative au rapport bénéfique/risque important d'une pathologie engageant le pronostic vital avec fardeau faible mais priorité établie de santé publique. Gain sur la survie sans progression versus placebo sans gain sur la survie globale et avec diminution de la qualité de vie donc au mieux impact faible de morbi-mortalité attendu et la transposabilité n'est que partiellement assurée donc il est impossible de quantifier l'impact sur l'organisation des soins. Mais c'est le seul médicament avec AMM dans cette situation et donc ne répond que très partiellement au besoin identifié.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Essai versus placebo avec taux de survie similaire entre les deux groupes mais on note qu'en cas d'aggravation, le groupe placebo a reçu le traitement donc les résultats sont difficiles à interpréter. Mais on a quand même une augmentation du délai sans progression au prix d'effets indésirables. Donc effets sur survie sans progression et les effets sur la survie globale ne sont pas interprétables au prix d'effets secondaires compromettant la qualité de vie donc non.

ZYDELIG® (40 ; 9)

- Avis HAS : ASMR III dans la LLC
ASMR IV dans le lymphome folliculaire

Dans la LLC, évaluation de la tolérance et de l'efficacité en association avec le rituximab dans une étude de phase II, avec délétion 17p ou mutation TP53, non

comparative et une de phase III versus placebo. Dans l'étude de phase II, ceux avec une délétion 17p ou une mutation ont tous obtenu une réponse globale (un tiers ont eu une réponse complète et deux tiers une réponse partielle). Dans l'étude de phase III randomisée double aveugle versus placebo, 43,2% de patients avaient une délétion 17p ou une mutation TP53 (mauvais pronostic), arrêt prématuré de l'étude à l'analyse intermédiaire en raison des résultats : après un suivi médian de 6,1 mois dans le groupe Zydelig®, médiane de survie sans progression non atteinte et après un suivi médian de 4,1 mois dans le groupe placebo survie sans progression de 5,5 mois avec des résultats semblables dans l'analyses en sous-groupe chez ceux avec une délétion 17p ou mutation TP53. Supériorité aussi sur les critères secondaires sous Zydelig®, taux de réponse globale et ganglionnaire. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes (trop peu d'événements) mais la survie globale a montré un HR de 0,28 (p=0,003) sous Zydelig® et enfin amélioration de la qualité de vie. Effets indésirables principaux hématologiques et digestifs. Traitement spécifique curatif avec rapport bénéfice/risque important et alternative de 2^{ème} intention sauf si délétion 17p ou mutation TP53 où est un traitement de première intention d'une pathologie engageant le pronostic vital. Poids faible avec priorité de santé publique et impact sur la morbi-mortalité est attendu ainsi que sur la qualité de vie mais pas de comparaison versus prise en charge habituelle donc cet impact est non quantifiable et pas de comparaison versus alemtuzumab si délétion 17p ou mutation TP53. Il persiste des incertitudes donc il est difficile de savoir si répond au besoin identifié et donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

Dans le lymphome folliculaire (LF), évaluation dans une étude de phase II non comparative chez des patients avec un lymphome non Hodgkinien indolent à cellules B réfractaire au rituximab et à un autre agent alkylant (124/125). Suivi de 9,7 mois avec un taux de réponse globale de 56,8% et de 54,2% chez ceux avec un LF avec une durée de réponse médiane de 12,5 mois en général mais non atteinte dans le sous-groupe LF. Médiane de survie sans progression de 11 mois et de 8,5mois chez ceux avec un LF et enfin la médiane de survie globale a été de 20,3 mois pour l'ensemble des patients inclus et non atteinte dans le sous-groupe LF. Pour les effets secondaires, extrapolés des essais dans la LLC, hématologiques et digestifs principalement. Traitement curatif

avec rapport bénéfice/risque important avec alternative, en 3^{ème} intention d'une pathologie d'évolution lente mais engageant le pronostic vital. Poids avec priorité établie de de santé publique mais il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie ni sur l'organisation des soins donc ne répond pas au besoin identifié et il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *La rédaction ne peut se prononcer*

Dans la LLC, comparateur inadapté et exclusion si altération de l'état général (AEG) et pas d'étude versus chimiothérapie cytotoxique ni versus placebo et soins adaptés. Donc biais car que 50% d'AEG et stratification selon délétion 17p et mutation TP53 où diminution de la mortalité et arrêt de l'aggravation de la pathologie chez ce sous-groupe. Dans le LF diminution de la mortalité et amélioration globale. Effets indésirables et conditionnement inadapté, non sécurisé (en vrac). Donc traitement qui expose à des effets secondaires graves avec diminution de la morbi-mortalité dans la LLC mais versus comparateur inadapté et avec un rapport bénéfice/risque incertain dans le LF donc il est encore prématuré de l'utiliser, mérite d'autres études, d'autres résultats.

Annexe 4 : tableau antitumoraux

ANTIBIOTIQUES/ ANTIFONGIQUES

COLOBREATHE® (8 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Etude de non infériorité versus Tobramycine inhalée avec un rapport bénéfice/risque moyen en raison du faible niveau de preuve et du profil d'effets indésirables qui semble plus chargé que celui de la Tobramycine. La population concernée représente un fardeau faible de santé publique et Colobreathe® ne semble pas améliorer leur prise en charge. Il s'agit éventuellement d'un traitement de seconde intention lorsque les alternatives ne sont pas envisageables.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Format, galénique est moins contraignant : gélule pour inhalateur versus solution pour nébulisateur mais le traitement n'est pas plus efficace que la Tobramycine inhalée et le profil d'effets indésirables est plus important.

PYLERA® (10 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Il s'agit d'un traitement curatif et préventif de première intention avec un rapport bénéfice/risque important mais il existe des alternatives thérapeutiques. Le fardeau peut être considéré comme modéré mais il s'agit d'une priorité établie de santé publique (plan antibiotique) de disposer d'alternatives, d'une gamme plus large d'antibiotiques donc Pylera® peut répondre partiellement à ce problème bien que l'impact sur la récurrence, la prévention et sur les complications des ulcères duodénaux n'est pas quantifiable au vu des données disponibles. Il est donc attendu un intérêt de santé publique faible.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pylera est efficace, voire plus efficace que les traitements existants, mais il contient du bismuth ; donc, attention aux effets indésirables, difficilement évaluables, car étude sur de petits effectifs, et pas de connaissance/donnée chez la femme enceinte ; et la modalité de traitement comporte beaucoup de comprimés, ce qui est un point négatif.

TRIFLUCAN® (13 ; 9) dans les candidoses vulvo-vaginales

- Avis HAS : ASMR V

Les résultats sont basés sur des méta-analyses, traitement per os versus placebo sans comparaison au traitement local avec une prise une fois par semaine pendant 6 mois hors l'AMM est une prise unique. Mais il existe une méta-analyse ne montrant pas de différence entre antifongiques per os et imidazolés en local. Aucune différence sur les effets secondaires avec le traitement local ou le placebo. Il s'agit d'un traitement curatif avec un rapport bénéfice/risque moyen mais il existe de nombreuses alternatives non remboursables. Il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique car pas attendu d'impact supplémentaire sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins par rapport à la prise en charge actuelle.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Aucune différence démontrée entre le traitement et le placebo et expose à des effets indésirables. Aucune étude sur le potentiel de résistance et de plus il existe des interactions médicamenteuses et un effet tératogène. Enfin l'efficacité est à court terme mais l'effet diminue à l'arrêt du traitement, ne se poursuit pas à long terme.

CILOXAN® (14 ; 9) dans les otites externes aiguës

- Avis HAS : ASMR IV dans les otites externes

ASMR V dans les otites purulentes à tympan ouverts

Dans les otites externes la ciprofloxacine en solution auriculaire est au moins aussi efficace qu'une association fixe aminoside/polypeptide/corticoïde mais peut être plus sûre car contre-indication des aminosides en cas de perforation du tympan et c'est le seul antibiotique à avoir l'AMM en cas d'otite externe perforée.

Dans les otites purulentes à tympan ouvert : aucune étude spécifique mais une simple revue de la littérature suggérant une non infériorité versus aminosides mais essais anciens et de faible qualité méthodologique pour certains.

Dans les deux indications : on ne note aucun effet indésirable grave mais aucune étude versus oflocet. Il s'agit d'un traitement curatif au rapport bénéfice/risque important mais pour une pathologie de faible gravité pour laquelle il existe des alternatives thérapeutiques. Le fardeau est faible et il n'existe pas de priorité de besoin de santé publique particulier. Il n'est pas attendu, au vu des données (aucune dans les otites externes à tympan ouvert et aucune versus oflocet), d'impact supplémentaire de morbidité et donc pas attendu non plus d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Dans les otites externes le traitement s'est révélé être aussi efficace que les traitements sur le marché mais il n'y a eu aucune comparaison à l'oflocet intra auriculaire (bien qu'il n'ait pas l'AMM dans cette indication), pas de supériorité en terme d'efficacité.

Dans les otites purulentes à tympan ouvert il n'y a pas eu d'essai versus oflocet (le traitement de référence) mais uniquement une revue de la littérature versus aminoside qui est un traitement ototoxique. De plus il n'y a pas de conservateur dans l'oflocet ce qui tend à moins d'effet secondaire.

MONOOX® et QUINOFREE ® (14 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Avis complet de la commission de transparence non disponible. Aucune donnée d'évaluation clinique, existent déjà sous d'autres noms (oflocet). Pas d'amélioration par rapport aux traitements existants.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Présentation sous forme d'unidose ce qui représente une alternative aux fluoroquinolones en collyres qui contiennent des conservateurs et évite les risques de contamination bactérienne.

TAVANIC® (17 ; 9)

- Avis HAS : pas d'avis spécifique, il s'agit d'une harmonisation européenne d'indications.
- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Même indications que l'ofloxacin sans efficacité supplémentaire avec le même profil d'effets indésirables et de plus augmentation croissante de la résistance aux fluoroquinolones.

TAZOCILLINE® (18 ; 9) chez l'enfant neutropénique en cas d'infection intra abdominale

- Avis HAS : Aucun, procédure d'harmonisation européenne.
- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Il s'agit d'une harmonisation européenne des indications. Pas plus efficace que les C3G + imidazolé ou C3G + aminoside, effets secondaires connus comme les pénicillines. C'est donc une option parmi d'autres chez les 2-12 ans neutropéniques en cas d'infection intra abdominale.

ZINNAT® (19 ; 9)

- Avis HAS : aucun, procédure d'harmonisation d'indication AMM européenne
- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Pas plus efficace que les antibiotiques connus mais présente une alternative chez la femme enceinte et même effets secondaires que les autres céphalosporines. Donc utile uniquement chez la femme enceinte.

CILOXADEx® (31 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Dans l'otite externe aiguë, deux études randomisées simple aveugle, de non infériorité versus ciprofloxacine seule et versus une association fixe (aminoside + corticoïde + polypeptides) avec plus de 90% de guérison à 7 jours. Aucune différence en termes de délai pour la disparition de la douleur versus ciprofloxacine seule. Dans l'otite sur aérateurs trans-tympaniques étude randomisée simple aveugle de non infériorité avec Ciloxadex® 4 gouttes deux fois par jour pendant 7 jours versus ofloxacine seule 5 gouttes 2 fois par jour pendant 10 jours. Pour les analyses per protocole, pas de différence en termes de pourcentage de guérison clinique, mais différence en termes d'éradication bactériologique (7,9% avec IC95% entre -0,7 et 16,16) mais les doses d'ofloxacine utilisées sont inférieures à celles de l'AMM (10 gouttes deux fois par jour) donc transposabilité limitée. De plus pas de comparaison avec la ciprofloxacine seule, juste une étude de phase II simple aveugle avec supériorité de l'association fixe (Ciloxadex) pour faire cesser l'otorrhée plus rapidement mais cliniquement non pertinent. Traitement curatif de première intention au rapport bénéfice/risque moyen car pas de preuve de l'intérêt de l'ajout de dexaméthasone, avec alternatives, d'une pathologie non grave mais aux complications potentiellement invalidantes. Le fardeau est faible et il ne s'agit pas d'une priorité établie de santé publique et il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins versus autres traitements disponibles donc il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas d'avantage démontré versus une fluoroquinolone seule de l'ajout de la dexaméthasone avec de potentiels effets indésirables supplémentaires. De plus contient des conservateurs qui pourraient être à l'origine d'irritation et d'eczéma de contact donc en rester aux fluoroquinolones seules.

ZANEA® (37 ; 9)

- Avis HAS : Aucun, AMM mais pas de demande de remboursement auprès de la HAS
- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Plus efficace que la monothérapie mais peu significatif, différence peu importante et une bithérapie expose aux effets secondaires des deux molécules et à un risque de photosensibilisation donc il n'est pas nécessaire de banaliser l'utilisation de la trétinoïne dans une association d'efficacité modeste.

Annexe 5 : Tableau antibiotiques.

ANTIDIABETIQUES

GALVUS® (10 ; 9)

- Avis HAS : SMR insuffisant en monothérapie

Plusieurs études n'ont pu être retenues car elles étaient hors AMM : la non infériorité n'a pas été démontrée versus metformine en monothérapie, les patients insuffisants rénaux ont été exclus (pour la posologie 50mg) et les comparateurs ne sont pas valables car non disponibles en France. Il reste donc une étude versus sulfamide mais la non infériorité n'a pu être établie et la population cible du libellé AMM n'a pas été incluse.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Aucune efficacité démontrée et effets indésirables importants notamment hépatiques graves bien que réversibles.

BYETTA® (10 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Preuve d'efficacité versus placebo et de non infériorité versus insuline avec un rapport bénéfice/risque important mais les effets secondaires digestifs et les 2 injections nécessaires par jour rendent son observance incertaine et il n'existe pas d'étude sur la population française donc la transposabilité est incertaine

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Les effets secondaires sont incertains avec une balance bénéfice/risque incertaine car ces effets peuvent être graves avec beaucoup d'arrêt en cours d'essai.

JENTADUETO® (12 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Traitement (association fixe) du diabète de type 2 aux complications potentiellement graves, traitement de l'hyperglycémie au rapport bénéfice/risque important sans que les effets indésirables à long terme soient bien cernés. Il n'y a pas d'étude avec l'association fixe, uniquement avec des associations libres ; donc, on ne peut être sûr de la bioéquivalence ; et, de plus, pas d'essai versus la bithérapie de référence : metformine + sulfamide. L'association fixe empêche une adaptation de la dose de metformine qui peut être augmentée en association libre jusqu'à 3000 mg/j. La prise en charge du diabète est un besoin de santé publique s'inscrivant dans les priorités établies avec un fardeau considéré comme modéré pour la population concernée mais il n'est pas attendu d'impact supplémentaire avec Jentaduetto® sur la morbi-mortalité et celui sur la qualité de vie des patients n'est pas connu. Donc on ne peut présumer si cette association répondra au besoin de santé publique identifié.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

De base les gliptines ont un profil d'effets indésirables important sans efficacité démontrée sur les complications du diabète et peu d'effets sur le contrôle de la glycémie. Enfin les deux premiers rapports de pharmacovigilance montrent 29 pancréatites et 3 hypersensibilités donc proscrire cette association.

FORXIGA® (18 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V en bithérapie avec metformine ou sulfamide ou en trithérapie avec metformine et l'insuline

SMR insuffisant en monothérapie ou en bithérapie avec l'insuline.

En monothérapie : différence statistiquement significative sur réduction de l'HbA1c de 0,66% mais population ne correspondant pas à celle retenue par l'AMM. En bithérapie avec la metformine différence statistiquement significative sur réduction de

l'HbA1c de 0,54% et sur les critères secondaires (glycémie à jeun, perte de poids, objectif HbA1c) versus placebo et non infériorité versus association metformine + sulfamide sur la réduction de l'HbA1c. En bithérapie avec un sulfamide, réduction significative de 0,68% de l'HbA1c ainsi que sur les critères secondaires. En trithérapie avec metformine + insuline versus placebo + même association réduction significative de 0,60% de l'HbA1c et sur les critères secondaires. Mais ces réductions sont peu pertinentes car à peine au-dessus de seuil de pertinence clinique de 0,5%, pas de données de morbi-mortalité et pas d'inclusion de patient à risque cardio-vasculaire, enfin les principaux effets secondaires sont hypoglycémies, infections génitales et urinaire et déplétion volémique (attention si traitement antihypertenseur ce qui est fréquent chez les diabétiques non insulino-dépendants)

Le diabète non insulino-dépendant est une pathologie chronique aux complications potentiellement graves. Le rapport bénéfice/risque en monothérapie ou en bithérapie avec l'insuline (car pas de comparaison versus insuline + metformine ou + sulfamide) ne peut être qualifié donc SMR insuffisant. Le rapport bénéfice/risque en bithérapie avec la metformine ou sulfamide ou en trithérapie avec la metformine + insuline est moyen et il existe des alternatives. Le fardeau est modéré, il existe une priorité établie de santé publique mais il n'est pas attendu d'impact sur le contrôle de la glycémie ou en termes de morbi-mortalité ou encore sur la qualité de vie. De plus la transposabilité des résultats n'est pas assurée et il persiste une incertitude sur les effets secondaires à long terme donc Forxiga® n'apporte pas de réponse au besoin de santé publique identifié et il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Il s'agit d'une pathologie fréquente aux complications graves. Traitement ayant l'AMM en monothérapie lorsque la metformine est mal tolérée ou en deuxième ligne en association avec l'insuline ou autre hypoglycémiant oral. Aucun essai sur des critères de morbi-mortalité et que versus sulfamide ou versus placebo + ou - autre hypoglycémiant. Réduction de l'HbA1c de 0,6% en moyenne mais sans effet si patient avec une insuffisance rénale. Effets indésirables potentiels nombreux comme

insuffisance rénale, augmentation de la mortalité, hépatite, insuffisance cardiaque et nombreuses interactions médicamenteuse donc à éviter.

TRAJENTA® (18 ; 9) en association à l'insuline

- Avis HAS : SMR insuffisant en bithérapie en association à l'insuline (on note un SMR insuffisant en monothérapie)

ASMR V en trithérapie avec metformine et insuline

En comparaison avec insuline plus ou moins Anti Diabétique Oral (ADO) versus même association + placebo, réduction significative de 0,65% de l'HbA1c sans résultat clinique avec un niveau de preuve suffisant pour l'association spécifique et seule validée + insuline + metformine, majorité des patients de l'étude (75%) sous schéma metformine + insuline + Trajenta® donc données limitées pour l'association insuline + Trajenta®. Les principaux effets secondaires rapportés spécifiques aux gliptines sont urticaires, pancréatites, événements rénaux et hépatiques et lésions cutanées. Données limitées chez l'insuffisant rénal et chez la personne âgée. Effet modeste sur l'HbA1c par rapport aux alternatives mais similaire à ceux de la même classe (gliptines). Pas de données de morbi-mortalité.

En bithérapie avec l'insuline SMR insuffisant car pas de comparaison versus insuline + metformine ou + sulfamide qui sont les associations recommandées, faible effectif de patients sous insuline seule (16%) pour comparer Trajenta® au placebo, risques (hépatiques, pancréatiques, cutanées, cardio-vasculaire) à long terme mal cernés. Fardeau modéré et priorité établie de santé publique mais pas attendu d'impact de morbi-mortalité ni sur la qualité de vie avec transposabilité non assurée donc ne répond pas au besoin identifié et donc pas d'intérêt de santé publique.

En trithérapie traitement symptomatique de l'hyperglycémie d'une pathologie aux complications graves avec un rapport bénéfice/risque important mais avec des effets indésirables hépatiques, pancréatiques, cutanées et cardiaques encore mal cerné donc en cas d'échec de l'association metformine + insuline et il existe des alternatives. Fardeau important et priorité établie de santé publique mais impact attendu seulement

sur le contrôle glycémique donc pas d'impact attendu sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie avec des données dont la transposabilité n'est pas assurée notamment incertitudes à long terme, on ne peut présumer de la réponse au besoin identifié donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Variation de l'HbA1c de 0,7% en moyenne versus placebo avec des réactions potentiellement graves comme des pancréatites ou réaction d'hypersensibilité. L'effet sur la glycémie est modeste en association avec la metformine et l'insuline et ce avec des effets indésirables graves à 10 mois sur le plan cardio-vasculaire mais aussi hépatiques et réactions d'hypersensibilité. En l'absence d'effet cliniquement pertinent mieux vaut éviter les gliptines.

TRESIBA® (21 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Dans le diabète de type I dans des études de non infériorité versus insuline glargine et insuline détémir en association avec l'insuline asparte : non infériorité démontrée mais pas de supériorité sur le critère de variation de l'HbA1c mais faible nombre de patients inclus et HbA1c peu élevée dans l'étude versus insuline glargine donc ne justifiant pas d'une insulinothérapie intensive. Dans le diabète de type 2, deux études de non infériorité chez patients insuffisamment contrôlés sous ADO versus insuline glargine en titration forcée avec non infériorité démontrée mais pas de supériorité et de plus on ne dispose pas du taux de répondeurs donc de la réponse aux objectifs thérapeutiques avec une pertinence discutable car les ADO administrés dans l'étude ne respectaient pas forcément les schémas les plus courants ou recommandés, transposabilité discutable. Sur le profil de tolérance à long et court terme à priori pas de différence sur la survenue d'hypoglycémies avec potentiellement moins d'hypoglycémies confirmées versus insuline glargine mais méthodologie discutable donc à interpréter avec beaucoup de précautions car biais. Enfin doute sur un potentiel risque cardio

vasculaire car patients à risque exclus, pas de différence pendant les essais versus autres insulines mais en post hoc une analyse de la FDA montre une augmentation des événements cardio-vasculaires sous insuline degludec (contenue dans Tresiba®). Traitement curatif de l'hyperglycémie avec un rapport bénéfice/risque important mais risque cardio-vasculaire à long terme reste incertain et il existe des alternatives. Fardeau important et besoin de santé publique mais il n'est pas attendu d'impact supplémentaire par rapport aux traitements existants sur l'équilibre glycémique et sur le nombre d'hypoglycémies nocturnes. Pas d'impact attendu en terme de morbi-mortalité ni sur l'organisation des soins et non quantifiable sur la qualité de vie donc réponse partielle au besoin de santé publique identifié et donc il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Efficacité similaire aux autres insulines sur les chiffres d'HbA1c. Nombre d'hypoglycémies graves similaires dans les différents groupes avec une potentielle augmentation des complications cardio-vasculaires sous Tresiba®. Donc non car il existe des traitements aussi efficaces et il persiste de incertitudes sous Tresiba@ sur les effets cardio-vasculaires.

RYZODEG® (21 ; 9)

- Avis HAS : Pas d'avis, pas de demande de remboursement, non agréé non commercialisé.
- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Même efficacité que les associations d'insuline connues et il persiste toujours un doute sur l'insuline dégludec (Tresiba®) et ses effets cardio-vasculaire à long terme donc non, à éviter.

GALVUS® (22 ; 9)

- Avis HAS : SMR insuffisant en bithérapie avec l'insuline

ASMR V en trithérapie avec insuline + metformine

Etude randomisée double aveugle dans le diabète de type 2 avec l'insuline et en association ou non avec la metformine versus placebo. En raison de la faible proportion de patients sous bithérapie vildagliptine (Galvus®) + insuline il n'est pas possible de démontrer l'intérêt de cette association (un essai versus metformine ou sulfamide aurait peut-être permis d'en démontrer l'intérêt). Dans le groupe avec insuline + metformine un schéma optimisé d'insuline aurait été utile pour discerner l'intérêt de l'ajout de vildagliptine. A 24 semaines, réduction HbA1c (critère principal) plus importante dans les groupes vildagliptine que placebo de 0,72% et ainsi que pour les chiffres de glycémies à jeun et du taux de patients répondeurs (critères secondaires). Effets indésirables un peu plus fréquents avec hyperhidrose, hypoglycémies, étourdissements, tremblements et infections des voies aériennes supérieures avec rares hypoglycémies graves dans les deux groupes. En bithérapie comme pas de comparaison versus metformine ou sulfamide qui sont les seuls ADO autorisés en ajout à l'insuline en bithérapie et peu de patients dans l'étude sous bithérapie le rapport bénéfice/risque ne peut être quantifié et donc on ne peut recommander cette association bien que fardeau modéré et priorité établie de santé publique, donc pas d'impact supplémentaire de santé publique (morbi-mortalité ou qualité de vie). En trithérapie, traitement symptomatique de l'hyperglycémie avec des complications potentiellement graves du diabète de type 2, rapport bénéfice/risque modéré et il existe des alternatives, à n'utiliser que si sulfamides ne sont pas possibles. Fardeau modéré mais besoin de santé publique dans le cadre des priorités établies mais pas attendu d'impact supplémentaire de santé publique (en termes de morbi-mortalité ni sur amélioration de la qualité de vie) et donc pas d'intérêt de santé publique non plus par rapport à la prise en charge actuelle.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Traitement au profil d'effets indésirable chargé sans efficacité démontrée sur les complications du diabète. Effet sur l'hyperglycémie qui reste modéré. Aucune étude n'a été faite pour démontrer un quelconque intérêt clinique donc non.

ONGLYZA® (23 ; 9)

- Avis HAS : SMR insuffisant en bithérapie en ajout à l'insuline
ASMR V en trithérapie avec insuline et metformine

Etude randomisée en double aveugle versus placebo en association à de l'insuline et/ou non metformine dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé. A 24 semaines diminution de l'HbA1c plus importante versus placebo de 0,41% avec un effet maximal jusqu'à la 12ème semaine puis qui diminue et les données à 52 semaines n'étant qu'exploratoires, elles ne sont pas exploitables. Taux de répondeurs faible, majorité des patients de l'étude étaient sous trithérapie et peu sous bithérapie ce qui limite l'évaluation du traitement dans ce cas, il aurait été préférable de comparer à un schéma optimisé d'insulinothérapie. Effet d'Onglyza® paraît similaire à celui de sa classe mais paraît plus faible. Pas de données de morbi-mortalité et pas d'étude de supériorité versus traitement de référence. Effets indésirables à type d'hypoglycémies, infections dans les deux groupes et plus fréquents dans le groupe Onglyza® pour arrêt de traitement, événements sévères, hypoglycémie imputable au traitement, événements cardiovasculaires, cutanés et réactions d'hypersensibilité.

En bithérapie pas d'étude versus metformine ou sulfamide, seuls autorisés avec l'insuline dans ce cas, faible nombre de patients concernés par une bithérapie dans l'étude et risques avec les effets à long terme mal cernés donc on ne peut qualifier le rapport bénéfice/risque dans cette indication. Fardeau modéré et priorité établie de santé publique mais il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie et la transposabilité n'est pas assurée. Donc n'apporte pas de réponse au besoin identifié et il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

En trithérapie le rapport bénéfice/risque est faible et sa place sera réévaluée après la réévaluation globale prévue sur les gliptines et de plus il existe des alternatives. Fardeau modéré mais priorité établie de santé publique mais il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie et la transposabilité n'est pas assurée donc on ne peut présumer de la réponse apportée par Onglyza et il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Effet démontré uniquement sur un effet hypoglycémiant modeste mais rien de démontré sur les complications du diabète notamment cardiovasculaires. De plus augmenterait le risque cardiovasculaire et d'insuffisance cardiaque donc non.

LYXUMIA® (24 ; 9)

- Avis HAS : Pas d'avis, non commercialisé en France
- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Troisième analogue des incrétines dont les effets sur les complications cliniques du diabète ne sont toujours pas démontrés avec une balance bénéfice/risque incertaine et beaucoup d'effets indésirables. Essai de non infériorité versus exenatide et versus placebo : effet modeste sur la diminution de l'HbA1c avec des effets indésirables plus ou moins graves. Donc pas d'effet démontré sur les complications cliniques du diabète au prix d'effets secondaires et ne fait pas mieux que les incrétines déjà sur le marché.

INVOKANA® (28 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V en bithérapie avec la metformine ou trithérapie avec la metformine + sulfamide ou insuline

SMR insuffisant en monothérapie ou en bithérapie avec sulfamide ou insuline.

Sept études de phase III, contrôlées, randomisées en double aveugle chez diabétiques de type II insuffisamment contrôlés avec comme critère principal la variation de l'HbA1c. En monothérapie versus placebo variation de -0,9 et de -1,2 pour les posologies respectives de 100mg et 300mg mais pas de comparaison à un antidiabétique comme sulfamide, or n'est indiqué que si contre-indication ou intolérance à la metformine. En bithérapie avec la metformine, deux études, la première versus placebo a montré une supériorité sur l'HbA1c à 26 semaines (-0,6 et -0,8 respectivement pour les posologies 100 et 300mg) et on note une non infériorité à 52 semaines versus sitagliptine. Et dans la deuxième étude non infériorité versus glimépiride à 52 semaines sur le critère principal et variation des critères secondaires en faveur d'Invokana®. En trithérapie avec metformine et sulfamide, deux études, la première versus placebo a montré une supériorité sur le critère principal et sur ceux secondaires à 26 semaines. La seconde versus sitagliptine a montré une non infériorité à 52 semaines sur le critère principal mais nombreux exclus et supériorité sur les critères secondaires. Chez les sujets âgés, supériorité versus placebo seul ou en association, chez les patients à risque cardio vasculaire nombre de sujets insuffisant, et en association à l'insuline supériorité versus placebo à 18 semaines sur critère principal et ceux secondaires. 60 à 77% d'événements indésirables dont la plupart étaient d'intensité légère à modérée. Traitement symptomatique d'une pathologie chronique aux complications potentiellement graves, au rapport bénéfice/risque important en bithérapie et trithérapie avec la metformine et + ou - sulfamide mais modéré en trithérapie avec insuline + metformine car faiblesse méthodologique et il existe des alternatives. Est un outil thérapeutique supplémentaire mais pas de place en monothérapie en l'absence de données versus comparateur actif et non recommandé en bithérapie avec sulfamide ou insuline car insuffisance méthodologique. Poids de

santé publique modéré mais priorité de santé publique établie. Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique et l'impact sur la morbi-mortalité ne peut être estimé avec un potentiel impact négatif sur la qualité de vie en raison d'infections urinaires de plus la transposabilité n'est pas assurée. Donc réponse partielle au besoin identifié mais il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire : *Pas d'accord*

Pas d'essai versus metformine ou glibenclamide et uniquement non infériorité versus sulfamide ou placebo ou en association avec d'autres traitements comme la metformine. Aucune donnée sur les potentiels effets sur les complications du diabète mais uniquement sur la diminution de l'HbA1c avec des effets qui diminuent en cas d'insuffisance rénale et étude en cours sur les effets cardiovasculaires avec résultats attendus en 2017. Effets indésirables comme des infections urinaires, déshydratations et autres plus incertains. Au total pas d'évaluation adaptée pour montrer une diminution des complications du diabète et en plus effets indésirables donc à écarter en monothérapie ou en association.

VICTOZA® (32 ; 9)

- Avis HAS : SMR insuffisant en bithérapie avec l'insuline basale

ASMR V en trithérapie avec insuline basale et metformine

Deux études chez des diabétiques de type II mal contrôlés sous traitement avec comme critère principal la variation de l'HbA1c à 26 semaines. Dans la première étude, randomisée double aveugle versus placebo avec insuline et avec ou non metformine avec une majorité de patient sous metformine donc sous trithérapie, différence de 1,2% de l'HbA1c en faveur de Victoza® ainsi qu'une différence de 41% de patients répondeurs et une perte de 3,5Kg en faveur toujours de Victoza® versus placebo. Dans la seconde étude randomisée ouverte, chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline degludec + metformine, comparaison de l'ajout de Victoza® versus insuline aspartate : différence de variation de l'HbA1c de 0,3% en faveur de Victoza® ainsi

qu'une différence de 13% de patients répondeurs et une perte de poids de 3Kg en faveur de Victoza® aussi. Profil de tolérance inchangé dans ces études à celui connu avec le plus fréquemment des troubles gastro-intestinaux et un risque de pancréatite qui reste à surveiller. Donc rapport bénéfice/risque non établi en bithérapie avec l'insuline (trop peu de patients dans les études) et important en trithérapie mais il existe des alternatives pour une pathologie chronique aux complications potentiellement graves. Donc n'a pas sa place en bithérapie mais en trithérapie est une alternative à l'insuline d'action rapide si intolérance ou contre-indication ou échec sous sulfamides. Poids modéré avec priorité établie de santé publique mais il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique et il n'est pas possible d'estimer l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie par rapport à la prise en charge actuelle. Donc n'apporte pas de réponse au besoin identifié et il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Il s'agit du deuxième GLP-1 autorisé sans intérêt clinique probant démontré du premier. Le dossier est centré sur une étude non aveugle où diminution de l'HbA1c de 0,7% sous Victoza versus 0,4% sous insuline rapide et perte de poids plus importante mais les effets indésirables sont plus fréquents et potentiellement graves. Donc l'évaluation est insuffisante pour établir son intérêt en prévention des complications du diabète de type II.

VIPIDIA®/ VIPDOMET® (alogliptine/ alogliptine+ metformine) (35 ; 9)

- Avis HAS : SMR insuffisant en bithérapie avec l'insuline, en trithérapie avec la metformine et sulfamide

ASMR V en bithérapie avec metformine ou sulfamide ou trithérapie avec metformine et insuline

Quatre études de phase III randomisées, contrôlées, multicentriques en double aveugle chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec étude

de tolérance cardiovasculaire et comme critère de jugement principal la variation de l'HbA1c sur des périodes définies.

En bithérapie avec la metformine deux études, une versus placebo et une de non infériorité versus sulfamide avec deux dosages de Vipidia® (12,5 et 25mg) : supériorité versus placebo à 26 semaine avec différence de diminution de l'HbA1c de 0,5% ainsi que sur le critère secondaire de pourcentage de patients répondeurs. Dans la seconde étude, à 104 semaines non infériorité démontrée versus glipizide (sulfamide) avec borne de non infériorité de 0,3% mais exclusion des patients n'obtenant pas les objectifs glycémiques durant l'étude donc potentielle sélection de ceux répondeurs et dans les deux études peu de différence des résultats entre les deux dosages de Vipidia®.

En bithérapie avec sulfamide, étude versus placebo, supériorité à 26 semaines pour les deux dosages avec différence respective de l'HbA1c de 0,4% et de 0,5% pour Vipidia® 12,5 et 25 mg et pour le critère secondaire de pourcentage de répondeurs, seul le dosage 25mg était supérieur au placebo (34,8% versus 18,2%) mais gain de poids de 0,6 à 0,7 Kg sous Vipidia®. Et de nouveau faible différence d'efficacité entre les deux dosages

Avec l'insuline, étude avec insuline seule ou avec metformine versus placebo avec les deux dosages de Vipidia® et 58,7% des patients étaient sous insuline + metformine. A 26 semaines, supériorité versus placebo, sur la variation de l'HbA1c de 0,5 et 0,6% respectivement pour les dosages 12,5 et 25 mg et en termes de critère secondaire supériorité uniquement du dosage 12mg versus placebo sur le pourcentage de patients répondeurs. Mais faible dénominateur de patients donc résultats sur insuline seule sont non transposables et les analyses en sous-groupes insuline seule ou insuline + metformine n'étaient pas prévues mais pour évaluer l'efficacité avec la metformine, ces résultats sont quand même considérés avec une variation de 0,6 et de 0,7 en faveur de Vipidia® à 26 semaines pour les dosages respectifs 12,5 et 25mg et une faible différence versus placebo de pourcentage de patients répondeurs de 7,6%.

En termes de tolérance pourcentage similaire entre les dosages de Vipidia® et placebo avec plus fréquemment sous Vipidia® hypoglycémies, diarrhées et nausées et pas de différences en termes d'événements cardiovasculaires versus placebo et 0,7% de

pancréatite versus 0,6%. Donc rapport bénéfice/risque important en bithérapie avec metformine ou sulfamide et modéré en trithérapie avec metformine et sulfamide mais non quantifiable pour le reste car données non transposables. Traitement supplémentaire, existe des alternatives, poids modéré mais priorité établie de santé publique. Il n'est pas attendu d'impact sur le contrôle glycémique et l'impact sur la morbi-mortalité est difficile à estimer ainsi que sur la qualité de vie et les problèmes de tolérance ne peuvent écarter un potentiel impact négatif. Enfin pas d'impact attendu sur l'organisation des soins donc n'apporte qu'une réponse partielle au besoin identifié et il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Baisse de seulement 0,5% de l'HbA1c versus placebo et pas plus efficace versus sulfamide. Pas de différence versus placebo sur les événements cardiovasculaires et sur la mortalité totale. Le profil des effets indésirables est connu et similaire aux autres gliptines, faire attention en cas d'insuffisance rénale. Donc pas mieux que les gliptines existantes sans efficacité cliniques avec des effets modestes sur la glycémie aux prix d'effets secondaires donc en règle générale, éviter les gliptines dans la stratégie thérapeutique si possible !

Annexe 6 : Tableau antidiabétiques

TRAITEMENTS OPHTALMOLOGIQUES

EYLEA® (11 ; 9) dans la DMLA

- Avis HAS : ASMR V

Non infériorité par rapport aux traitements existants avec des profils d'efficacité et de tolérance comparables. Mais dans les essais les schémas de posologie ne correspondent pas à ceux de l'AMM et la transposabilité des résultats est discutable en raison du nombre d'injections nécessaire et donc de l'observance. Mais la DMLA est la première cause de cécité et il s'agit d'un traitement curatif de première intention bien qu'il existe des alternatives thérapeutiques.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Même efficacité et mêmes effets secondaires que les traitements disponibles et pas moins d'injections dans les essais contrairement au libellé d'AMM donc pas plus simple d'utilisation et de plus moins de recul que pour les autres traitements.

ILUVIEN® (14 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Il s'agit d'un corticoïde en implant intra vitréen dans l'Œdème Maculaire Diabétique (OMD) évalué dans deux essais versus placebo. Supériorité sur le critère de jugement principal maintenu jusqu'à 30 mois mais pas à 36 et dans une analyse en sous-groupe cette supériorité s'est montrée dans le groupe avec un OMD chronique (>3ans) mais pas dans celui avec un OMD non chronique et les effets secondaires sont plus importants et sont ceux des corticoïdes intra vitréens (cataracte, augmentation de la pression intra oculaire...). Au total efficacité modérée sans corrélation claire mais a priori plus efficace en cas d'OMD chronique avec de nombreux arrêts en cours de route et d'utilisation de produits interdits par le protocole pouvant influencer l'OMD et donc

les résultats et pas d'essai en cas d'échec du traitement de référence (ranibizumab). Traitement curatif d'une pathologie handicapante avec rapport bénéfice/risque modéré mais traitement de dernière intention sans alternative disponible. Le fardeau est considéré comme faible et il s'agit d'une priorité établie de santé publique, un impact faible sur la baisse d'acuité visuelle est attendu sans impact sur la qualité de vie en raison des effets secondaires avec un potentiel impact négatif sur l'organisation des soins et une transposabilité non assurée, il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Il existe peu d'options efficaces et versus placebo le traitement a été aussi efficace quel que soit la dose et aucun essai versus ranibizumab. On a observé une augmentation du nombre de cataractes avec chirurgie de remplacement du cristallin sous traitement ce qui peut constituer un biais dans l'amélioration du critère de jugement et aussi de la pression intra oculaire. Il n'existe pas de données à long terme, donc il y a peu de bénéfices pour beaucoup de risques.

MONOPROST® (23 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Comparaison du lanaprost unidose sans conservateur (Monoprost®) au lanaprost en flacon multidose avec conservateur (Xalatan®) dans une étude simple aveugle randomisée. Non infériorité sur la baisse moyenne de la pression intra oculaire mesurée le matin, 4,7% d'effets indésirables sous Monoprost® versus 8,5% sous Xalatan® mais non pertinent cliniquement comme différence, on note juste moins d'hyperhémie conjonctivale. Donc non infériorité et profil de tolérance similaire mais pas de données de tolérance à long terme. Traitement de première intention, préventif et curatif avec de nombreuses alternatives au rapport bénéfice/risque important du glaucome à angle ouvert qui peut entraîner la cécité. Fardeau modéré mais priorité établie de santé publique. Mais il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité donc pas

de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié et donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose*

La présentation en flacon multidoses contient du chlorure de benzalkonium mais pas dans le flacon unidose : c'est le premier analogue de prostaglandine en unidose sans conservateur donc apporte quelque chose par rapport à ceux existants.

EYLEA® dans l'OVCR (28 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Deux études en double aveugle versus injections intra vitréennes simulées ont comparé l'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) après 6 mois de traitement chez des patients ayant un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine. Les résultats étaient similaires : pourcentage de patients ayant eu un gain ≥ 15 lettres à 24 semaines en faveur d'Eylea® avec une différence ajustée de 43,6% et de + 18,6 lettres. Dans la seconde phase de l'étude en ouvert avec injection d'Eylea chez ceux préalablement traités par injections simulées, les résultats suggèrent qu'un retard à la mise en place du traitement ne permet pas de rattraper la même efficacité mais maintient des effets à long terme. Effets indésirables liés à la procédure d'injection essentiellement et similaires à celui du traitement de la DMLA. Pas de comparaison versus ranibizumab mais développement concomitant et une étude indirecte ne pas en évidence de différence significative. Traitement symptomatique au rapport bénéfice/risque important de première intention avec des alternatives d'une pathologie au pronostic plus ou moins bon selon la forme d'OVCR. Faible fardeau mais priorité établie de santé publique. Les données ne sont que à court terme et avec un impact modéré sur la morbidité et aucune donnée disponible sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins et la transposabilité est discutable. Donc apporte une réponse partielle au besoin identifié sans qu'un impact supplémentaire

en termes de morbidité ne puisse être démontré par rapport aux autres traitements et il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *La rédaction ne peut se prononcer*

Gravité de la pathologie selon la forme d'OVCR et il n'existe pas de traitement de référence. Lucentis® est déjà utilisé dans cette indication mais avec un rapport bénéfice/risque incertain. Essais disponibles versus placebo avec une amélioration importante sous traitement mais un écart qui diminue dans le temps car amélioration spontanée dans le groupe témoin. Les effets indésirables sont connus et sont intraoculaires, attention effet tératogène donc penser à une contraception efficace et enfin le conditionnement est inadapté. Donc surveiller dans un premier temps l'évolution spontanée et si aggravation on ne connaît ni la posologie adaptée ni le rapport bénéfice/risque qui reste incertain. Tout comme avec Lucentis®, poursuivre les explorations pour pouvoir donner un avis.

LUCENTIS® (32 ; 9)

- Avis HAS : ASMR III

Efficacité et tolérance évaluées dans une étude randomisée en double aveugle double placebo sur 12 mois avec deux schémas d'administration de Lucentis selon la stabilisation ou l'activité de la maladie versus photothérapie dynamique avec administration de véteporfine comme agent photo sensibilisant. A 3 mois, la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée par l'échelle ETDRS a été plus importante dans les deux groupes Lucentis que dans celui photothérapie + véteporfine avec une différence de 5 lettres cliniquement pertinente, et la proportion de patients ayant un gain de MAVC de plus de 15 lettres ou atteignant 84 lettres a aussi été plus importante dans les groupes Lucentis® (différence de 23,5% dans le groupe stabilisation et de 28,6% dans celui activité). A 6 mois variation moyenne de la MAVC non différente entre les deux groupes Lucentis® et pas de différence non plus à 12 mois. En raison du traitement possible au 3^{ème} mois par Lucentis® du groupe

véteporfine, pas de comparaison à 12 mois mais les résultats suggèrent qu'un retard à la mise en route du traitement par Lucentis® ne permet pas d'obtenir les mêmes niveaux d'efficacité. Le profil de tolérance à 12 mois est conforme à celui pour les autres indications avec principalement des hémorragies conjonctivales, kératites ponctuées, corps flottants vitréens, sécheresse et douleurs oculaires et enfin augmentation de la pression intra oculaire et prudence chez les patients aux antécédents d'AVC et d'AIT. Traitement curatif au rapport bénéfice/risque important de première intention avec alternative moins efficace d'une pathologie responsable d'un handicap important. Fardeau faible mais besoin et objectif de santé publique. Impact attendu sur morbidité est faible et potentiel impact négatif en raison du profil de tolérance, l'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré et il n'est pas non plus attendu d'impact sur l'organisation des soins avec une transposabilité non assurée. Donc apporte une réponse partielle au besoin identifié il est donc attendu un intérêt faible de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

5 à 10% des myopies fortes sont concernées avec des conséquences irréversibles puisqu'il n'y a pas de récupération avec le laser et qu'il n'est pas toujours applicable, utilisable. Ce traitement apporte une amélioration versus la prise en charge actuelle mais au prix d'effets indésirables sans toutefois retrouver d'événements graves. Donc apporte un mieux mais il faut prévenir les patients des effets secondaires potentiels.

EYLEA® (35 ; 9) dans l'OMD

- Avis HAS : ASMR IV

Deux études randomisées en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance d'Eylea versus photo coagulation laser pendant 52 semaines chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) impliquant le centre de la macula. Les résultats des deux études ont été comparables avec une différence de variation moyenne ajustée de la MAVC (Meilleure Acuité Visuelle

Corrigée) de 10,45 et de 9,1 lettres dans la deuxième étude en faveur d'Eylea®. Supériorité aussi sur critères secondaires : pourcentage de patients avec un gain de MAVC > ou = à 10 ou 15 lettres, pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins deux « stades » sur l'échelle de sévérité ETDRS, variation de l'épaisseur rétinienne et en particulier pourcentage de patients ayant un gain de MAVC \geq 15 lettres avec différence de 23,3% et de 24,2 respectivement dans les deux études. Pour la qualité de vie supériorité uniquement sur l'activité en vision de près dans la première étude. En phase d'extension à long terme, maintien de l'efficacité à 100 semaines. Comme développement concomitant au ranibizumab, pas d'essai comparatif direct mais méta-analyse de comparaison indirect en faveur d'Eylea de 4,8 lettres. En termes de tolérance, profil similaire à celui observé pour les autres indications et au ranibizumab, avec juste les kératites ponctuées qui ont été ajoutées et la fréquence des cataractes corticales et uvéites et enfin les effets les plus fréquents sont les hémorragies conjonctivales, diminution d'acuité visuelle et douleurs oculaires. Traitement curatif au rapport bénéfice/risque important mais avec besoin de plus de données à long terme pour confirmer ce rapport, de première intention si laser impossible avec des alternatives d'une pathologie pouvant entraîner la cécité. Poids modéré mais priorité établie de santé publique. Pas d'amélioration de l'acuité visuelle ni de la qualité de vie versus Lucentis® et la transposabilité n'est pas assurée, il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Plus efficace que le laser et efficacité similaire aux autres anti-VEGF et même efficacité plus importante pour les déficits visuels marqués. Effets indésirables sévères plus fréquents qu'avec le laser mais nécessite une injection et pas plus fréquents comparés aux autres anti-VEGF. Attention quand même à la présentation du flacon qui présente plus de risque de surdose. Donc aussi bien et même mieux que les autres anti-VEGF sur les déficits visuels marqués.

OZURDEX® (35 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Evaluation d'efficacité sur deux études aux protocoles similaires versus placebo, randomisées en simple aveugle sur 3 ans de cet implant intra vitréen de dexaméthasone dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD. On note un pourcentage important d'arrêt dans les études de 34,4% et de 36,9% dans les groupes Ozurdex® et 57,6% et 55,9% dans les groupes placebo principalement en raison du manque d'efficacité. La variation de la MAVC entre 1,5 mois et 3 ans a été plus importante sous Ozurdex avec une différence de 2,1 lettres uniquement dans une des deux études ce qui est en dessous du seuil de pertinence clinique de 5 lettres. Dans les deux études, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC ≥ 15 lettres à 3 ans a été plus important avec OZURDEX qu'avec les injections simulées avec des différences de 8,8% dans la première étude et de 11,5% dans la seconde. Dans les analyses per protocol en sous-groupe prévues en amont : chez les patients pseudophaques, supériorité d'Ozurdex sur la variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans dans les deux études avec des différences respectives de 6,9 lettres et de 3,6 lettres et supériorité sur gain de MAVC de plus de 15 lettres montré uniquement dans la première étude. Dans la sous population de patients ayant déjà eu un traitement, supériorité d'Ozurdex uniquement dans la première étude sur la variation moyenne de la MAVC du mois 1,5 à 3 ans avec différence de 2,6 lettres cliniquement non pertinente mais supériorité sur le gain de MAVC de plus de 15 lettres dans les deux études. En termes de tolérance, profil similaire à celui connu dans les autres indications, on note plus de cataractes, d'hémorragies conjonctivales et d'augmentation de la pression intra oculaire (PIO) versus injections simulées. Traitement curatif de seconde intention avec des alternatives au rapport bénéfique/risque faible d'une pathologie dégradant la qualité de vie. Poids de santé publique modéré mais priorité établie de santé publique. Aucun impact sur l'amélioration de l'acuité visuelle n'est attendu ni sur la qualité de vie et la transposabilité n'est pas assurée. Impact potentiel sur l'organisation des soins car nécessite moins d'injections que Lucentis® mais surveillance accrue en raison de la

potentielle augmentation de la PIO donc aucun impact de santé publique n'est attendu.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Amélioration statistiquement significative versus placebo mais de pertinence clinique incertaine puisque amélioration de 2 lettres seulement. Effets indésirables connus des corticoïdes intra vitréens comme la cataracte, les hémorragies intra vitréennes et l'augmentation de la PIO. Donc efficacité modeste au regard des effets secondaires et trop peu de données disponibles sur les patients en échec sous anti-VEGF donc pas mieux.

SIMBRINZA® (37 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Efficacité et tolérance évaluées dans une étude chez des patients avec un glaucome à angle ouvert ou avec une hypertonie intra oculaire insuffisamment contrôlée dans deux études randomisées en double aveugle dont l'une de supériorité versus chacun des composants utilisé en monothérapie et l'autre de non infériorité avec utilisation des deux composants en administration séparée mais conjointe et le critère de jugement principal était la variation de la PIO (Pression intra oculaire) diurne moyenne à 3 mois par rapport à l'inclusion. Supériorité démontrée dans la première étude avec réduction de la PIO de - 7,9 mmHg avec Simbrinza® versus -6,5 mmHg avec le brinzolamide et de -6,4 mmHg avec la brimonidine, soit des différences en valeur absolue de 1,4 et 1,5 mmHg respectivement ; seule la différence versus brimonidine atteint le seuil de pertinence clinique ($\geq 1,5$ mmHg). Non infériorité dans la seconde étude avec une différence inférieure à la borne de non infériorité. En termes de tolérance, profil similaire de l'association aux deux composants séparément et les effets secondaires les plus fréquents ont été une hyperhémie oculaire, des réactions oculaires de type allergique et une dysgueusie, on notera le risque potentiel d'effet systémique de l'anhydrase carbonique à ne pas négliger. Donc rapport

bénéfice/risque important d'un traitement de seconde intention avec alternatives d'une pathologie pouvant entraîner la cécité mais il n'est pas attendu d'impact supplémentaire par rapport à la prise en charge actuelle donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Supériorité versus une monothérapie mais cela semble logique puisqu'il s'agit d'une bithérapie. Effets secondaires locaux connus. En pratique préférer des associations non fixes de traitements de référence plutôt que des associations fixes lorsqu'une bithérapie est à envisager car meilleure adaptation du traitement possible.

TRAVATAN® (41 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Etude de non infériorité versus timolol (n'ayant pas l'AMM en population pédiatrique) chez des patients de moins de 18 ans avec glaucome ou hypertension oculaire ; après 12 semaines de traitement, diminution de la PIO avec différence en faveur de Travatan® de 0,5 mmHg (IC95 % [-2,1 ; 1,0]) soit une non infériorité et ce d'autant plus que la marge de non infériorité prédéfinie était de 3mmHg. Profil de tolérance similaire à celui chez l'adulte avec comme effets indésirables le plus fréquents l'hyperhémie oculaire mais pas de données à long terme. Traitement préventif d'une pathologie pouvant entraîner la cécité, au rapport bénéfice/risque important avec alternative et même si la chirurgie est le traitement en première intention, peut être proposé en première intention en adjuvant ou en complément de la chirurgie. Fardeau faible et a montré sa non infériorité par rapport aux traitements existants donc il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité ou sur l'organisation des soins ni en termes de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas d'essai versus traitement de référence (latanoprost). Effets secondaires connus mais aussi assombrissement des paupières et pigmentation de l'iris. De plus contient des conservateurs donc attention au risque d'allergies. Donc aucun progrès par rapport aux traitements existants.

Annexe 7 : Tableau traitements ophtalmologiques

ANTIEPILEPTIQUES

ZONEGRAN® (11 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Traitement symptomatique de première intention dans l'épilepsie partielle avec un rapport bénéfice/risque important mais il existe des alternatives. Le Zonegran® a été aussi efficace que la carbamazépine LP dans une étude de non infériorité et le profil d'effet indésirable est celui connu pour la molécule sans différence en termes de pourcentage pour les molécules. Le fardeau de santé publique est modéré mais il existe un besoin de santé publique en cas de pharmaco résistance ; toutefois il n'est pas possible de savoir si ce traitement sera plus efficace pour ces patients, s'il couvrira ce besoin dans son indication en monothérapie.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Aucun progrès thérapeutique par rapport aux traitements existants, aussi efficace que la carbamazépine dans une étude de non infériorité, mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance est inférieure à celle fixée ; donc le traitement est peut-être moins efficace que les résultats le montrent.

BUCCOLAM® (12 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Médicament avec non infériorité versus diazépam en intra rectal et en intra veineux bien que moins rapide en terme d'efficacité que la forme intra veineuse mais plus rapide en terme de facilité d'utilisation. Pas d'essai en ambulatoire or son intérêt réside dans une utilisation pré-hospitalière comme sa forme le laisse suggérer avec une plus grande facilité d'administration. Il s'agit d'un besoin de santé publique dans le cadre des priorités établies donc Buccolam® pourrait apporter une réponse complémentaire à ce besoin.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

La forme est aussi efficace que celle intra rectale mais la forme commercialisée serait prête à l'emploi ce qui n'est pas le cas pour la forme intra rectale ; malheureusement aucune étude sur la facilité d'utilisation n'a été réalisée et attention à l'usage chez les moins de 6 mois ; sinon, peut s'avérer plus simple et tout autant efficace.

FYCOMPA® (22 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Evaluation de Fycompa® à différentes posologies dans trois études randomisées en double aveugle versus placebo chez les plus de 12 ans avec une épilepsie réfractaire déjà traitée par un à trois antiépileptiques. Pas de différence à la posologie 2mg mais supériorité versus placebo aux posologies 4, 8 et 12 mg/jour sur le pourcentage de répondeurs, la réduction de fréquence des crises avec une efficacité comparable des posologies 7 et 12 mg/jour. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des sensations vertigineuses, somnolence et céphalées avec des fréquences similaires chez les adultes et chez les enfants-adolescents, sauf pour l'agressivité plus fréquente chez les enfants-adolescents. Traitement symptomatique au rapport bénéfice/risque important de deuxième intention avec de nombreuses alternatives d'une pathologie pouvant entraîner une altération de la qualité de vie. Fardeau modéré mais besoin de santé publique car l'épilepsie pharmaco-résistante reste fréquente. On ne peut savoir si Fycompa® permettrait un impact supplémentaire sur la morbidité ou la qualité de vie et donc si répondra au besoin identifié, il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Aucun essai versus autre antiépileptique et l'efficacité versus placebo reste modeste. Les effets indésirables sont connus, fréquents et potentiellement graves. Pas de preuve apportée dans les études d'un quelconque progrès thérapeutique par rapport à la prise en charge actuelle au prix d'effets indésirables et un doute qui persiste sur une éventuelle toxicité cardiaque et les effets sur la croissance.

INOVELON® (24 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV/ancien avis et nouvelle forme pédiatrique disponible mais pas de nouvel avis publié spécifiquement.

Efficacité en adjuvant des crises d'épilepsie mal contrôlées du syndrome de Lennox-Gastaut démontrée versus placebo avec une réduction de 32,7% de la fréquence des crises totales par 28 jours et une diminution de la sévérité de ces crises. Nombreux arrêts prématurés pour non efficacité du traitement. Effets indésirables les plus fréquents affectent le système nerveux, gastro-intestinal et quelques cas oculaires sans relation d'effet/dose identifié. Traitement symptomatique au rapport bénéfice/risque important d'une pathologie invalidante avec des alternatives thérapeutiques. Fardeau faible mais besoin de santé publique car handicap malgré les thérapeutiques existantes et il est attendu un impact modéré en termes de morbi-mortalité et sur la qualité de vie mais il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique au vu du faible nombre de patients concernés.

- Avis Prescrire® : *La rédaction ne peut se prononcer*

Nouvelle forme disponible mais pas de nouvel essai. Effets indésirables similaires aux autres antiépileptiques. Forme en suspension buvable contient du parabène donc attention aux allergies et la seringue est graduée en ml et non en mg donc attention aux erreurs de doses. Dans cette pathologie résistante aux traitements, la balance bénéfice/risque semble favorable mais il existe trop peu d'évaluation donc la rédaction ne peut se prononcer.

ZONEGRAN® (25 ; 9) chez l'enfant

- Avis HAS : ASMR V

Deux études : une randomisée en double aveugle ; puis une étude d'extension en ouvert chez les patients ayant fini la première étude. Supériorité versus placebo démontrée avec des résultats similaires à ceux observés chez l'adulte dans le premier

essai qui comporte peu de biais, est fiable mais peu de précisions des résultats avec un intervalle de confiance large, et seulement 5% de patients répondeurs en plus donc potentiellement peu efficace et placebo comme comparateur rend l'essai difficilement transposable. Effets indésirables similaires à ceux observés chez l'adulte mais attention à ceux pouvant affecter le développement car il s'agit d'une population pédiatrique. Traitement symptomatique pour une pathologie altérant la qualité de vie avec un rapport bénéfice/risque important mais de seconde intention et il existe des alternatives. Fardeau modéré mais besoin de santé publique. Au vu des données disponibles, difficile de savoir s'il existe un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie donc on ne peut savoir si Zonegran répond au besoin de santé publique identifié et il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Réduction du nombre de crises versus placebo mais au prix d'effets indésirables graves. Extension d'indication aux enfants à partir de 6 ans mais pas de forme pédiatrique adaptée de type sirop par exemple alors que pour les autres antiépileptiques ces formes existent. Donc non car n'apporte pas de progrès et effets potentiellement graves.

Annexe 8 : Tableau antiépileptiques

VACCINS

MENVEO® (11 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Traitement préventif (vaccin tétravalent méningocoque A, C, Y et W135) avec un rapport bénéfice/risque important mais il existe des alternatives et avant 2 ans il n'y pas d'étude donc pas d'AMM pour Menveo® alors que le vaccin tétravalent disponible en France l'est. Essais avec non infériorité dans l'une et supériorité dans l'autre par rapport aux vaccins comparés mais ceux-ci n'ont pas l'AMM en France. Les effets indésirables de Menveo® et des vaccins comparés sont similaires. Le fardeau de santé publique peut être considéré comme faible pour le séro groupe C et pour les autres valences le besoin est ponctuel. Pour le séro groupe A un rappel s'avère nécessaire à 1 an. Donc pas d'impact supplémentaire même si la réponse bactéricide semble plus large, car les séro groupes concernés ne représentent que des besoins ponctuels.

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose*

La réponse est plus immunogène que le vaccin non conjugué mais aucune étude sur l'impact clinique des infections graves à méningocoque post vaccin. Enfin il y aurait plus de réactions locales et générales indésirables.

FLUENZ® (12 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Traitement à visée préventive avec un rapport bénéfice/risque important pour une pathologie contagieuse, aiguë et dont les complications peuvent être graves chez les 2-18 ans. Supériorité de vaccin par voie nasale contre la grippe saisonnière vis-à-vis du nombre de cas de grippe correspondant à la souche du vaccin par rapport au vaccin trivalent inactivé et au placebo mais aucune différence par rapport au vaccin existant vis-à-vis du nombre d'hospitalisations ou du recours aux antibiotiques pour

complications. La grippe est en général plus grave chez les moins de 1 an hors ce vaccin n'est autorisé que à partir de 2 ans. Bien qu'il existe un besoin de santé publique d'améliorer la couverture vaccinale dans les populations à risque car elle reste insuffisante, Fluenz® ne montre pas de différence sur le nombre d'hospitalisations ou sur le recours aux antibiotiques dans cette population à risque versus la prise en charge actuelle. Il n'y a pas d'étude sur l'acceptabilité de la voie d'administration ni d'étude sur la tolérance la seconde année ; donc, il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Non infériorité versus le vaccin injectable acellulaire sur le pourcentage, nombre de cas de grippe et pas de différence sur le nombre de cas graves ni sur les effets secondaires entre ces 2 vaccins. La voie d'administration semble plus pratique mais il n'existe pas de preuve. Son profil l'exclut chez les enfants les plus à risque de grippe donc il n'y a pas de rapport bénéfice/risque supérieur par rapport au vaccin acellulaire mieux connu, mieux éprouvé.

NIMENRIX® (16 ; 9)

- Avis HAS : ASMR I chez les 12-23 mois

ASMR V chez les plus de 2 ans

Le vaccin induit une immunogénicité au moins aussi élevée que les vaccins sur le marché et ceci persiste à 24 mois bien que la décroissance des anticorps pour le sérotype A soit rapide et nécessite probablement une seconde injection pour les sujets à risques. Le profil de tolérance est similaire aux autres vaccins disponibles sauf pour les effets locaux qui sont plus fréquents. Les méningites A, C, Y et W135 sont des infections graves et transmissibles et il s'agit d'un traitement préventif au rapport bénéfice/risque important mais pour lequel il existe des alternatives vaccinales pour les plus de deux ans et les adultes mais pas chez les 12-23 mois en ce qui concerne les sérotypes A, Y et W135. En France le fardeau est faible et seul le sérotype C est

recommandé (pour lequel il existe déjà un vaccin), les autres sérogroupes du vaccin concernent une population particulière dont les besoins chez les plus de 2 ans sont déjà couverts par d'autres vaccins. On ne peut quantifier l'impact supplémentaire qui serait au mieux faible mais au vu de la population concernée il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique. L'apport est important uniquement chez les 12-23 mois.

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose chez les 12-23 mois*
N'apporte rien de nouveau chez les plus de 2 ans.

Le dossier d'évaluation est basé sur la réponse immunogène et non sur l'efficacité clinique. Il n'y a pas eu de comparaison au vaccin Menveo® (autre vaccin tétravalent conjugué ayant l'AMM mais pas encore examiné par la commission de transparence au moment de la rédaction de l'article)). Il existe une non infériorité versus vaccin non conjugué tétravalent chez les plus de deux ans et versus vaccin monovalent chez les 12-23 mois bien qu'il semble avoir plus de répondeurs avec une persistance des anticorps à 24 mois. Les effets indésirables sont ceux des vaccins en général bien que plus de réactions locales qu'avec les autres vaccins tétravalents. L'utilisation est aussi simple que pour le vaccin Menveo® (poudre à reconstituer). Il s'agit d'un progrès pour les 12-23 mois où la balance bénéfique/risque est acceptable mais uniquement en cas de besoin vaccinal pour les sérogroupes A, Y et W135. Un obstacle : le vaccin n'est disponible qu'en centre de vaccination et non remboursé.

HEXYON® (22 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Données d'immunogénicité qui montrent une réponse satisfaisante (supérieure aux seuils protecteurs définis) et une non infériorité versus infanrix® hexa. Aucune donnée sur les nourrissons immunodéprimés ou prématurés. Tolérance similaire à l'infanrix® hexa en dehors de réactions locales plus fréquentes. Traitement préventif au rapport bénéfique/risque important mais avec des alternatives d'une pathologie grave. Fardeau faible chez l'enfant mais modéré chez l'adulte pour l'hépatite B avec priorité établie de santé publique avec besoin de maintenir une couverture vaccinale élevée et même si

les vaccins disponibles couvrent déjà les valences concernées, Hexyon® peut aider en cas de situations de besoin avec tensions d'approvisionnement de par sa disponibilité. Même si plus de réactions locales que l'infanrix® hexa, seringue prête à l'emploi plus simple donc présente un intérêt de santé publique au même titre que l'infanrix® hexa.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Vaccin aussi efficace que l'infanrix® hexa avec plus d'effets secondaires locaux mais aussi plus simple d'utilisation donc la balance bénéfice/risque fait qu'il vaut mieux en rester à infanrix® hexa qui de plus est mieux éprouvé.

BEXSERO® (23 ; 9)

- Avis HAS : ASMR II

Premier vaccin anti-méningococcique recombinant vis-à-vis des souches du séro groupe B évalué sur des données d'immunogénicité et de tolérance. Réponse vaccinale généralement élevée avec les différents schémas vaccinaux définis par l'AMM : chez les nourrissons de 2 à 5 mois (37 à 100% de protection selon les antigènes), chez les nourrissons de 6 à 23 mois (63 à 100% de protection selon les antigènes), chez les enfants de 2 à 10 ans mais aussi chez les adolescents et adultes après 11 ans (91 à 100% de protection selon les antigènes). Mais baisse rapide de la séroprotection 6 mois après la primo vaccination bien que baisse différente selon les antigènes/anticorps donc la durée de protection et la nécessité de rappels ne sont pas établis. Profil de tolérance considéré comme acceptable mais nombreuses réactions locales et incertitudes sur d'éventuelles réactions systémiques potentiellement graves. Traitement préventif au rapport bénéfice/risque important sans alternative d'une pathologie sévère. Poids de santé publique faible car peu fréquente mais grave et on observe une augmentation de la prévalence des infections invasives à méningocoque donc besoin de santé publique établi. Impact sur la morbi-mortalité attendu est faible car peu de ces infections sont dues au séro groupe B et l'efficacité du vaccin dépend d'une couverture vaccinale importante. La transposabilité n'est pas assurée et il

persiste des incertitudes sur la tolérance, la durée de protection mais aussi sur le nombre de rappels. Il existe un impact potentiel sur le système de soins qui reste à déterminer mais Bexsero® peut apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié et il est donc attendu un intérêt de santé publique considéré comme faible.

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose*

Les données reposent sur des résultats de réponse immunitaire et sur l'étude in vitro de l'activité bactéricide des anticorps sériques en présence de complément humain, pas d'étude sur l'efficacité clinique. Effets indésirables fréquents surtout locaux et fièvre. Le vaccin mérite d'être testé sur ses conséquences cliniques et la faible incidence des infections invasives à méningocoque B ne justifie pas d'une vaccination systématique mais peut-être plus en cas d'épidémie.

PREVENAR 13® (26 ; 9) chez les 6-49 ans

- Avis HAS : ASMR IV

Etude pivot en ouvert chez le 6-17 ans : non infériorité pour les 6-9 ans sur les 13 valences versus les 2 mois-2 ans et non infériorité pour 12 valences sur 13 chez les 10-17 ans versus les 6-9 ans (résultats très proches de la borne de non infériorité pour la 13^{ème} valence). Une autre étude ouverte a montré que Prevenar 13® était aussi immunogène chez les 18-49 ans que les 60-64 ans pour les 13 valences. Deux autres études chez des patients immunodéprimés ont rassuré sur l'efficacité du vaccin dans les populations à risque. Mais pas de donnée ou essai sur la réduction des infections invasives ou sur la mortalité. Pour les effets indésirables, chez les 6-17 ans augmentation de la durée du sommeil et irritabilité et réactions locales chez les 18-49 ans. Donc traitement préventif d'une pathologie grave avec un rapport immunogénicité/effets indésirables important même chez les immunodéprimés et à utiliser en association avec Prevenar 23® car plus immunogène mais moins de valence. Fardeau modéré mais priorité établie de santé publique. On peut attendre un impact supplémentaire avec Prevenar 13® car plus immunogène mais on ne peut quantifier

cet impact sur la morbi-mortalité et la transposabilité n'est pas assurée mais Prevenar 13 participe à la réponse au besoin de santé publique bien que cet intérêt ne soit pas quantifiable.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Infection potentiellement grave selon la population et l'efficacité clinique de Prevenar 23 n'est pas probante. Les résultats sont basés sur des données d'immunogénicité et non cliniques avec une efficacité chez tous types de population : bonne santé, immunodéprimé et patients atteints de HIV ou drépanocytaires. Plus immunogène que le Prevenar 23 et diminue la fréquence des infections invasives chez le 2-23 mois donc à préférer au Prevenar 23 si besoin de vaccination.

IXIARO® (27 ; 9)

- Avis HAS : ASMR II

L'extension d'indication dès 2 mois repose sur un essai en zone d'endémie randomisé, ouverte pour évaluer la tolérance versus Prevenar® ou Havrix®. Les évènements indésirables graves à J56 ont été similaires entre tous les vaccins et la majorité des effets secondaires était d'intensité légère. L'immunogénicité a été évaluée après 2 injections à doses appropriées selon l'âge en tant que critère secondaire (faible niveau de preuve) avec pourcentage de séroconversion supérieur ou égal à 99,2% à J56 quel que soit l'âge mais avec une diminution de ce pourcentage à 7 mois à 85,5% on ne peut donc présumer de la persistance d'une immunité à long terme et du besoin d'éventuel rappel(s). Traitement préventif d'une pathologie rarement symptomatique mais potentiellement grave, mortelle ou aux séquelles neuropsychiques graves et plus ou moins permanentes. Fardeau faible et pas de priorité établie de santé publique en France mais besoin de lutte vectorielle et individuel au cas par cas selon les populations. Avec les données de cette seule étude on ne peut établir l'impact sur la morbi-mortalité donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique mais le rapport

bénéfice/risque est important et il n'existe pas d'alternative. Donc est un vrai plus dans la population pédiatrique vivant en zone endémique.

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose*

Pathologie rare exceptionnelle chez les voyageurs mais il n'existe pas de traitement antiviral. Immunogène avec le même ordre de taux de séroconversion que chez l'adulte à 6 mois. Le profil d'effets indésirables est acceptable et peu grave mais on ne dispose pas d'étude pour évaluer d'éventuelles interactions avec d'autres vaccins. Attention à l'injection de ne pas se tromper de dose car demi-dose à injecter en dessous de 3 ans donc risque d'erreur. Donc est un plus mais peu de recul donc vacciner au cas par cas les patients concernés par l'indication de ce vaccin.

Annexe 9 : Tableau vaccins

IMMUNOMODULATEURS

ENBREL® (13 ; 9) dans l'arthrite idiopathique juvénile

- Avis HAS : ASMR II

Extension de l'indication dans l'arthrite idiopathique juvénile de 2 à 4 ans avec une efficacité et une tolérance similaires à la population de plus de 4 ans mais les résultats sont basés sur une étude post hoc en sous-groupe chez les 2-3 ans avec entanercept seul versus méthotrexate ou versus entanercept + méthotrexate. Il semblerait y avoir moins d'effets indésirables qu'avec le méthotrexate. Il s'agit d'une pathologie invalidante et grave, Enbrel® est un traitement symptomatique de seconde intention avec un rapport bénéfice/risque important mais il existe des alternatives (disponibles à partir de 4 ans). Donc même ASMR qu'en 2002 pour les plus de 4 ans en cas de réponse insuffisante au méthotrexate.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Cette nouvelle indication ne change rien et distinguer les 3 pathologies n'apporte rien de plus. Reste toujours en seconde intention après le méthotrexate et surveiller les effets secondaires toujours car potentiellement graves.

HUMIRA® (15 ; 9) dans la Spondylarthrite Ankylosante (SpA)

- Avis HAS : ASMR II

Dans les spondylarthrites ankylosantes, efficacité supérieure au placebo sur le critère principal (ASAS 40) et ceux secondaires (9 au total) mais plus d'effets indésirables. La transposabilité est limitée car la durée de l'étude est limitée. L'évolution de la pathologie se fait vers une forme ankylosante, il s'agit d'un traitement symptomatique de deuxième intention sans alternative thérapeutique disponible et avec un rapport bénéfice/risque important. Le fardeau est modéré, il existe une priorité établie de santé

publique, l'impact à court terme est considéré comme faible (étude sur 12 semaines), il n'est donc pas attendu d'impact sur l'organisation des soins et la transposabilité n'est pas assurée. Donc impact de santé publique attendu est faible.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Humira® semble avoir une meilleure balance bénéfique/risque que les autres anti-TNF alpha. Efficace versus placebo dans la population générale et dans le sous-groupe concerné par l'indication. Attention tout de même car il existe de nombreux effets indésirables donc réserver ce traitement aux spondylarthrites sévères avec signes inflammatoires et échec du traitement.

CERTICAN® (17 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Essai Certican® + Tacrolimus à doses réduites versus Tacrolimus à dose standard et corticoïdes dans les deux cas. Non infériorité sur le critère principal (critère composite d'échec du traitement), avec rejet aigu confirmé par biopsie réduit à 12 mois sous Certican® + Tacrolimus à doses réduites (mais pas à 24 mois) ainsi que pour le critère rejet aigu à 12 et à 24 mois, diminution du débit de filtration glomérulaire réduit à 12 et à 24 mois aussi et non infériorité pour les autres critères (perte du greffon, décès). Profil de tolérance a priori similaire mais à surveiller. Par contre aucune donnée versus trithérapie immunosuppressive normalement préconisée. La pathologie concernée est grave, il s'agit d'un traitement préventif de première intention avec un rapport bénéfique/risque important et avec des alternatives existantes. Le fardeau est faible mais il existe un besoin de santé publique dans le cadre des priorités établies. Il n'est pas attendu d'impact de morbi-mortalité, au mieux un impact faible sur la préservation de la fonction rénale et on ne peut quantifier l'impact sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins. Donc Certican® n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin identifié et donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique supplémentaire.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas d'étude versus la trithérapie immunosuppressive habituelle et l'essai réalisé ne montre qu'une non infériorité et non une supériorité. Enfin on s'attend à un surcroît d'effets indésirables avec l'évérolimus versus Tacrolimus seul même si profil de tolérance semble similaire dans l'étude.

HUMIRA® (20 ; 9) dans les formes modérées de la maladie de Crohn

- Avis HAS : ASMR V

Analyses de sous-groupes à posteriori issu de deux études d'induction et de deux études de maintien de la rémission clinique. Dans les études d'induction, supériorité d'Humira versus placebo sur la rémission clinique ainsi que dans les études de maintien de la rémission clinique pour des formes modérées à sévères dans les 4 études (stratification à posteriori). En termes de tolérance la fréquence des effets indésirables était similaire entre les formes sévères et modérées. Il s'agit d'un traitement symptomatique de seconde intention avec alternatives au rapport bénéfice/risque important pour une pathologie à la morbidité élevée mais avec un fardeau faible pour la sous-population concernée bien qu'il existe une priorité établie de santé publique. Aucune donnée versus Remicade® (or il s'agit du traitement de référence, c'est le comparateur pertinent), il n'est donc pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité mais le mode d'administration versus Remicade® (stylo ou seringue pré remplie versus poudre pour solution à diluer en perfusion) pourrait apporter un impact sur la qualité de vie mais n'étant pas documenté il n'est pas quantifiable. La réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié que pourrait apporter Humira n'est donc que très limitée et il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

La forme d'administration semble plus simple mais aucune comparaison versus traitement actif (Remicade®). Les études montrent que l'efficacité est similaire en

termes de pourcentages versus placebo (pas de comparaison directe) et le profil d'effets indésirables est similaire. Donc léger mieux sur le mode d'administration uniquement.

HUMIRA® (21 ; 9) et Crohn de l'enfant

- Avis HAS : ASMR V

Etude avec une phase d'induction ouverte de deux semaines puis une phase de maintien ou randomisation en deux groupes pour comparaison de posologie d'Humira® faible dose ou forte dose (préconisée par l'AMM) . Pas de différence sur le taux de rémission clinique à 26 et à 52 semaines et poursuite du suivi des patients de l'étude en ouvert sur 268 semaines dont l'analyse intermédiaire à 108 semaines pour le moment ne permet pas de conclure sur l'efficacité au long terme d'Humira®. Effets indésirables chez 96% des patients, en majorité il s'agissait d'une infection. Traitement symptomatique avec un rapport bénéfice/risque important de seconde intention avec des alternatives d'une pathologie invalidante pouvant entraîner une dégradation de la qualité de vie. Fardeau de santé publique faible mais priorité établie de santé publique avec une morbidité élevée. Pas de comparateur cliniquement pertinent utilisé dans les études (comme le Remicade®) donc on ne peut attendre d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité mais le mode d'administration suggère une amélioration de la qualité de vie qui n'est pas quantifiable avec les données disponibles. Apporte une réponse très limitée au besoin de santé publique identifié mais il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *La rédaction ne peut se prononcer*

Mode d'administration par voie sous cutanée versus perfusion intra veineuse en milieu hospitalier pour le Remicade® est un avantage mais la balance bénéfice/risque des anti-TNF alpha est souvent incertaine chez les enfants, les études sont donc à poursuivre.

STELARA® (25 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Deux études randomisées en double aveugle versus placebo chez des patients ayant un Rhumatisme Psoriasique (RP) actif malgré un traitement par AINS ou un Traitement de Fond Anti Rhumatismal Non Biologique (DMARD). Supériorité versus placebo à la 24^{ème} semaine de traitement sur le critère principal (échelle ACR 20) et ce chez les patients ou non sous méthotrexate dans la première étude, mais dans la seconde étude pas de différence versus placebo en sous-groupe pour les patients sous méthotrexate. L'efficacité a été confirmée à 24 semaines pour les critères secondaires, sauf dans la seconde étude où l'efficacité sur l'échelle ACR n'était pas différente versus placebo, avec un maintien de ces résultats à 56 et 60 semaines, un effet sur la qualité de vie et aussi sur la destruction articulaire (ralentissement). Le profil de tolérance est similaire à celui dans le psoriasis avec comme principal effet secondaire les infections. Traitement symptomatique d'une pathologie chronique potentiellement grave. Rapport bénéfice/risque moyen car pas de comparaison versus comparateur actif alors que cela était possible et effets de modeste amplitude versus placebo et surtout démontrés sur les critères secondaires. Il existe des alternatives, traitement de seconde intention seul ou avec du méthotrexate mais pas de comparaison versus anti-TNF. Le fardeau est faible et besoin de santé publique identifié mais il n'est pas attendu d'impact ou d'intérêt de santé publique au vu des données disponibles.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas de comparaison versus anti-TNF alpha mais uniquement versus placebo où les effets ne sont pas plus importants que ceux des anti-TNF alpha par comparaison indirecte. Effets secondaires à type d'immunodépression donc profil de tolérance pas mieux non plus. Au total pas d'efficacité supplémentaire et moins éprouvé que les anti-TNF alpha donc préférer ces derniers.

CIMZIA® (26 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Dans le rhumatisme psoriasique (RP), étude randomisé versus placebo en double aveugle de deux schémas de posologie de 24 semaines ; puis jusqu'à 48 semaines en simple aveugle, et en ouvert de 216 semaines chez patient avec un RP actif sous méthotrexate, mais non adapté car pas de comparaison versus autre anti-TNF alpha. Deux co-critères principaux : ACR 20 à la 12^{ème} semaine avec une réduction de 33,7% pour la posologie 200mg/2semaines et de 27,6% pour la posologie 400mg/4semaines ; et le score de Sharp modifié à la 24^{ème} semaine ; mais les conclusions sont non plausibles, et surestimation de la progression radiologique en raison de l'imputation linéaire. Pas de différence à la 48^{ème} semaine mais les résultats sont obtenus par extrapolation. Effets indésirables les plus fréquents étaient les infections mais les données sont limitées à long terme. Donc traitement symptomatique d'une pathologie chronique et invalidante avec une évaluation versus placebo de faible niveau de preuve car post hoc et un rapport bénéfice/risque moyen. Il existe des alternatives et c'est un traitement de seconde intention. Fardeau faible et besoin de santé publique mais les données d'efficacité et tolérance sont limitées donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique supplémentaire.

Dans la spondylarthrite axiale active avec échec des AINS évaluation versus placebo à 24 semaines avec deux posologies (200mg/2semaines et 400mg/4semaines). Evaluation par ASAS 20 à 12 semaines avec réduction moyenne de 19,3% et de 25,2% respectivement pour les posologies 200mg et 400mg ; or, la différence attendue de 30% utilisée pour calculer le nombre de patients à inclure n'est pas atteinte. Critère secondaire était l'ASAS 40 (plus pertinent) avec une différence statistiquement significative. Pas de comparaison versus autre anti-TNF alpha et pour les patients ayant déjà été traités par anti-TNF alpha, pas de différence versus placebo. Evènements indésirables surtout à type d'infections mais les données restent limitées à long terme. Traitement symptomatique avec peu d'alternatives de seconde intention d'une pathologie chronique invalidante et avec un rapport bénéfice/risque important. Fardeau faible mais besoin de santé publique mais l'absence de données d'efficacité

versus traitement actif et les données limitées de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Les anti-TNF alpha sont une option en cas d'échec des autres traitements mais pas de comparaison versus traitement actif et uniquement versus placebo où pas de réel progrès démontré. Les effets indésirables sont voisins de ceux des autres anti-TNF alpha utilisés avec notamment des infections potentiellement mortelles, des lymphomes et cancers et un risque hémorragique mal cerné. Donc en rester aux autres anti-TNF alpha mieux éprouvés.

ILARIS® (27 ; 9)

- Avis HAS : ASMR III

Etude versus placebo d'une dose unique d'Ilaris® dans l'arthrite systémique avec fièvre avec au moins 2 articulations actives et une CRP > à 30mg/L. A 15jours, réponse ACR 30 pédiatrique adapté (critère principal) de 84% versus 10% sous placebo soit une différence absolue de 74% et avec 14% versus 90% d'arrêt du traitement pour efficacité insuffisante et aucun pour effets indésirable. Puis seconde étude avec les patients répondeurs montrant une réduction des doses de corticoïdes chez 44,5% des patients mais non comparatif donc faible niveau de preuve. Dans la deuxième partie de l'étude, évaluation des rechutes avec un délai de 7,9 mois sous placebo et non évaluable sous Ilaris® car trop faible mais estimation de la réduction du risque relatif de rechute à 64% par rapport au placebo. Données de suivi restent limitées. Evènements indésirables principalement marqués par des infections de sévérité légère à moyenne et effets indésirables graves chez 16,9% des patients mais médiane de suivi courte. Traitement symptomatique de seconde intention avec une seule alternative, au rapport bénéfice/risque important. Fardeau faible mais priorité établie de santé publique. Pas de comparaison versus traitement actif donc l'impact attendu sur la morbidité est modéré et l'impact supplémentaire par rapport à la prise en charge

actuelle ne peut être déterminé, ni sur la qualité de vie bien que supposé au vu des résultats fonctionnels et de la transposabilité acceptable. Donc réponse partielle au besoin identifié, un intérêt de santé publique faible est donc attendu.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas de comparaison versus autre immunosuppresseur anti IL1 Beta mais essai versus placebo qui démontre son efficacité. Attention au risque important d'immunodépression et au syndrome d'activation macrophagique. Administration tous les mois en ville versus administration tous les 15 jours à l'hôpital. Même effets positifs et négatifs que les autres immunosuppresseurs mais différence sur le mode d'administration ; très onéreux ; attention à bien surveiller les effets à long terme qui sont encore mal connus.

KINERET® (28 ; 9) dans les syndromes périodiques associés à la cryopyrine(CAPS).

- Avis HAS : ASMR II

Etude ouverte mono centrique prospective évaluant l'efficacité et la tolérance de Kineret® chez des patients atteints de syndrome chronique infantile neurologique (CINCA qui fait partie des CAPS), cutané et articulaire après 3 à 4 mois de traitement avec comme critère principal la variation du DSSS (score journalier de sévérité des symptômes évalué par le patient et son entourage) et du taux de SAA. Diminution du DSSS de 3,5 points et variation du taux de SAA de 149 mg/L à 6mg/L entre 3 et 6 mois après l'inclusion et diminution aussi sur les critères secondaire (EVA, Pression intra crânienne, surface de rash cutané, nombre d'articulations douloureuses et enraidies et score d'intensité de l'œdème papillaire) mais sans modification de l'acuité visuelle ni de l'audition. On note aussi une diminution des taux de SAA moyen à 60 mois de 217 mg/l ainsi que celui de la CRP et de la VS mais attention, données uniquement chez 22 patients bien que similaires dans deux autres études sur le CINCA et aussi dans deux études sur le MWS (syndrome de Muckle-Wells) et FCAS (Le syndrome familial

auto-inflammatoire au froid). Profil de tolérance similaire aux patients traités pour polyarthrite rhumatoïde avec comme effets indésirables les plus fréquents céphalées, infections et réactions locales au point d'injection. Traitement symptomatique de pathologies invalidantes mais existe des alternatives. Traitement de première intention au rapport bénéfice/risque important. Poids faible mais besoin de santé publique. L'impact sur la morbi-mortalité n'est pas quantifiable car pas de comparaison versus inhibiteurs de l'interleukine et il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins et la transposabilité n'est pas assurée. Donc apporte une réponse partielle au besoin de santé publique mais au vu de la rareté des pathologies, il n'est pas attendu d'impact de santé publique. On note qu'il s'agit d'un traitement efficace, sans autre alternative chez les moins de 2 ans et passant la barrière hémato-encéphalique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Pathologies rares sans traitement curatif et les traitements disponibles ne le sont qu'à partir de 2 ans avec une efficacité sur l'amylose rénale mais pas sur les complications neurosensorielles et avec les effets indésirables des immunosuppresseurs. Ce traitement est autorisé dès 8 mois mais aucun essai comparatif versus Ilaris® et études non comparatives sur des formes graves donc avec des écarts au protocole. Efficacité rapide en quelques jours avec normalisation de la protéine amyloïde, amélioration de la qualité de vie à 5 ans et diminution des marqueurs inflammatoires de l'atteinte neurosensorielle avec une stabilisation de ces atteintes. Effets indésirables à type d'hypersensibilité et d'immunosuppression et l'inconvénient est une injection journalière versus bimensuelle avec des seringues peu adaptées. Donc utile dans les formes graves.

SIMPONI® (28 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Evaluation dans deux études comme traitement d'induction et d'entretien dans la RCH modérée à sévère malgré un traitement par corticoïdes, 5ASA et/ou immunomodulateurs, versus placebo randomisées, en double aveugle. Première étude en phase d'induction ayant montré une différence à la 6^{ème} semaine en termes de réponse clinique (critère principal) de 22,1% en faveur de Simponi®. Deuxième étude en phase d'entretien chez des patients ayant obtenu une réponse en phase d'induction avec à la semaine 54, sous posologie 100mg 50,6%, sous posologie 50mg 47,1% et sous placebo 31,4% de patients ayant une réponse clinique maintenue. On note le choix du placebo comme comparateur et le choix de la réponse clinique comme critère principal et non de la rémission clinique comme recommandée plus habituellement. En terme de tolérance pas de nouveau signal identifié et les effets indésirables les plus fréquents étaient de type infections et troubles gastro-intestinaux mais les données à long terme sont limitées. Traitement symptomatique d'une pathologie aux complications graves altérant la qualité de vie. Evaluation uniquement versus placebo et indirectement versus autres anti TNF alpha donc pas de conclusion possible sur l'efficacité ou sur la tolérance versus autres anti TNF alpha. Rapport bénéfice/risque important mais il existe des alternatives, c'est un traitement de seconde intention. Fardeau faible mais besoin de santé publique identifié, l'impact sur l'organisation des soins est difficile à quantifier et données limitées car pas de comparaison directe versus traitements habituels donc on ne peut évaluer l'intérêt de santé publique versus les autres traitements disponibles.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Les anti-TNF alpha sont une option dans la RCH en cas d'échec du traitement de première intention mais Simponi® est le troisième anti-TNF alpha autorisé et ce sans comparaison versus les autres anti-TNF alpha ou autres traitements et uniquement versus placebo. Le profil d'effets indésirables est chargé comme pour les autres anti-TNF alpha avec peut-être plus d'effets neuropsychiques, d'effets cardio-vasculaires et

un potentiel dysfonctionnement du dispositif d'auto-injection. En conclusion, en rester aux autres anti-TNF alpha mieux éprouvés.

AUBAGIO® (29 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Deux études randomisées en double aveugle versus placebo chez des patients atteints de Sclérose En Plaques (SEP) récurrentes majoritairement rémittentes. Réduction du taux de poussées annuelles de 0,37 versus 0,54 et de 0,32 versus 0,50 sous traitement versus placebo avec réduction du risque de progression de handicap confirmé à 3 mois mais pas à 6 mois. Dans une autre étude ouverte, non infériorité versus interféron bêta-1a sur le risque d'échec du traitement (pas de données sur le taux de poussées annuelles ni sur la progression du handicap). Pas d'événement indésirable inattendu au long terme et les effets indésirables les plus fréquents ont été gripes, infections des voies respiratoires supérieures, infections urinaires, paresthésies, diarrhées, augmentation des ALAT, nausées et alopecies ; attention contre-indication en cas de grossesse. Il s'agit d'un traitement de fond à visée préventive d'une pathologie aux manifestations multiples, invalidante avec un rapport bénéfice/risque important et pour lequel il existe des alternatives. Fardeau est modéré mais il existe une priorité établie de santé publique. On ne dispose que d'un seul essai versus interféron bêta-1a et les données ne permettent pas d'attendre un impact supplémentaire en termes de réduction de morbidité mais il y a une satisfaction significative du patient. C'est une forme orale et non injectable donc potentiel effet sur l'organisation des soins mais difficilement appréciable car les autres alternatives sont sous forme auto-injectable. Donc il n'est pas attendu de réponse supplémentaire au besoin identifié, ni attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord.*

Un seul essai comparatif non aveugle et deux essais versus placebo sans progrès versus interféron sur les poussées avec même moins d'efficacité aux dosages 7 et 14 mg mais manque de puissance statistique de l'étude ; et versus placebo diminution du nombre de poussées à 1/3 ans versus 1/2 par an sous placebo donc faible efficacité clinique. Sur

le critère d'aggravation du handicap, pas d'évaluation versus comparateur actif et sans différence versus placebo. Effets indésirables de type digestifs, cardio-vasculaires et hématologiques. Pas de preuve que au moins aussi efficace que l'interféron bêta avec une efficacité qui semble faible versus placebo donc en rester au traitement de référence car mieux éprouvé et expose à moins d'effets indésirables.

TECFIDERA® (29 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Deux études comparant Tecfidera® 200mg 2 prises par jour (posologie AMM) et 3 prises par jour versus placebo pendant 2 ans chez des patients atteints de SEP rémittente récurrente. Résultats montrent dans la première étude 27% de patients avec poussées sous traitement versus 46% sous placebo (HR à 0,51) et dans la seconde étude, le taux annuel de poussées était diminué de 0,22 sous traitement versus 0,4 sous placebo. Pour le risque de progression du handicap, diminution à 12 semaines dans la première étude, mais sans différence à 24 semaines ; et pas de différence dans la seconde étude ; mais l'analyse groupée des deux études a montré une diminution du risque de progression du handicap à deux ans, avec progression de l'EDSS (Expanded disability status scale) à 12 et 24 semaines. Efficacité versus autres immunomodulateurs comparée indirectement par méta-analyses qui montre une supériorité de Tecfidera® sur le taux annualisé de poussées versus placebo, interférons bêta-1a et 1b, acétate de glatiramère et tériflunomide mais sans différence sur le risque de progression du handicap versus les autres traitements. Effets indésirables rapportés les plus fréquemment ont été les bouffées congestives et les effets gastro-intestinaux. Il s'agit d'un traitement de fond préventif au rapport bénéfice/risque important avec des alternatives et fardeau modéré mais priorité établie de santé publique. Les essais montrent une diminution de la morbidité versus placebo mais pas de comparaison directe versus traitement actif, seulement une analyse indirecte qui montre un impact supplémentaire. Amélioration statistiquement significative mais cliniquement non pertinente sur la composante physique avec de nombreux et fréquents effets

indésirables. Certes forme orale versus formes injectables mais formes auto injectables pour les autres traitements disponibles donc il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. Donc Tecfidera® n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin identifié et il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Le mode d'action de Tecfidera® est mal connu dans la SEP. On dispose de deux essais versus placebo qui montrent un gain sur la fréquence des poussées mais sans effet démontré sur l'évolution du handicap clinique et ce au prix d'effets indésirables fréquents. Donc aucun progrès démontré versus traitements actuels, ne représente une alternative que lorsque l'interféron bêta n'est pas utilisable mais ne fait pas mieux que le fingolimod per os avec un risque de lymphopénie.

ENBREL® (33 ; 9) dans la SpA

- Avis HAS : ASMR V

Etude contrôlée randomisée en double aveugle versus placebo chez des patients avec une spondylarthrite axiale non contrôlée malgré un traitement par AINS optimal. Différence du taux de patients répondeurs ASAS 40 entre les deux groupes à la 12^{ème} semaine de 16,64% (or différence prévue de 25% pour calculer le nombre de sujets nécessaires). Supériorité d'Enbrel® sur les critères secondaires versus placebo (ASAS 20, pourcentage de rémission partielle, ASA 5/6, composant de l'ASAS, BASDAI 50, hs CRP, BASFI, BASMI, Score IRM SPARCC, ASspi MRI, EQ5D, EVA, SF36, WPAI, les enthésites (MASES) et l'atteinte périphérique) évaluant à la fois la réponse au traitement, l'activité de la maladie, la capacité fonctionnelle, la mobilité, l'inflammation des sacro-iliaques et du rachis et la qualité de vie avec des effets dès la deuxième semaine et qui se sont maintenus dans la partie ouverte de l'étude. Pas de comparaison versus autre anti-TNF de la spondylarthrite axiale et profil de tolérance similaire à celui dans les autres indications avec surtout érythèmes, réactions au site d'injection et rhinopharyngites. Traitement symptomatique de deuxième intention

avec alternative au rapport bénéfice/risque important d'une pathologie affectant la mobilité et la capacité fonctionnelle. Faible poids et besoin de santé publique identifié mais les données disponibles ne sont pas comparatives versus traitements actifs donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Il s'agit du troisième anti-TNF autorisé dans la spondylarthrite axiale. Pas de comparaison versus autres anti TNF-alpha, uniquement versus placebo, et a priori pas d'avantage par rapport aux autres anti-TNF sur l'efficacité ou sur les effets secondaires donc préférer en rester aux traitements actuels mieux connus.

PLEGRIDY® (41 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Evaluation de l'efficacité versus placebo dans une étude randomisée en double-aveugle de un an chez des patients avec une SEP-RR. Supériorité sur le taux annualisé de poussées et sur le risque de progression du handicap avec diminutions relatives respectives de 36% et de 38%. Comparaison indirecte par méta-analyse versus autres immuno-modulateurs injectables n'a montré aucune différence entre les traitements (et supériorité versus placebo). En termes de tolérance, les effets secondaires les plus fréquents ont été une réaction au point d'injection et des syndromes pseudo-grippaux. Traitement de fond à visée préventive avec rapport bénéfice/risque important et alternatives possibles en première intention d'une pathologie invalidante. Il n'est pas attendu d'impact de santé publique en raison des alternatives disponibles.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas d'essai versus interféron bêta non pegylé mais uniquement versus placebo avec des résultats d'efficacité qui semblent du même ordre que interféron bêta non pegylé : diminution de 30% des poussées annuelles, mais résultats de comparaisons indirectes ; donc, faible niveau de preuve, et pas de données sur l'aggravation du handicap. Effets

indésirables connus locaux et syndromes grippaux. L'avantage est qu'il y a moins d'injections qu'avec l'interféron bêta non pegylé. Donc, efficace mais on ne sait pas si aussi efficace, avec un rapport bénéfice/risque qui est similaire ; donc non, n'apporte pas plus que les thérapeutiques disponibles.

Annexe 10 : Tableau immuno-modulateurs

ANTIVIRAUX

BARACLUDE® (11 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Pathologie (VHB) potentiellement grave, avec un profil de sécurité et d'efficacité en cas de VHB chronique décompensé comparable à l'adéfovir avec même une supériorité sur la réponse virologique et biochimique, ce même en cas de séroconversion Hbe, et avec un profil de tolérance comparable. Attention à toutefois bien respecter les précautions d'emploi, mises en garde et contre-indications surtout sur la fonction rénale, l'augmentation des bicarbonates et en cas de résistance à la lamivudine. Il s'agit d'un traitement curatif de première intention avec peu d'alternatives en cas de VHB décompensé mais le fardeau de santé publique est faible avec toutefois un besoin identifié : l'amélioration de la prise en charge dans le cadre du plan national de lutte contre les hépatites B et C. L'impact de santé publique attendu est donc faible.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Versus adéfovir la réponse virologique est plus importante mais cela n'a au final aucune différence sur l'évolution de la fonction hépatique avec des effets secondaires similaires. Son efficacité est plus importante que la lamivudine mais on possède moins de recul d'utilisation avec un risque de résistance plus important en cas de résistance à la lamivudine et il semblerait qu'il soit cancérigène chez le rongeur. Donc pourquoi pas.

STRIBLID® (14 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V chez patients naïfs de traitements
SMR insuffisant chez patients prétraités

Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral, il existe une non infériorité sur le critère de jugement principal : réponse virologique et sur le critère secondaire : réponse immunologique, versus les comparateurs (Atripla® et Truvada®+atazanavir/ritonavir) dans 2 études. Le rapport bénéfice/risque est important.

Chez les patients préalablement traités : en cas d'échec virologique, à 48 semaines, il a été observé une mutation avec résistance plus importante versus Truvada®+atazanavir/ritonavir et versus Atripla®, confirmée à 96 semaines ce avec des mutations de résistance associées aux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse. Le rapport bénéfice/risque est mal établi.

En commun aux deux avis : Striblid® présente un profil de tolérance plutôt bon, similaire à ceux des comparateurs, sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale mais il existe peu de données chez la femme (moins de 10% des effectifs), ainsi que des données très limitées chez les plus de 65 ans, au stade avancé de l'infection ou si infection par un autre type que VIH 1 sous type B ou si co-infection par le VHB ou VHC. Il s'agit d'un traitement d'une pathologie grave et il existe des alternatives tant pour les patients naïfs que ceux préalablement traités. Le fardeau représenté par les patients naïfs est faible mais il s'agit d'une priorité établie de santé publique, mais on ne peut estimer directement l'impact en terme de morbi-mortalité ni en terme de qualité de vie mais il ne semble pas y avoir de différence avec les traitements existants il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Les essais montrent une non infériorité versus traitements existants et le profil d'effets indésirables ne montre pas de progrès, il existe même une toxicité rénale et de nombreuses interactions. Enfin il n'existe pas de progrès non plus sur la galénique puisque qu'il y a une prise par jour tout comme avec l'Atripla® ; donc aucune différence montrée versus la prise en charge actuelle.

VIREAD® (19 ; 9) et VHB chronique chez les 12-18 ans

- Avis HAS : ASMR IV

Etude randomisée en double aveugle versus placebo chez des patients de 12 à 17 ans atteints d'une hépatite B chronique et avec une maladie hépatique compensée. Réduction de la charge virale à 72 semaines pour 88% des patients traités versus 0% sous placebo mais avec une séroconversion Ag HBe plus fréquente (21% versus 15%), ces résultats sont concordants avec ceux observés chez l'adulte, ainsi que pour les effets secondaires : tubulopathies rénales proximales avec régression à l'arrêt incertaine et diminution de densité osseuse). Traitement à visée curative de première intention avec un rapport bénéfice/risque important d'une pathologie pouvant entraîner le pronostic vital et il n'existe pas d'autre traitement dans cette indication ayant l'AMM pour la population pédiatrique. Fardeau faible mais besoin de santé publique dans la population pédiatrique car les possibilités restent restreintes. On ne peut quantifier l'impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie ou l'organisation des soins et la transposabilité des résultats est discutable donc il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Effet antiviral (sur la charge virale) mais attention aux effets secondaires notamment osseux donc si possible à prescrire après la puberté et essayer de mieux cerner la balance bénéfice/risque à long terme même si semble avoir un intérêt.

VIREAD® (20 ; 9) dans le VIH de l'enfant

- Avis HAS : ASMR V

Essai versus placebo avec dans chaque cas traitement de base optimisé par génotype chez des patient de 12 à 17 ans atteints par le VIH 1 en échec de traitement. A 24 semaines pas de différence entre les deux groupes sur la variation de la charge virale et de même à la 48ème semaine. Seconde étude ayant montré la non infériorité du Viread® versus zidovudine et stavudine. Traitement symptomatique de seconde intention avec existence d'alternatives, fardeau faible mais besoin de santé publique

car peu de traitements disponibles pour la population pédiatrique. Les données ne permettent pas de quantifier l'impact sur la morbi-mortalité de Viread® ni sur la qualité de vie et donc non plus sur l'organisation des soins ; il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Aucune différence significative avec les autres traitements ou une trithérapie optimisée, et effets secondaires rénaux et osseux comme chez l'adulte, ainsi que des nausées et effets laxatifs. S'administre en nombre de cuillères selon le poids ; or cela peut représenter beaucoup de cuillères selon ce même poids. Eventuellement en seconde intention mais les effets secondaires restent préoccupants.

PEGASYS® (22 ; 9) dans le VHC chronique de l'enfant

- Avis HAS : ASMR V

Nouvelles données chez l'enfant et l'adolescent de plus de 5 ans : réponse virologique, associé à la ribavirine est similaire à celle observée dans la même population pour ceux traités par interféron pegylé alfa-2b avec la ribavirine ou par interféron alfa pegylé et ribavirine chez l'adulte. Profil de tolérance similaire à celui de l'adulte mais il persiste une préoccupation concernant les conséquences sur la croissance : inhibée avec réversibilité incertaine ; donc essayer si besoin de traiter après le pic pubertaire et évaluer ce risque selon les signes de progression de la maladie, les comorbidités et les facteurs prédictif de réponse (génotype et charge virale). Traitement curatif de première intention en bithérapie avec des alternatives, au rapport bénéfice/risque moyen du VHC chronique en pédiatrie où la pathologie est rare, rarement symptomatique et avec un délai long de chronicisation. Fardeau faible et besoin de santé publique de réduire la morbi-mortalité du VHC mais on ne sait si Pegasys® répondra à ce besoin car les résultats montrent un effet virologique à 24 semaines mais on ne connaît l'impact en terme de morbi-mortalité chez l'enfant avec des effets secondaires lourds de conséquences et non négligeables. Il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Pas de comparaison versus interféron alfa 2b ni versus interféron bien que la balance bénéfice/risque semble similaire. La présentation du dispositif permet une adaptation de la dose à injecter qui peut être plus simple à utiliser que des stylos pré-remplis mais il n'y a pas de dispositif de mise en sécurité de l'aiguille (or sert à traiter des patients atteints de VHC chronique). Donc pourquoi pas.

ISENTRESS® (25 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V chez les patients de plus de 2 ans naïfs de traitement

ASMR III chez les plus de 2 ans préalablement traités

Etude non comparative chez des patients infectés par le VIH-1 de 2 à 18 ans en échec virologique d'au moins un traitement. Administré avec un traitement de fond optimisé et à 48 semaines réduction d'au moins un log de la charge virale ou charge virale <400 copies chez 78,9% des patients avec 56,7% ayant une charge virale <50 copies et gain de 4,6% de CD4 par rapport à l'inclusion, ce qui est du même ordre que les résultats observés chez l'adulte et un profil de sécurité similaire aussi. Mais pas de données chez les patients naïfs de traitement ou versus autre traitement. Donc traitement de première intention avec des alternatives disponibles, symptomatique d'une pathologie grave. Le rapport bénéfice/risque est mal établi chez les patients naïfs de traitement car pas de supériorité démontrée versus les autres thérapeutiques disponibles et barrière de résistance faible donc potentielle sélection de mutants résistants. Chez les patients déjà prétraités, rapport bénéfice/risque important en cas de charge virale détectable et de résistance à un inhibiteur non nucléosidique. Fardeau faible mais besoin de santé publique surtout chez l'enfant où les thérapeutiques disponibles sont réduites mais on ne peut quantifier l'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ni sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins avec une transposabilité des résultats discutable. Il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Pas d'évaluation en première intention, uniquement en deuxième ligne et dans un essai non comparatif chez des patients en échec de traitement avec une charge virale positive où réponse au traitement mais un tiers de résistance comme chez l'adulte. Effets indésirables cutanés et psychiques à surveiller. Pas de bioéquivalence entre les différentes galéniques (comprimés, comprimés à croquer) et problème concernant les goûts (ajout d'édulcorants car goût amer). Donc peut être utile mais uniquement en cas d'échec des traitements.

TIVICAY® (25 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV chez les patients naïfs de traitement

ASMR III en impasse thérapeutique et sensible au dolutégravir

Chez les patients naïfs de traitements, 3 études versus comparateurs actifs randomisées, en double aveugle ou ouvertes avec non infériorité à 48 semaines versus Isentress® et Presista® et même supériorité versus Presista®, mais étude ouverte donc attention au biais, et non infériorité en association avec Kivexa® versus Atripla (mais pas l'AMM en 1^{ère} intention en France chez les patient naïfs). Chez les patients prétraités en échec mais naïfs d'inhibiteur de l'intégrase, non infériorité versus Isentress® (prise en 2 fois/jour versus une fois pour Tivicay®) à 48 semaines sur la réponse virologique et même supériorité démontrée dans une étude et réponse immunologique similaire. Chez les patients prétraités en échec virologique, présentant des résistances aux INI et à au moins deux autres classes d'ARV, diminution de la charge virale au 8^{ème} jour versus placebo ainsi qu'à 24 semaines dans une des deux études (données non disponibles pour la seconde). Chez les adolescents de plus de 12 ans évaluation chez des patients naïfs d'inhibiteur de l'intégrase mais prétraités, 70% de réponse sur la charge virale à 24 semaines mais uniquement études de phase I/II. Les évènements indésirables les plus fréquents étaient nausées, diarrhées, céphalées, insomnies et rhinopharyngites et similaires dans les différentes études. Traitement

symptomatique avec un rapport bénéfice/risque important en association en première intention avec des alternatives, d'une pathologie grave. Fardeau modéré et priorité établie de santé publique. Pas de données pour évaluer l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie mais impact potentiellement positif sur la survenue de résistance donc impact faible attendu en termes de morbi-mortalité donc Tivicay® peut apporter une réponse au besoin identifié et donc il est attendu un intérêt faible de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Dans les différents essais, aussi efficace que les autres traitements et mêmes effets indésirables, même profil de tolérance. Le profil de réaction avec co-infection VHB et VHC dans la restauration immunitaire est un peu plus important donc pourquoi pas.

INTELENCE® (25 ; 9)

- Avis HAS : ASMR III chez les 6-18 ans avec une charge virale détectable sous traitement et avec une souche ayant une mutation de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase en l'absence de mutation pour cette molécule

ASMR V chez les 6-18 ans prétraités sans mutation de résistance.

Etude non comparative chez patients atteints par le VIH 1 de plus de 6 ans, en association avec un traitement optimisé avec réduction de la charge virale de 52,5% à la 24^{ème} semaine et de 56,4% à la 48^{ème} semaine (réduction plus importante chez les enfants que chez les adolescents) et augmentation du taux de CD4 de 5% en moyenne. Ces résultats semblent du même ordre que dans la population adulte ainsi que pour le profil de tolérance mais on signale quand même un syndrome de Lyell et un DRESS syndrome et aucune donnée au-delà de 48 semaines. Traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} intention avec des alternatives au rapport bénéfice/risque important dans le cadre des indications sous couvert du respect des contre-indications d'une pathologie grave. Fardeau faible mais besoin de santé publique surtout en pédiatrie où l'offre

thérapeutique reste limitée, mais les données ne permettent pas d'évaluer l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie par rapport aux autres traitements et donc non plus sur l'organisation des soins. Transposabilité est discutable car faible effectif donc il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique sauf en association à un inhibiteur de la protéase boostée avec un traitement antirétroviral optimisé chez les 6-18 ans avec une charge virale détectable et une souche ayant une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase et sans diminution de sensibilité à Intelence®.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile.*

Essai non comparatif chez des enfants dont la charge virale était détectable malgré un traitement optimisé : charge virale devenue indétectable chez environ 60% des patients inclus. Mais attention aux interactions et aux effets secondaires notamment cutanés. Les comprimés sont dispersibles dans l'eau mais mauvais goût. Donc utile en cas d'échec du traitement malgré une forme peu adaptée pour l'enfant.

SOVALDI® (28 ; 9)

- Avis HAS : ASMR III dans le VHC de génotype III naïfs de traitement

ASMR II dans le VHC sauf de génotype III naïf de traitement

Évaluation dans 5 études de phase III chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 à 6 avec une pathologie hépatique compensée (cirrhose) avec comme critère principal la réponse virologique soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement. Pour les génotypes 1, 4, 5 et 6, évaluation avec une étude non comparative en association avec le peg-interféron alpha 2a et la ribavirine, où le taux de réponse était de 90,5%. Pas d'étude chez les patients préalablement traités. Même si l'étude est non comparative, les pourcentages de réponses sont plus élevés qu'avec les traitements actuels sur une durée de traitement plus longue. Dans les génotypes 2 et 3 avec la ribavirine non infériorité versus ribavirine + peg-interféron alpha 2a chez les

naïfs de traitement. En sous-groupe réponse de 97% des génotypes 2 et de 56% des génotypes 3 versus 78% et 63% respectivement sous ribavirine + peg-interféron alpha 2a. Supériorité versus placebo avec même différence pour les 2 génotypes. Donc schéma de 24 semaines pour les génotypes 3 avec ribavirine ou de 12 semaines en trithérapie avec peg-interféron alpha 2a. Taux de réponse similaires chez patients co-infectés par le VIH et efficace pour prévenir la réinfection du greffon en cas de transplantation. Aucun cas de résistance observé dans les différentes études. On note que les données sont limitées chez les cirrhotiques et les non répondeurs à un traitement préalable par interféron. Profil de tolérance satisfaisant avec comme effets principaux asthénie, nausée, maux de tête et insomnie. Pathologie grave où le génotype 1 est prédominant, et ce traitement est curatif, de première intention avec des alternatives et un rapport bénéfice/risque important. Poids modéré mais baisse de la morbi-mortalité due au VHC rentre dans les besoins de santé publique. Impact important sur la réponse soutenue virologique chez tous les génotypes non cirrhotiques même ceux co-infectés par le VIH et un peu moins bon chez les cirrhotiques. Attention car manque d'éléments méthodologiques complets et incertitude sur la carcinogénèse en cas de fibrose évoluée. Impact attendu sur la qualité de vie ne peut être quantifié et il est attendu un impact sur l'organisation des soins. Donc est en mesure d'apporter une réponse supplémentaire partielle au besoin de santé publique et il est attendu un impact important. Attention bien noter schéma différent dans les génotypes 3 (12 semaines en trithérapie ou 24 en bithérapie).

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose*

Essais comparatifs et non comparatifs avec évaluation sur des critères intermédiaires virologiques car évolution lente de la pathologie. Pas d'évaluation versus inhibiteur de la protéase virale dans les génotypes 1 mais amélioration importante de la réponse virologique prolongée. Pour les génotypes 2 et 3 même taux de réponse qu'avec les traitements classiques mais traitement de 12 semaines versus 24 semaines (attention taux de réponses plus faibles dans le génotype 3). Taux de réponse satisfaisant et similaire en cas de contre-indication de l'interféron. Les effets indésirables sont mal cernés mais potentiellement moins importants que dans le traitement de référence de

24 semaines. Attention la durée de traitement optimale reste à mieux cerner dans certaines situations comme en cas de co-infection avec le VIH, en cas de cirrhose, de génotype 2 ou 3. Il faut donc continuer à évaluer ce traitement sur le succès virologique, l'efficacité clinique et les effets indésirables : à proposer dans le génotype 1 et pas plus efficace dans les génotypes 2 et 3 mais durée de traitement réduite donc potentiellement moins d'effets secondaires et peu d'évaluation dans les génotypes 4,5 et 6 donc on ne peut se prononcer, continuer les essais.

TYBOST® (38 ; 9)

- Avis HAS : SMR insuffisant

Efficacité (en tant que potentialisateur pharmacocinétique de l'inhibiteur de protéase ATV (atazanavir)) étudiée dans un essai de phase III randomisé en double aveugle de non infériorité et dans une étude de phase II au schéma similaire. Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients ayant un taux d'ARN viral < 50 copies/ml à 48 semaines. La non-infériorité de l'association ATV + cobicistat (Tybost®) + TVD par rapport à l'association ATV + Ritonavir + TVD a été démontrée avec des taux de répondeurs respectifs à 85,2 % et 87,4 %, soit une différence de -2,2 %, IC 95% [-7,4 % ; 3,0 %] ; p = 0,40. L'efficacité de Tybost® comme potentialisateur de l'ATV n'a été montré qu'en association au Truvada chez des patients naïfs de traitement, aucune donnée chez le patient VIH 1 prétraité et son efficacité en tant que potentialisateur pharmacocinétique de l'inhibiteur de protéase darunavir (DRV) n'a été montrée que dans une étude de phase I sans données cliniques d'efficacité. En termes de résistance, les taux sont restés limités dans les deux études et en termes de tolérance pas de signal particulier, une légère augmentation de la bilirubine et l'effet sur la fonction rénale demeure incertain et les données d'interactions sont encore limitées. Donc traitement symptomatique d'une pathologie engageant le pronostic vital au rapport bénéfice/risque moyen car potentielles interactions, pas de données cliniques d'efficacité ou de tolérance avec le darunavir donc non utilisable en alternative au ritonavir qui représente l'alternative efficace, dont les effets secondaires et interactions

sont documentés. Poids de santé publique important avec une priorité établie de santé publique mais on ne peut estimer l'impact de morbi-mortalité ou sur la qualité de vie et il n'est pas attendu d'impact supplémentaire par rapport aux traitements existants donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Un seul essai d'évaluation de non infériorité ne montrant pas de différence et aucun essai de comparaison versus ritonavir avec le darunavir. Effets secondaires connus mais mal cernés, autant que pour le ritonavir, et interactions médicamenteuses mal cernées et sans données lors de la grossesse donc sans avantage d'efficacité préférer des traitements mieux éprouvés.

REZOLSTA® (38 ; 9) (darunavir + cobicistat)

- Avis HAS : SMR insuffisant

Aucune comparaison entre darunavir + cobicistat versus darunavir + ritonavir. Etude non comparative chez patients VIH 1 naïfs ou prétraités (6%) avec darunavir + cobicistat 48 semaines pour évaluer la tolérance à 24 semaines et évaluation de l'efficacité en critère secondaire, à 24 semaines de traitement, 83,7% des patients naïfs et 61,1%, des prétraités ont eu une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et à 48 semaines respectivement de 82,7% et de 50%. L'augmentation moyenne des CD4+ a été de 145 cellules/mm³ chez les patients naïfs, et de 99 cellules/mm³ chez les patients prétraités. Pas de signal majeur en termes de tolérance, profil d'effets secondaires connu. Les données disponibles ne permettent d'évaluer ni l'apport thérapeutique ni le rapport efficacité/effets indésirables de Rezolsta® dans son indication AMM. Donc traitement curatif et préventif d'une pathologie grave mais au rapport bénéfice/risque mal cerné avec un risque de potentialisation/d'interaction médicamenteuse élevé et comme il s'agit d'une association fixe, une adaptation de dose n'est pas possible. Intérêt en alternative au ritonavir n'est pas établi car pas plus efficace ni meilleure tolérance ni moins d'interaction ; donc n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique

et il existe des alternatives. Poids important et priorité établie de santé publique mais on ne peut estimer l'impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas d'essai versus ritonavir en association au darunavir et pas d'évaluation clinique pertinente donc n'a pas montré de rapport bénéfice/risque plus favorable que l'association darunavir + ritonavir donc n'apporte rien de nouveau.

TRIUMEQ® (39 ; 9) (Dolutégravir/Abacavir/Lamivudine)

- Avis HAS : ASMR V

Chez les patients naïfs de traitement, étude de phase III issue du développement de dolutégravir (Tivicay®) administré avec Kivexa® versus Atripla® : non infériorité démontrée et même supériorité de Tivicay versus Atripla ; mais on note que Atripla n'a pas l'AMM en France chez le sujet naïf. Dans deux autres études comparaison de Tivicay versus Isentress ou versus Prezista® associés à Truvada® ou Kivexa® et non infériorité de Tivicay démontrée à chaque fois sans supériorité démontrée versus Isentress® mais démontrée versus Prezista® mais étude en ouvert.

Chez les patients prétraités sans résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI), efficacité extrapolée pour ses composants à partir de Tivicay et Kivexa. Chez ceux résistants aux INI, Triumeq® n'est pas recommandé car posologie de dolutégravir est de 50mg deux fois par jour (or 50mg dans Triumeq®). En termes de résistance, barrière de résistance à dolutégravir plus élevée que celle de l'Isentress® et de l'éfavirenz or le profil de tolérance de Lamivudine et Abacavir sont connus et non susceptibles de changer avec le dolutégravir. Les données de tolérances sont limitées car issues d'extrapolation des études sur l'association libre des différents composants mais les effets indésirables les plus fréquents étaient nausées, insomnies, céphalées et vertiges, diarrhées et asthénie, et moins de 1% d'évènements graves. Traitement

symptomatique de première intention avec alternative au rapport bénéfice/risque important si absence de résistance aux INI et aux deux INTI de l'association et si pas d'allèle HLA B 5701. Fardeau modéré avec une priorité établie de santé publique mais les données ne permettent pas d'attendre d'impact de morbi-mortalité ou sur la qualité de vie ni sur l'observance versus Tivicay® et Kivexa®. Donc n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin identifié et il n'est pas non plus attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas de nouvel essai, uniquement des études de bioéquivalence et dolutégravir est un traitement de recours si échec et risque d'hypersensibilité chez patient HLA B 5701 donc à éviter chez ces patients. Seul avantage est si échec de certains traitements, et un seul comprimé à prendre.

Annexe 11 : Tableau antiviraux

ANTICOAGULANTS

XARELTO® (16 ; 9) et Embolie Pulmonaire

- Avis HAS : ASMR V

L'embolie pulmonaire est une cause de décès cardio vasculaire importante, c'est une pathologie grave potentiellement mortelle et aux conséquences importantes. Il s'agit d'un traitement curatif et préventif des récurrences de première intention. Le fardeau est important et c'est un besoin de santé publique de disposer d'un traitement efficace et bien toléré sur le plan hémorragique surtout chez le sujet à risque. Non infériorité démontrée versus les AVK (Anti Vitamine K) avec un profil de tolérance similaire donc pas de progrès, pas d'impact supplémentaire attendu ni impact sur la qualité de vie. Le rapport bénéfice/risque est important mais il existe une alternative et dans l'essai on note que de nombreux patients ont reçu de l'HNF (Héparine Non fractionnée) ou du Fondaparinux® en aigu. De plus la transposabilité n'est pas assurée et il persiste une incertitude sur le suivi biologique et l'absence d'antidote. Il existe un potentiel impact sur l'organisation des soins car il n'y a pas de surveillance biologique ni phase d'adaptation de dose mais cela aurait besoin d'être documenté. Au total pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié et donc pas d'intérêt de santé publique attendu.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Essai non aveugle non randomisé ne montrant pas une meilleure balance bénéfice/risque de Xarelto® versus AVK. Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses tout comme avec les AVK et il faut faire attention à la fonction rénale car risque de surdosage, ce d'autant plus qu'il n'existe pas d'antidote. Au final il vaut mieux rester sur une prise en charge classique des embolies pulmonaires mieux éprouvée

ELIQUIS® (18 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Deux études : versus AVK (warfarine) et versus acide acétylsalicylique. Versus AVK, réduction des AVC et Embolies Systémiques (ES) (critère principal), des hémorragies et des décès. Versus acide acétylsalicylique, arrêt prématuré de l'étude à la seconde analyse intermédiaire car réduction des AVC et ES mais aussi réduction du critère composite AVC/ES /décès de cause vasculaire mais pas de différence sur la mortalité globale, les interruptions de traitements pour effets indésirables et sur les hémorragies majeures. Enfin le bénéfice net est en faveur d'Eliquis® dans les deux études sur le critère AVC + ES + hémorragie majeure mais aucune donnée sur la qualité de vie, études de courte durée, choix de la warfarine classique comme comparateur mais ce n'est pas l'AVK le plus utilisé en France et arrêt prématuré de l'étude versus acide acétylsalicylique donc prudence sur l'interprétation des résultats, comparaison indirecte (attention aux biais) montrant une non infériorité avec les autres anticoagulants non AVK (pradaxa® et xarelto®) qui eux même n'ont pas montré de réduction de la mortalité versus warfarine. C'est un traitement préventif au rapport bénéfice/risque important dans cette indication mais avec des alternatives, de première ou seconde intention dans la fibrillation auriculaire (FA) qui peut engager le pronostic vital ou dégrader la qualité de vie, les AVC sont un fardeau important et la FA en est un facteur de risque en constante augmentation et disposer d'un traitement préventif est une priorité de santé publique du plan AVC. Il est attendu un impact modéré sur la morbi-mortalité, celui sur la qualité de vie n'est pas documenté et on peut supposer un impact sur l'organisation des soins car pas de surveillance biologique mais cela n'est pas documenté non plus et enfin la transposabilité n'est pas assurée. Donc réponse supplémentaire partielle au besoin de santé publique avec un intérêt de santé publique attendu faible.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Deux essais : versus warfarine et versus aspirine® mais aucun versus xarelto®. Essai versus warfarine : faible niveau de preuve sans stratification, beaucoup de perdus de vue et critère secondaire de mortalité globale non différent; si l'INR est bien contrôlé

entre 2 et 3 la mortalité n'est pas différente. Meilleure morbidité versus warfarine (moins d'AVC dus aux AVC hémorragiques mais expliqué par les mauvais équilibres d'INR en dehors de 2 et 3) et enfin manque de rigueur de l'essai. Versus acide acétylsalicylique (en cas de contre-indication aux AVK), il a été montré moins d'AVC mais sans différence sur la mortalité globale. Eliquis® expose à des hémorragies graves sans antidote. Donc pas mieux (moins d'AVC versus warfarine mais faible niveau de preuve donc biais possibles) que la warfarine dans la FA non valvulaire avec risque thrombotique modéré à élevé ; sans antidote ; pas mieux que l'aspirine® non plus et augmentation du risque hémorragique. En rester au xarelto® mieux connu si choix d'un anticoagulant non AVK.

XARELTO® (24 ; 9) en Post SCA en ajout à l'antiagrégant plaquettaire.

- Avis HAS : Non commercialisé sous cette indication/ pas de demande de remboursement déposée pour cette indication.
- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Pas d'essai versus warfarine qui reste le comparateur cliniquement pertinent, essai versus placebo avec exclusion des patients avec une fibrillation auriculaire et beaucoup de données manquantes. Montre une différence versus placebo mais aucune si patient n'a besoin que d'aspirine (versus besoin de clopidogrel en plus). Effets indésirables comme hémorragies ou saignement significativement en défaveur du Xarelto et il n'existe pas d'antidote. De plus si commercialisation du dosage 2,5mg, cela fera beaucoup de dosages disponibles donc risque de confusion. A ne pas utiliser si pas de justification d'un traitement anti coagulant et dans ce cas préférer la warfarine.

INNOHEP® (26 ; 9) en traitement prolongé et en préventif chez patients atteints d'un cancer évolutif ou en cours de chimiothérapie.

- Avis HAS : ASMR V

Cinq analyses dont deux pivots avec analyse en sous-groupes des patients atteints d'un cancer. Dans une étude, on observe moins de récurrence de la maladie thromboembolique à 12 mois mais pas à 3-6mois et sans différence sur le risque d'hémorragie majeure ou sur la mortalité. Méta-analyse de deux de ces études a montré moins de récurrence sous Innohep® que sous AVK à 12 mois et pas de différence à 3-6 mois, avec des résultats confirmés dans une méta analyse sur les 5 études mais niveau de preuve discutable car méta analyse sur des sous-groupes et transposabilité non assurée car faible taille d'effectif et pas de comparaison versus Fragmine®. Traitement préventif et curatif de première intention d'une pathologie pouvant entraîner le pronostic vital avec un rapport bénéfice/risque important et il existe des alternatives. Fardeau faible mais priorité établie de santé publique. Un impact sur la morbi-mortalité peut être attendu mais efficacité moins bien établie qu'avec Fragmine® et transposabilité des résultats n'est pas assurée en situation réelle donc en comparaison à Fragmine®, on ne peut dire si Innohep répondra au besoin de santé publique identifié et on ne peut estimer l'impact en terme de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

La balance bénéfice/risque des héparines de bas poids moléculaire en sous cutanée et des AVK est du même ordre mais il n'y a aucun essai versus Fragmine® ni aucun essai spécifiquement réalisé chez les patients ayant un cancer. Les résultats ne sont basés que sur des méta-analyses donc aucun progrès apporté versus les autres héparines disponibles.

PRADAXA® (33 ; 9)

- Avis HAS : aucun, pas de demande du laboratoire pour l'indication dans l'Embolie Pulmonaire (EP) et les Thromboses Veineuses Profondes (TVP) malgré l'extension d'indication AMM.
- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Ne fait pas mieux que la warfarine avec une mortalité similaire et pas de différence statistique sur le taux de récurrence dans deux études. Les effets secondaires sont aussi fréquents. On note moins d'hémorragies graves sous Pradaxa® mais plus d'événements coronariens (résultats similaires dans les études sur la Fibrillation Auriculaire (FA)). Il n'existe pas d'antidote ni surveillance biologique permettant des adaptations de doses. Donc aucun progrès versus warfarine et donc en rester aux AVK mieux éprouvés avec antidote et suivi biologique disponibles.

ELIQUIS® (35 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Deux essais randomisés en double aveugle, dans le premier essai non infériorité versus traitement standard enoxaparine puis warfarine sur le critère principal, incidence des ETEV (événements thromboemboliques veineux) récurrents et symptomatiques, et sur le plan de la tolérance, supériorité sur l'incidence des hémorragies majeures après 6 mois de traitement avec un RR de 0,31 IC95% [0,17 ; 0,54]. Dans la seconde étude chez patients avec une récurrence de MTEV (maladie thromboembolique veineuse) et traités 6 à 12 mois, supériorité d'Eliquis 2,5 et 5 mg par rapport à un placebo en termes du critère composite basé sur l'incidence à 12 mois d'ETEV symptomatiques récidivants ou de décès toutes causes et pas de différence en termes de survenue d'hémorragie majeure ou cliniquement pertinente après 12 mois de traitement. Traitement curatif et préventif des récurrences d'une pathologie pouvant potentiellement engager le pronostic vital de deuxième intention avec un rapport bénéfice/risque important mais données à plus de 6 mois documentées uniquement versus placebo. Poids important et besoin

de santé publique mais il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité au vu des données disponibles, et celui sur la qualité de vie n'est pas documenté avec en plus un doute sur la transposabilité des résultats et ce, d'autant plus en l'absence d'antidote et de suivi biologique mais qui pourrait avoir un impact positif sur l'organisation des soins surtout en phase d'introduction du traitement mais non documenté. Donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas plus efficace que la warfarine avec une mortalité similaire à 6 mois et le même pourcentage de récurrence d'embolies pulmonaires et de thromboses veineuses. De plus comparaison à long terme versus placebo et non versus warfarine. Sur le plan de la tolérance, autant d'effets indésirables que la warfarine mais moins d'hémorragies. A contrebalancer par l'absence d'antidote et de suivi biologique pour l'adaptation des doses ce qui pose plus de problèmes en cas d'insuffisance rénale et d'interactions. Pas plus efficace et effets secondaires transposables mais pas d'antidote donc pas mieux.

Annexe 12 : Tableau anticoagulants

TRAITEMENTS LOCAUX

ALVESCO® (13 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Non infériorité versus autres corticoïdes inhalés dans l'asthme persistant sans démontrer de supériorité et avec un profil d'effet indésirable similaire. On note que la posologie utilisée dans les études varie de 80 à 640 µg en une à deux prises ; or l'AMM est de 160µg en une fois par jour. La pathologie concernée est handicapante, il s'agit d'un traitement symptomatique de première intention avec un rapport bénéfique/risque important mais il existe des alternatives.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Il n'est pas plus efficace que les autres corticoïdes inhalés et il n'y a pas d'étude versus le béclométhasone (corticoïde inhalé plus ancien et donc mieux éprouvé, mieux connu). Les doses utilisées dans les essais sont deux fois supérieures à celles de l'AMM et ont été comparées aux doses minimales de budésonide et versus fluticasone il n'a été montré de non infériorité que sur les critères secondaires et non sur celui principal. Mêmes effets secondaires que les autres corticoïdes inhalés et pas de données sur la grossesse. Seul intérêt est la prise unique mais ce n'est pas le premier corticoïde inhalé en une prise unique et il n'a pas été montré d'intérêt à la prise unique.

ASMANEX TWISTHALER® (15 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Essai en double aveugle avec supériorité versus budésonide sur le VEMS mais cliniquement non pertinent et non infériorité versus propionate de fluticasone avec des profils de tolérance similaires dans les deux cas. L'asthme persistant peut entraîner une dégradation de la qualité de vie, il s'agit d'un traitement de première intention

symptomatique avec un rapport bénéfice/risque important mais il existe de nombreuses alternatives.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau.*

Pas mieux que les corticoïdes inhalés déjà présents sur le marché avec comme critères d'évaluation des critères ventilatoires et non cliniques sans progrès démontré. Même effets indésirables que les corticoïdes inhalés existants, pas de données fiables sur la grossesse et pas davantage en termes de praticité d'utilisation. Donc pas mieux que la prise en charge actuelle.

BRETARIS GENUAIR® et EKLIRA GENUAIR® (16 ; 9)

- Avis HAS : SMR insuffisant

La BPCO (Bronchopneumopathie Chronique Obstructive) entraîne un handicap avec une dégradation marquée de la qualité de vie et pouvant entraîner le pronostic vital. Il s'agit d'un traitement symptomatique avec des effets positifs sur le VEMS, la dyspnée et la qualité de vie à 24 semaines de traitement versus placebo mais aucune étude sur les effets potentiels sur les exacerbations ou sur le nombre d'hospitalisations ; or ce sont des critères importants pour le bénéfice du patient dans la BPCO donc le rapport bénéfice/risque est modéré. Ne disposant pas d'étude versus les autres bronchodilatateurs, on ne peut élaborer de stratégie thérapeutique, il existe des alternatives vis-à-vis desquelles la non infériorité n'a pas été démontrée. Le fardeau est majeur et l'amélioration de prise en charge est une priorité établie de santé publique mais aucune amélioration versus comparateur actif n'est disponible donc aucun intérêt de santé publique n'est attendu.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

L'effet est statistiquement significatif sur le VEMS versus placebo mais la pertinence clinique est discutable. Aucune comparaison versus salbutamol ou ipratropium, uniquement versus tiotropium (autre atropinique de longue durée d'action) mais les résultats ne sont pas détaillés. Risque potentiel d'effets indésirables graves notamment

cardio-vasculaires. Le type d'inhalateur est connu sans progrès démontré de facilité d'emploi. Il n'y a donc aucune amélioration avec ce traitement, les effets sont proches des autres bronchodilatateurs sans effet démontré sur la morbi-mortalité. Donc effet modeste symptomatique au prix d'effets secondaires et d'une surmortalité cardio-vasculaire.

SEEBRI BREEZHALER® (17 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

L'avis repose sur deux études versus placebo de supériorité et une versus traitement de référence de non infériorité tant sur le critère principal (VEMS pré dose matinale après 12 semaines de traitement) que sur les critères secondaires. Les effets indésirables étaient peu graves sans effets majeurs anti cholinergiques mais à utiliser avec prudence dans les glaucomes et les patients à risque cardio-vasculaires ont été exclus donc à utiliser avec prudence dans cette population. Pas de données à long terme or c'est une pathologie chronique. Enfin les effets versus placebo sur le VEMS sont modestes avec une pertinence clinique discutable. La BPCO est une pathologie chronique invalidante, l'effet du traitement est symptomatique sans effet à long terme sur le déclin de la fonction pulmonaire avec un rapport bénéfice/risque modéré et il existe des alternatives. C'est un traitement de première intention avec un fardeau important mais les besoins thérapeutiques sont couverts par les traitements existants donc il n'est pas attendu d'impact de morbi-mortalité ni sur la qualité de vie et donc pas d'impact attendu de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Aucune comparaison versus beta 2 mimétique (comme le salbutamol) et pas d'évaluation sur la mortalité. Aussi efficace que le tiotropium sur tous les critères de jugement et versus placebo supériorité démontrée mais avec des différences statistiques faibles et surtout cliniquement non pertinentes. Aucun progrès en ce qui

concerne la présentation du dispositif qui est déjà connu et effets indésirables connus comme les autres atropiniques donc pas mieux que ceux qui sont déjà sur le marché.

BRONCHITOL® (19 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Deux essais similaires : bronchitol® (mannitol) 400mg deux fois par jour versus mannitol 50mg deux fois par jour puis une phase non comparative ; mais inclusion de patients dès 6 ans ; or AMM à partir de 18 ans, donc attention à l'interprétation des résultats. Variation du VEMS plus importante dans le groupe bronchitol® de 54,17mL et pas différente dans la seconde phase et pour les critères secondaires (exacerbations, hospitalisations, utilisation d'antibiotique, qualité de vie, variation en % de la valeur théorique du VEMS), pas de différence entre les deux groupes. Donc variation du VEMS en faveur du bronchitol® mais sans pertinence clinique. Les principaux effets secondaires observés ont été respiratoires, thoraciques, médiastinaux et généraux (dans ceux graves on note un bronchospasme et une hémoptysie). Traitement symptomatique avec un rapport bénéfice/risque faible d'une pathologie grave, en première ou seconde intention et pour lequel il existe des alternatives. Le fardeau est faible mais priorité établie de santé publique. L'évaluation ne s'étant faite que sur un critère d'exploration fonctionnelle sans comparaison au traitement de référence, aucun impact supplémentaire de morbi-mortalité n'est établi et aucun impact sur qualité de vie n'a été observé pendant les études (exacerbations, hospitalisations...), il existe même des effets indésirables et les données à long terme manquent, il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Pas de comparaison aux traitements de référence comme la dornase et de plus deux essais, qui ont le même schéma, même protocole et qui ne montrent pas d'effets sur les critères secondaires que sont le nombre d'exacerbations, la qualité de vie, le nombre d'hospitalisations, le recours aux antibiotiques. Uniquement une légère augmentation de VEMS statistiquement significative mais cliniquement non pertinente. De plus n'est

a priori pas synergique avec la dornase. Effets secondaires graves comme le bronchospasme et l'hémoptysie et pas de données chez la femme enceinte. Enfin contraignant car prise en deux fois par jour avec gélules à percer séparément (car il n'existe que des gélules de 40mg) et le dispositif d'inhalation est à changer toutes les semaines. Donc peu ou pas d'effet pour des effets secondaires et un système contraignant donc non.

EFFALA® (22 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Deux études, versus placebo en aveugle et ouverte versus placebo et cryothérapie. Dans la première étude, supérieur au placebo et supérieur à la cryothérapie et au placebo dans la seconde étude à 3 mois mais aussi à 12 mois malgré des pourcentages moins bons (récidive ou apparition de nouvelles lésions ce qui justifie une surveillance à long terme). Aspect esthétique post traitement meilleur avec Effala®. Pas de comparaison directe avec Metvixia® (comparateur cliniquement pertinent le plus proche), uniquement comparaison indirecte mais non exploitable et enfin, effets indésirables plus fréquents qu'avec le placebo ou la cryothérapie. Traitement curatif au rapport bénéfice/risque important de première intention avec alternatives disponibles de lésions pouvant évoluer vers des lésions cancéreuses. Fardeau faible, pas de besoin de santé publique identifié et il n'est pas attendu d'impact de morbidité. De plus transposabilité non assurée. Il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Pas de comparaison directe avec l'aminolévulinate de méthyle qui est le comparateur le plus proche et après irradiations, effets secondaires à type de céphalées ou de réactions locales. Toutefois la forme emplâtre est mieux qu'une crème car plus adhésif et permet de mieux doser la quantité de produit.

FLUTIFORM® (23 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Etude randomisée en double aveugle de 3 mois dans l'asthme persistant sévère : association fixe (Flutiform®) non inférieure à l'association libre (fluticasone + formotérol) et en comparaison à deux autres associations fixes corticoïdes + bêta-2 agoniste de longue durée d'action, non infériorité démontrée sur la variation du VEMS matinal pré dose dans chaque étude. Effets indésirables peu fréquents et connus. Traitement de fond d'une pathologie en seconde intention pouvant dégrader la qualité de vie et rarement engager le pronostic vital, avec un rapport bénéfice/risque important. Mais pas d'intérêt de santé publique en l'absence d'impact populationnel supplémentaire sur les critères de santé publique (morbi-mortalité, qualité de vie, organisation des soins..) et de nombreuses alternatives disponibles.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas d'élément nouveau décisif dans les dossiers cliniques d'évaluation. Le dispositif d'utilisation nécessite une bonne coordination. Une association de doses fixes n'a que peu d'intérêt car pas d'adaptation possible. Enfin le corticoïde contenu dans cette association fixe, le fluticasone, est celui qui a le plus d'effets indésirables parmi les corticoïdes inhalés.

PICATO® (25 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Evaluation via quatre études en double aveugle versus placebo (2 sur les kératoses du visage et cuir chevelu et 2 sur les kératoses du tronc ou des extrémités). Supériorité à 57 jours dans les quatre études. Trois études observationnelles ont montré à 12 mois un taux de récurrence à 53,9% sur le cuir chevelu et le visage et de 62,5% et 60% sur le tronc et les extrémités mais non comparatif et uniquement 12 mois de suivi donc ne permettent pas de tirer de conclusion d'efficacité. Pas de comparaison versus

cryothérapie ou versus autres traitement de la kératose actinique. Pas d'événement indésirable à distance et à court terme effets locaux de tolérance réversibles à 4 semaines maximum. Traitement curatif d'une pathologie peu grave mais pouvant évoluer vers un carcinome spinocellulaire avec rapport bénéfice/risque moyen car efficacité à long terme non démontrée et effets locaux à court terme, nombreuses alternatives. Traitement de seconde intention aux indications limitées. Fardeau faible et pas de besoin de santé publique identifié. Au vu des données, il n'est pas attendu d'impact de morbidité et non plus d'intérêt de santé publique.

- Avis prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Aucune comparaison versus autre traitement actif avec une disparition des kératoses inférieure à 50% à 2 mois et récurrence chez un patient sur deux à 1 an. Le suivi à un an est trop court pour conclure sur le risque potentiel de cancérisation. Les effets indésirables locaux cutanés et oculaires ont été fréquents. Selon la localisation des lésions deux ou trois jours de traitement avec deux dosages différents donc attention à ne pas confondre et aux précautions d'emploi car produit irritant. Seul avantage est la durée de traitement et facilité d'emploi mais préférer la cryothérapie si possible.

ULTIBRO BREEZHALER® (27 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V dans la BPCO modérée à très sévère déjà contrôlée par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium

SMR insuffisant dans la BPCO

L'association fixe indacatérol 110µg/ glycopyrronium 50µg a été comparée à chacun des composants indacatérol 150µg et glycopyrronium 50µg dans une étude randomisée en double aveugle de 26 semaines comportant aussi un groupe tiotropium et un groupe placebo : tous supérieurs au placebo et l'association fixe a même montré des variations du VEMS pré dose plus importantes versus les autres traitements mais non cliniquement pertinent. Pour les critères secondaires : score focal TDI, le score SGRQ-C et recours au traitement d'urgence, supériorité de l'association fixe

uniquement pour le recours au traitement d'urgence versus chacun des composants de l'association. Autre essai versus glycopyrronium sur le nombre d'exacerbations modérées à sévères dans la BPCO modérée à très sévère sur 4 semaines, supériorité de l'association fixe avec -0,11 exacerbations annuelles mais sans différence versus tiotropium et supériorité de l'association fixe sur la variation du VEMS pré dose mais non cliniquement pertinent. Etude randomisée en double aveugle de 4 semaines a montré la non infériorité de l'association fixe versus association libre des deux mêmes principes sur la variation du VEMS pré dose et non infériorité sur la qualité de vie évaluée par la score SGRQ-C versus association libre formotérol 12µg 2 fois/jour et tiotropium 18µg/jour sur 24 semaines dans une autre étude mais les seuils de non infériorité de ces deux études sont à la limite des seuils de pertinence clinique. Tolérance évaluée dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo: les évènements indésirables les plus fréquents étaient exacerbations, infections et toux puis fièvre par ordre décroissant et pas de différence entre les groupes pour les évènements indésirables graves et, dans une des études d'efficacité, effets observés similaires à ceux de l'étude tolérance et du même ordre donc profil de tolérance classique et connu avec ces deux molécules. Traitement symptomatique sans effet sur le déclin à long terme d'une pathologie handicapante et potentiellement mortelle. Supériorité démontrée versus placebo sur le VEMS et la dyspnée d'effort mais l'effet sur le nombre d'exacerbations, et le contrôle des symptômes versus traitement bronchodilatateur de longue durée d'action est statistiquement significatif mais non pertinent cliniquement. Les effets indésirables sont peu fréquents mais les explorations doivent être poursuivies donc rapport bénéfice/risque moyen. Réservé aux patients ayant des BPCO modérées à très sévères uniquement si contrôlés par l'association fixe et qu'ils en retirent un bénéfice et il existe des alternatives. Fardeau important et priorité établie de santé publique mais besoin déjà couvert par les autres thérapeutiques donc il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ni en terme de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Association beta 2 mimétique et atropinique : améliore les symptômes versus atropinique ou beta 2 mimétique seul mais sans effet sur l'évolution de la maladie. Les deux molécules ne sont pas mieux que celles de même classe sur le marché et leur efficacité en association fixe n'est pas supérieure aux autres traitements disponibles. Une association fixe augmente le risque d'effets indésirables et les effets cardiaques du glycopyrronium restent à mieux cerner. Donc en rester aux autres bronchodilatateurs mieux éprouvés et en association libre afin de mieux adapter les dosages.

MIRVASO® (29 ; 9)

- Avis HAS : aucun, pas de demande
- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

La rosacée est une pathologie esthétique pour laquelle deux traitements sont déjà disponibles et parfois une antibiothérapie orale est nécessaire. Aucune comparaison versus autres gels disponibles sur le marché mais uniquement versus excipients. Les effets indésirables sont cutanés, pas d'effets systémiques. A priori, la balance bénéfique/risque n'est pas plus favorable que les traitements disponibles.

JAYDESS® (29 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Dossier basé sur deux études ouvertes d'efficacité et de tolérance comparant dans la première : un dispositif intra utérin (DIU) de taille inférieure à Jaydess® libérant 12µg/24h de lévonorgestrel versus deux autres DIU (Miréna® 20µg/24h de lévonorgestrel et un second 16µg/24h n'existant pas sur le marché) ; et une seconde étude comparant des DIU de même taille que Jaydess® libérant 12 et 16 µg/24h de lévonorgestrel. Pas d'étude statistique comparative entre les groupes et indice de Pearl

de 0,17 pour le DIU de 12 μ g/24h versus 0,00 pour Miréna® et de 0,33 dans la seconde étude pour le DIU 12 μ g/24h et diminution de la période de saignement sur 90 jours dans les deux études. Pas de comparaison de Jaydess® avec une contraception de longue durée. L'accès à la contraception est un objectif de santé publique, le rapport bénéfice/risque de Jaydess est moyen, il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses et c'est une méthode de seconde intention après le DIU au cuivre. Le fardeau des grossesses non désirées est considéré comme important et c'est une priorité établie de santé publique de disposer de moyen préventif pour les grossesses non désirées avec un taux d'IVG stable depuis 2006. Donc la diversification des moyens de contraception notamment à long terme sont susceptibles d'apporter une réponse à ce besoin bien que les DIU ne soient pas privilégiés chez les femmes jeunes sans enfant. On n'attend pas de Jaydess® au vu des données disponibles une diminution des grossesses non désirées ou une diminution des complications à la pose du DIU donc il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Les DIU sont un moyen de contraception très efficace et en premier privilégier les DIU au cuivre puis ceux avec des progestatifs. Ce dispositif libère 6 μ g/j sur 3 ans versus 14 μ g/j sur 5 ans pour Miréna®. Les effets indésirables sont comparables à Miréna® mais le remplacement a lieu au bout de 3 ans (versus 5 ans) ce qui augmente le risque de complications. Donc aucun progrès avec Jaydess® surtout en comparaison à Miréna® qui de plus est mieux éprouvé.

VEREGEN® (31 ; 9)

- Avis HAS : SMR Insuffisant

Deux études de phase III d'efficacité et de tolérance randomisées, en double aveugle versus placebo chez des patients ayant des condylomes acuminés dans les zones génitales et/ou péri-anales. Pour le critère principal, disparition complète des condylomes, supériorité versus placebo avec 50,8% versus 37,3% dans la première

étude et 56,3% versus 33,7% dans la seconde (1 patient sur 2 en moyenne versus un sur 3) mais différence entre les groupes dans les deux études inférieure au taux pris pour calculer le nombre de sujets nécessaires. Efficacité aussi sur les critères secondaires : pourcentage de disparition complète des condylomes acuminés déjà présents à l'inclusion après 16 semaines de traitement mais quantité d'effet faible (entre 52 et 61% versus entre 34 et 39% sous placebo) et le délai médian de disparition de tous les condylomes a été plus court mais différence de 5 jours non pertinente. Utilisation contraignante trois fois par jour pendant 16 semaines donc potentiel problème d'observance et pas de comparaison versus traitement actif, uniquement versus placebo. Enfin effets indésirables d'intensité faible à modérée et en général à type de réaction au site d'application. Traitement curatif au rapport bénéfice/risque faible avec des alternatives d'une pathologie gênante et transmissible. Ce traitement n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique avec un fardeau de santé publique considéré comme faible à modéré car pas de mise en jeu du pronostic vital mais de la qualité de vie. L'impact attendu est insuffisant car faible efficacité versus placebo avec un traitement qui est contraignant d'utilisation malgré une bonne transposabilité des résultats donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique et le Service Médical Rendu (SMR) est considéré comme insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pathologie bénigne plus ou moins invalidante pour laquelle il existe déjà des traitements. Aucune comparaison versus les traitements actifs et pas de différence significative versus placebo. Les effets indésirables sont connus, locaux et plus ou moins sévères. Son utilisation nécessite une application plus fréquente, plus contraignante que le traitement de référence donc n'apporte aucun progrès.

DYMISTA® (36 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Etude randomisée en double aveugle chez des patients avec une rhinite allergique ayant montré la supériorité de Dymista® (azélastine et de propionate de fluticasone 137µg/50 µg par dose) sur la variation de la sévérité des symptômes nasaux évalués par l'échelle Reflective Total Nasal Symptom Score (rTNSS) à 14 jours versus azélastine 137µg/dose, propionate de fluticasone 50µg/dose et placebo avec des différences respectives de 3,11 ; 2,06 et 1,47. Cette supériorité a été confirmée dans 3 autres études mais aucune étude sur la non infériorité de Dymista® versus azélastine et propionate de fluticasone administrés séparément, ni versus antihistaminique oral ou corticoïde intra-nasal. Les évènements indésirables les plus fréquents ont été dysgueusie, épistaxis, céphalées et toux, mais attention quand même aux effets systémiques des corticoïdes par voie intra-nasale. Traitement symptomatique au rapport bénéfique/risque modéré avec des alternatives, de seconde intention d'une pathologie dégradant la qualité de vie. Au vu des données, il n'est pas attendu d'impact de santé publique ni d'impact populationnel supplémentaire.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Plus efficace à 14 jours qu'une monothérapie mais différence de 1 à 2 points sur 24 de l'échelle rTNSS. Donc même si statistiquement significatif, peu pertinent cliniquement. Effets indésirables les plus fréquents sus cités. Donc au total préférer une monothérapie ou un corticoïde mieux connu.

APLEEK® (38 ; 9)

- Avis HAS : Pas d'avis HAS, AMM sans demande de remboursement
- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

De manière générale, éviter les contraceptifs de 3^{ème} génération car plus de risques thromboemboliques que la seconde génération. Balance bénéfique/risque défavorable

pour ce patch contraceptif de troisième génération et il s'agit de la deuxième association de 3^{ème} génération autorisée sur le marché. Indice de Pearl entre 1 et 4 versus <1 sous oestroprogestatifs oraux donc lors d'une utilisation en condition réelle quotidienne, serait de 60. Effets indésirables locaux et risque de détachement du patch. Donc préférer d'autres méthodes contraceptives en raison de la balance bénéfique/risque défavorable et du risque de décollement.

TOPISCAB® (39 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance repose sur des données de bibliographie. Deux études randomisées en double aveugle incluses dans une méta-analyse Cochrane de 2010 et trois études randomisées plus récentes ont comparé l'application de Topiscab® versus ivermectine orale. Ces études ont montré la supériorité de Topiscab® en termes de pourcentage de patients ayant une réponse clinique complète évaluée après une semaine, mais après 2 ou 4 semaines pas de différence significative entre les traitements. Une étude ayant comparé Topiscab® au benzoate de benzyle (incluse dans la méta-analyse de la Cochrane) n'a montré aucune différence entre les traitements en termes de réponse clinique complète à 2 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents sont des paresthésies, des sensations de brûlure sur la peau, un prurit, une éruption érythémateuse et une sécheresse cutanée. Traitement curatif de première intention, avec alternative représentée par Ascabiol®, mais qui est en rupture de stock, au rapport bénéfice/risque important d'une pathologie contagieuse altérant la qualité de vie. Poids faible et pas de besoin de santé publique avec un impact faible attendu en termes de morbidité car peut être utilisé chez la femme enceinte ou en cas d'allaitement donc il est attendu un intérêt de santé publique faible.

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose*

Aussi efficace que l'ivermectine orale, voire efficace plus rapidement mais pas d'évaluation en cas d'échec de l'ivermectine. Les effets indésirables sont cutanés avec eczéma et dermatite. A préférer chez la femme enceinte et chez l'enfant mais pas de

conditionnement pédiatrique et moins simple d'utilisation en collectivité que l'ivermectine avec en plus une deuxième application nécessaire. Donc est une bonne alternative chez l'enfant et la femme enceinte.

SENSHIO® (39 ; 9)

- Avis HAS : Pas d'avis, non commercialisé en France
- Avis Prescrire : *Pas d'accord*

Pas d'essai versus topique hydratant ou lubrifiant ni essai chez les femmes en échec de traitement local, uniquement versus placebo ; et aucune évaluation si contre-indication aux œstrogènes ; or ce sont les patientes qui ont besoin d'un traitement, d'une alternative. Différence statistique significative dans les dyspareunies et moins de sécheresse sans disparition complète de ces sècheresses vaginales. Effets indésirables sont des bouffées de chaleur, infections urinaires, polypes utérins et interactions médicamenteuses. Donc on ne sait pas si plus efficace qu'un topique hydratant ou lubrifiant et diminue uniquement les dyspareunies mais au prix d'effets secondaires avec une balance bénéfique/risque défavorable donc en rester aux topiques, voire aux œstrogènes locaux si besoin.

Annexe 13 : Tableau traitements locaux

ANTALGIQUES

BREAKYL® (14 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Traitement efficace versus placebo sur le critère principal de jugement (différence d'intensité douloureuse avant/après traitement) avec des effets secondaires similaires aux morphiniques. Il s'agit d'un traitement symptomatique de première intention avec un rapport bénéfice/risque important pour lequel il existe des alternatives. Le fardeau est modéré mais il s'agit d'une priorité établie de santé publique. Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la douleur et la qualité de vie avec une transposabilité acceptable et on ne peut présumer que Breakyl® apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié donc il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Aucune comparaison versus opioïdes trans-muqueux existants. Il existe de plus des effets secondaires locaux. Pas de concordance de dose avec le Fentanyl trans-muqueux, ce qui oblige à ajuster les doses (pas d'équivalence). Donc aucun progrès clinique démontré.

DOLSTIC® (16 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Avis complet non disponible. Pas d'amélioration versus traitements à base de paracétamol disponibles sur le marché.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Il s'agit d'une forme de paracétamol buvable pédiatrique plus concentré avec un format 30 et un format 60ml mais les deux flacons ont des similitudes donc attention à ne pas les confondre. Pour le format 30ml il existe une pipette compte-goutte peu pratique car source d'erreurs avec potentielles bulles d'air et pour le format 60ml, seringue mais le produit est très visqueux donc moins pratique lorsqu'il s'agit d'une dose de moins de 16kg. L'avantage est que cela évite de donner 2 seringues si enfant de plus 13kg par rapport aux formes existantes mais attention aux erreurs, moins pratique si moins de 13kg. Ne pas confondre non plus la graduation car en ml et non mg et en cas d'ingestion accidentelle la dose est plus importante car plus concentré. Au final trop de risque de surdosage, de confusion donc à éviter.

PALEXIA® et PALEXIA LP® (21 ; 9)

- Avis HAS : SMR insuffisant dans les douleurs chroniques non cancéreuses
ASMR V dans les douleurs chroniques cancéreuses
ATTENTION demande retirée à posteriori par le laboratoire et pas de documentation, avis HAS uniquement pour Palexia® (non LP) pour les douleurs aiguës.

Dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, deux essais de phase III randomisés avec pour la première étude phase de titration tapentadol LP (Palexia® LP) ou morphine et si répondeurs, phase d'entretien randomisée de nouveau en tapentadol LP versus placebo et de même pour la morphine LP (3 groupes au total). Donc étude versus placebo : 62% de répondeurs avec tapentadol LP versus 50% sous placebo (69% pour la morphine) mais ce critère ne fait pas partie de ceux recommandés comme critère de jugement dans les essais sur la douleur, de plus biais de sélection car les patients étaient déjà connus comme répondeurs dans la phase de de titration et pas de comparaison directe avec la morphine LP donc résultats non valables, comparaison prévue en non infériorité uniquement pour la phase de titration et qui était en faveur de la morphine. Pour la seconde étude versus oxycodone LP, non infériorité mais avec

des doses faibles d'oxycodone LP équivalant à un traitement de palier II. Dans les douleurs chroniques d'origine neuropathique, études avec phase de titration et exclusion des non répondeurs puis randomisation et comparaison versus placebo avec une variation peu importante mais significative de l'intensité de la douleur en faveur du tapentadol LP (- 1/10 et -1,3/10), de nouveau biais dans les résultats car sélection des patients répondeurs avec la phase de titration. Enfin dans les douleurs chroniques non cancéreuses non neuropathiques, trois études de phase III avec randomisation tapentadol LP versus placebo et versus oxycodone LP, et comparaison tapentadol LP versus placebo et du placebo à l'oxycodone LP en guise d'analyse de sensibilité avec deux des trois études qui ont montré la supériorité du tapentadol versus placebo. En termes de tolérance les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont similaires à ceux des opioïdes (sevrage, dépendance...) avec un profil similaire à la morphine LP ou à l'oxycodone LP mais on note moins d'effets gastro-intestinaux et un doute sur l'augmentation du risque suicidaire. Traitement symptomatique avec un rapport bénéfice/risque mal établi puisque l'efficacité est cliniquement non pertinente et qu'il existe des effets indésirables. Le fardeau est modéré à important et c'est une priorité établie de santé publique mais l'impact sur la morbidité est difficilement quantifiable sans impact attendu sur la qualité de vie et une transposabilité des résultats discutable. Il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Dans le cas des douleurs aiguës le schéma versus placebo n'est pas optimal car il y a des antalgiques utilisés dans l'étude pour montrer l'efficacité versus placebo donc biais. Molécule proche du tramadol mais pas d'essai versus codéine (comparateur pertinent du tramadol) et enfin impossibilité de déterminer des doses d'équi-analgésie. Pour les douleurs chroniques pas de comparaison versus codéine, étude versus morphine qui ne montre pas de différence significative mais de nombreux biais dans les essais et aucune publication détaillée. Versus oxycodone qui n'a pas été plus efficace que le placebo, nombreux perdus de vue et ce n'est pas un comparateur acceptable. Seule chose c'est peut-être le fait qu'il y ait eu moins d'effets gastro-intestinaux que l'oxycodone.

PLIAGLIS® (22 ; 9)

- Avis HAS : Aucun, pas de demande de remboursement
- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Aucune supériorité versus Emla® et effets indésirables locaux et généraux similaires aux anesthésiques locaux. Donc préférer rester à l'Emla® mieux éprouvé.

ACUPAN® (27 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Traitement symptomatique de la douleur qui peut engendrer une dégradation de la qualité de vie. Le rapport bénéfice/risque est moyen dans le respect des conditions d'utilisation (indiqué dans le traitement des douleurs aiguës notamment post-opératoires). Il existe des alternatives et il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou de seconde intention. Attention au risque de pharmacodépendance donc à ne pas utiliser dans les douleurs chroniques et l'utilisation per os est hors AMM.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Avec du recul, la balance bénéfice/risque justifie-t-elle une utilisation par injection et per os hors AMM ? Il y a peu d'essais comparatifs mais des méta-analyses avec un effet antalgique mal cerné. Versus AINS, même efficacité mais évaluation de faible niveau de preuve et dans les douleurs chroniques. Les effets indésirables sont connus et potentiellement graves et surtout celui de dépendance. Les essais sont anciens et de qualité méthodologique faible avec une efficacité antalgique modeste comparable aux AINS.

RECIVIT® (29 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Nouvelle forme de citrate de fentanyl à libération rapide (6 min) dans les accès douloureux paroxystiques des douleurs chroniques cancéreuses contrôlées par opioïdes avec essai d'efficacité versus placebo ayant montré une diminution de la douleur à 30 minutes par une différence d'intensité de 75,0 + ou - 49,8 sous Recivit® versus 52,5 + ou - 52,8 sous placebo. Il s'agit donc d'une alternative aux dispositifs de fentanyl trans-muqueux mais attention aux mésusages. C'est donc un traitement symptomatique de première intention mais avec de nombreuses alternatives au rapport bénéfice/risque important, des douleurs qui peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie. Le fardeau est modéré et il existe une priorité de santé publique établie mais il n'est pas attendu d'impact supplémentaire par rapport aux traitements existant en termes de morbidité et de qualité de vie donc Recivit® n'apporte pas de réponse au besoin identifié.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Aucune forme de fentanyl trans-muqueux buccal n'a d'avantage versus une autre. Il s'agit de la deuxième forme de comprimés sublinguaux avec deux dosages différents. Aucun essai ne le compare aux autres formes de fentanyl et uniquement des essais versus placebo, ce qui est à la limite de l'éthique. Il n'y a pas de bioéquivalence avec les autres formes buccales ; donc, nécessite une nouvelle titration à sa mise en route. Enfin, effets secondaires communs au fentanyl. Il existe déjà de nombreuses formes de fentanyl sur le marché ; donc, pas utile et ne fait qu'augmenter le risque de confusion avec les différentes formes.

Annexe 14 : Tableau antalgiques

PATHOLOGIES ORPHELINES

KALYDECO® (13 ; 9)

- Avis HAS : ASMR II

La population concernée est restreinte car il s'agit des patients porteurs d'une mucoviscidose avec la mutation G551D sur le gène CFTR. Le critère d'évaluation principal (VEMS) et ceux secondaires ont été améliorés dans les deux essais avec un maintien de ces améliorations dans le suivi au moment de la publication de l'avis. Les effets secondaires ont été hépatiques, augmentation des éosinophiles, douleurs abdominales : un suivi de ces effets et surveillance des transaminases est prévue. Malheureusement aucune donnée à long terme sur la morbi-mortalité. La mucoviscidose est une pathologie rare mais grave et seulement 4 à 5% des patients sont concernés par la mutation G551D. Il s'agit d'un traitement curatif et sans autre alternative avec un rapport bénéfice/risque qui semble important. Il existe un besoin de santé publique dans le cadre des priorités établies (2^{ème} plan des maladies rares) mais au vu des résultats observés sur le VEMS et les symptômes fonctionnels respiratoires, il est attendu un impact modéré et l'absence de données sur la morbidité et sur la qualité de vie ne permet pas de quantifier l'intérêt du traitement sur ces points. Enfin aucun patient avec un VEMS < 40% n'a été inclus ce qui pose un problème de transposabilité donc Kalydeco® apporte une réponse partielle au besoin identifié et il est attendu un impact faible de santé publique.

- Avis Prescrire® : *La rédaction ne peut se prononcer*

Le traitement semble diminuer le nombre d'exacerbations et augmenter le VEMS et la prise de poids mais pas d'effet démontré sur le nombre d'hospitalisations ou sur le recours aux antibiotiques en intra veineux et ceci avec une augmentation du risque d'infection des voies aériennes supérieures et au prix de nombreuses interactions médicamenteuses. Donc il faut laisser encore du temps à la recherche pour mieux évaluer le rapport bénéfice/risque de Kalydeco®.

SIGNIFOR® (14 ; 9) dans le Cushing

- Avis HAS : ASMR IV

Un seul essai de phase III avec deux doses différentes de traitement sans groupe comparateur car pas d'alternative en cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie. Pourcentage d'arrêt en cours de traitement élevé, pourcentage de patients contrôlés et partiellement contrôlés supérieur avec la dose 900µg (versus 600µg). Les effets indésirables et arrêts ont été similaires dans les deux groupes. Il s'agit d'un traitement curatif d'une pathologie grave de première intention en cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie, sans alternative disponible et avec un rapport efficacité/risque moyen. Le fardeau est faible, il existe une priorité établie de santé publique mais on ne peut présumer de l'impact sur la morbi-mortalité ainsi que sur la qualité de vie et il n'en est pas attendu sur l'organisation des soins ; donc il n'est pas non plus attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Pas d'essai comparatif et seule la dose 900µg est efficace selon l'analyse en intention de traiter avec une efficacité modeste. On a même observé de nombreux effets indésirables et beaucoup d'arrêts de traitement en cours de route. Etant donné qu'il s'agit d'une impasse thérapeutique sans autre alternative, ce traitement peut s'avérer intéressant seul ou en association avec des médicaments hors AMM.

EXJADE® (19 ; 9) dans les béta thalassémies non dépendantes de transfusions fréquentes

- Avis HAS : ASMR III

Essai versus placebo avec effet sur la concentration en fer hépatique dans les thalassémies non dépendantes de transfusions mais effets secondaires intestinaux, rénaux etc... À surveiller. La surcharge en fer peut être grave et entraîner le pronostic vital, il s'agit d'un traitement curatif de deuxième intention au rapport bénéfice/risque important pour lequel il existe des alternatives. Le fardeau est faible mais priorité

établie de santé publique. Pas de comparaison versus comparateur actif mais un impact modéré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie était attendu du fait d'une administration per os versus parentérale pour le desferal (comparateur actif) : impact sur morbi-mortalité confirmé mais pas pour l'impact sur la qualité de vie et pas de différence sur l'observance (contrairement à ce qui était attendu). Pas non plus d'élément en faveur d'exjade® sur les complications cardiaques de la surcharge en fer mais pas non plus d'effets indésirable supplémentaire. Donc impact sur morbi-mortalité et sur la qualité de vie est faible avec une réponse uniquement partielle au besoin identifié et donc un intérêt de santé publique faible.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Pas d'évaluation sur des critères cliniques mais uniquement des critères d'imagerie (fer intra-hépatique) et sans comparaison aux traitements de référence connus. Certes effets versus placebo mais après 21 mois de traitement. Effets secondaires graves rénaux et hépatiques (comme la deferiprone, mais qui présente moins d'effets secondaires, donc à préférer) et garder exjade® en seconde intention et sous contrôle médical strict.

LOJUXTA® (33 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Etude ouverte comparant l'ajout de Lojuxta® à un traitement hypolipémiant stabilisé en cours chez des patients avec une hypercholestérolémie familiale homozygote pendant 26 semaines et suivi de 78 semaines pour la tolérance : réduction du LDL-c chez les patients ayant terminé l'étude (23/29) de 40,1% (de 3,3g/l à 1,9g/l). Les principaux effets secondaires étaient gastro-intestinaux et les plus graves étaient l'augmentation importante des ALAT. Il faut prendre ces résultats avec prudence car étude ouverte. Traitement préventif au rapport bénéfice/risque important de dernière intention en cas d'échec du régime et des autres traitements, d'une pathologie rare mais aux complications graves et où, chez la majorité des patients, les besoins sont

couverts par les traitements disponibles. Fardeau faible mais priorité établie de santé publique. L'impact sur la diminution des événements cardiovasculaires est non quantifiable et il n'y a pas de donnée sur l'impact potentiel sur la qualité de vie avec des effets secondaires rapportés, ni sur l'impact sur l'organisation des soins donc la réponse au besoin de santé publique est difficilement quantifiable et il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile.*

Pathologie grave et dossier basé sur un seul essai non comparatif de 29 personnes, avec évaluation sur 1 an où aucun décès ni événement cardiovasculaire mais délai de suivi trop court pour juger des effets à long terme sur la morbi-mortalité et chez certains les aphaèreses ont été arrêtées ou espacées (après 6 mois de traitement), sans modification du LDL-c. Attention aux effets digestifs et hépatiques et aux interactions médicamenteuses, aux effets tératogènes. Donc la diminution du LDL-c est importante avec l'ajout de Lojuxta mais il existe des effets secondaires avec des incertitudes et contraignants (effets digestifs chez la majorité des patients). Il faut donc bien évaluer la corrélation entre la diminution du LDL-c et la diminution de la mortalité, des événements cardiovasculaires et confirmer la diminution de recours à l'aphérèse ainsi que les effets indésirables au long court (fibrose hépatique ?). Donc poursuivre les investigations et en attendant discuter de l'intérêt de ce traitement au cas par cas.

PLENADREN® (33 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de Plenadren® (1 prise par jour) dans le traitement substitutif de l'insuffisance surrénalienne dans une étude de phase II/III avec comparaison à l'hydrocortisone Roussel (3 prises par jour) en termes de biodisponibilité et suivi de la tolérance dans une phase ouverte et autre étude en suivi ouvert incluant des patients de la phase ouverte de la première étude et d'autres patients pour déterminer la tolérance sur 5 ans mais résultats intermédiaires à 18 mois

disponibles uniquement. A 12 semaines, les valeurs moyennes d'AUC 0-24h (aire sous la courbe sur 24h qui représente la différence de concentration du cortisol sérique) ont été significativement inférieures sous Plenadren avec une réduction de 19,4% de l'AUC 0-24h, donc une exposition totale au cortisol et à ses métabolites plus faible, sans qu'on puisse savoir si cela a une conséquence clinique. En terme de tolérance, effets indésirables les plus fréquents étaient nausée, asthénie et vertiges mais avec une fréquence et type d'effets secondaires similaires avec l'hydrocortisone Roussel. On note juste que le dossier repose uniquement sur des données pharmacocinétiques et pas sur des données concernant les conséquences cliniques d'une moindre exposition au cortisol, et uniquement chez des patients avec une insuffisance surrénalienne primaire. Traitement substitutif de première intention avec alternative et un rapport bénéfice/risque important d'une pathologie grave dégradant la qualité de vie et pouvant engager le pronostic vital. Fardeau faible mais priorité établie de santé publique. Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie au vu des données disponibles donc n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin identifié et il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau.*

Diminution de la cortisolémie de 20% par rapport aux comprimés classiques mais effets indésirables plus fréquents et augmentations ponctuelles du traitement plus fréquentes. La gestion du traitement est aussi plus compliquée car se prend au réveil, avec de l'eau mais 30 minutes avant de manger, debout et dans tous les cas nécessité de garder des comprimés à libération immédiate en cas de besoin d'augmentation transitoire de la posologie (infection ou autre). Au final ce traitement semble mieux que le traitement existant mais les répercussions cliniques restent incertaines donc en rester à l'hydrocortisone classique avec des comprimés à libération immédiate.

XOLAIR® (33 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Trois études cliniques randomisées en double aveugle versus placebo dont deux d'efficacité et une de tolérance avec évaluation de l'efficacité en objectif secondaire chez des patients avec un urticaire chronique réfractaire aux antihistaminiques avec une pathologie sévère et un retentissement important sur leur qualité de vie. Supériorité versus placebo dans les 3 études à 12 semaines sur la variation du score ISS (Injury Severity Score) hebdomadaire (critère principal) statistiquement significatif mais n'atteignant pas le seuil de pertinence clinique sauf dans une seule étude. Un bon contrôle de la maladie a été obtenu chez 52 à 66% versus 11 à 19% des patients sous placebo ainsi que 34 à 44% de rémissions complètes versus 5 à 9% dans le groupe placebo. En termes de tolérance, risque de céphalées, réaction au site d'injection et d'urticaire. Donc effet statistiquement significatif mais qui disparaît progressivement à l'arrêt du traitement et données limitées dans le temps à 6 mois. Donc traitement symptomatique de seconde intention en cas de réponse insuffisante sous une prise en charge adaptée avec un rapport bénéfice/risque modéré d'une pathologie non grave mais dégradant la qualité de vie. Poids faible sans besoin de santé publique avec un impact modéré attendu sur la morbidité et sur la qualité de vie et potentiel impact négatif sur l'organisation des soins. De plus transposabilité non assurée avec des données limitées à 6 mois et incertitudes sur la durée optimale de traitement donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Pas de comparaison versus corticoïdes et différence significative versus placebo mais disparition des effets 4 semaines après l'arrêt du traitement. Effets indésirables parfois graves mais non vus car essais trop courts. Donc effet transitoire, on ne sait pas si fonctionne en cas d'échec des corticoïdes ; avec des potentiels effets secondaires et incertitudes qui persistent à long terme ; donc, préférer les corticoïdes.

HEMANGIOL® (34 ; 9)

- Avis HAS : ASMR III

Etude de phase II/III dans les hémangiomes infantiles prolifératifs comparant l'Hémangiol® au placebo dans la résolution complète ou quasi complète des hémangiomes nécessitant une prise en charge par traitement systémique. Après 24 semaines, efficacité chez 60,4% versus 3,6% des patients sous placebo. A 96 semaines après l'arrêt du traitement, chez ceux ayant répondu efficacement à 24 semaines, maintien de la réponse chez 35/61 patients et chez 2/2 chez ceux sous placebo. Pour les ATU, données disponibles pour 419/1162 (36%) patients avec bonne efficacité chez 84% d'entre eux et guérison complète ou quasi complète chez 58,1%. Les effets indésirables principaux ont été des diarrhées, rhinopharyngites, fièvre, bronchites, toux et infections des voies aériennes supérieures, et pour les données issues des ATU des infections des voies respiratoires et hypoglycémies. Donc traitement curatif avec alternatives disponibles comme les corticoïdes, de première intention au rapport bénéfice/risque important d'une pathologie bénigne mais pouvant entraîner le pronostic esthétique, fonctionnel voir vital des enfants. Poids faible mais priorité établie de santé publique. On attend un impact sur la morbidité à court terme mais on ne peut prédire à moyen ou long terme ni sur le risque de rechute car aucune donnée, ni versus traitement de référence (corticoïdes). L'impact sur la qualité de vie ne peut être quantifié car les effectifs sont trop petits et l'impact sur l'organisation des soins n'est pas documenté donc apporte une réponse supplémentaire mais partielle au besoin identifié et il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Intéressant*

A priori pas de différence entre les résultats sous Hémangiol® et corticoïdes mais très peu d'enfants inclus. Pas de description du type d'hémangiomes, donc est-ce comparable? De plus lors d'un essai, doute sur le respect de l'aveugle donc diminution du niveau de preuve et de la puissance de l'étude. Efficace versus placebo mais avec une reprise de la croissance de l'hémangiome à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables sont connus, sont ceux des bêtabloquants et il faut commencer le traitement à l'hôpital mais avec un dispositif qui semble plus simple que celui de la

prednisolone, donc profil de tolérance acceptable à long terme surtout versus corticoïdes. Donc éventuellement à proposer en première intention à la place des corticoïdes ?

SIGNIFOR® (40 ; 9) dans l'acromégalie

- Avis HAS : ASMR V

Evaluation de la tolérance et de l'efficacité de Signifor® 40 et 60mg dans une étude randomisée de phase III chez des patients acromégales insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine, avec comparaison à la poursuite du traitement par lanréotide ou octréotide. A 6 mois, normalisation de la GH chez 15,4% des patients sous Signifor® 40mg et 20% sous 60mg et normalisation de l'IGF1 chez 25% (40 et 60mg) versus aucun sous lanréotide ou octréotide. Réduction de plus de 25% du volume tumoral chez 18,5% et 10,8% des patients sous Signifor® respectivement 60 et 40mg et un seul (1,5%) sous traitement actif mais dans tous les cas, aucune amélioration de la qualité de vie des patients sous Signifor®. En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents ont été hyperglycémie, diabète, diarrhée et lithiase biliaire avec un profil de tolérance globalement similaire à celui des autres analogues de la somatostatine, sauf pour les événements liés au métabolisme glucidique, plus fréquents et plus graves. On note l'absence de comparaison versus Somavert®, seul médicament avec l'AMM en cas d'échec de de la chirurgie et chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par l'octréotide ou le lanréotide. Traitement curatif au rapport bénéfice/risque modéré avec alternative d'une pathologie qui augmente le risque de mortalité. Poids faible avec priorité établie de santé publique, mais absence de donnée à long terme ; donc, on ne peut évaluer l'impact sur la morbi-mortalité et il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins, donc aucun impact attendu non plus de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose*

Pas d'essai versus Somavert®, seul comparateur actif en cas d'échec de la chirurgie et des analogues de la somatostatine, essai uniquement versus analogues de la somatostatine qui ne montre pas de différence sur les symptômes cliniques mais uniquement sur les taux de GH et IGF1 et sur la taille de l'adénome. Effets secondaires comme dans le Cushing avec hyperglycémie, diarrhée et nausées... avec 18% d'effets graves versus 8% dans le groupe des analogues de la somatostatine. Nécessite une injection/mois versus une/jour sous Somavert® mais pas de seringue pré-remplie. Donc à préférer au Somavert® même si aucune comparaison directe, car même balance bénéfique/risque mais une injection par mois, en faisant bien attention à surveiller l'ECG et la glycémie.

KETOCONAZOLE HRA® (41 ; 9) et Cushing endogène

- Avis HAS : ASMR IV

La demande repose sur des données rétrospectives d'efficacité et de tolérance de trois études principales récentes et sept études complémentaires d'une revue de la littérature. Pour les trois études principales, comme les données sont rétrospectives, non comparatives, sans ajustement statistique et avec des profils variés de patients confondus, les résultats sont considérés comme exploratoires. Amélioration biochimique pour 43 à 50 % des patients (normalisation ou réduction du taux de cortisol libre urinaire des 24 heures), mais sans corrélation avec une amélioration clinique (comme l'hypertension artérielle et le diabète) et avec des taux de contrôle différents selon les études (32% à 50% de contrôle) ; de même pour les doses et durée de traitement qui différaient trop et sont donc non exploitables. Les effets indésirables ont été principalement une augmentation des enzymes hépatiques, des troubles cutanés, une insuffisance surrénalienne et intolérance digestive. Traitement symptomatique au rapport bénéfice/risque moyen, car faible niveau de preuve, avec hépatotoxicité, d'une pathologie rare mais qui peut engager le pronostic vital ; et il existe des alternatives, même si peut être utilisé dans toutes les étiologies du Cushing.

Fardeau faible avec priorité établie de santé publique ; et les données, même si elles sont de faible niveau de preuve, montrent 50% d'amélioration clinique ; donc on attend un impact faible sur la morbidité, car fréquente hépatotoxicité ; et pas de données sur la qualité de vie, donc l'impact n'est donc pas quantifiable et il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. Donc n'apporte qu'une réponse partielle au besoin identifié et il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Apporte quelque chose*

Pas d'essai comparatif versus traitement actif mais en complément ou en post-chirurgie, radiothérapie ou en association, avec une amélioration des symptômes chez 55% des patients à 2ans, sans précision des symptômes améliorés. Risque d'hépatotoxicité (raison pour laquelle il a été retiré du marché en tant qu'antifongique), en plus des effets digestifs et des risques d'insuffisance surrénalienne. Donc, à utiliser en attendant une chirurgie ou radiothérapie, en complément des traitements disponibles, si contrôle insuffisant du Cushing, et ce avec précautions et sous surveillance ; seul cas où le rapport bénéfice/risque semble favorable.

Annexe 15 : tableau traitements des pathologies orphelines

AUTRES

QSIVA® (10 ; 9)

- Avis HAS : aucun/ Pas d'AMM

Il s'agit d'une association de molécules utilisée comme médicament coupe faim, pas d'AMM.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Aucune étude sur l'efficacité du traitement sur les complications de l'obésité, avec une reprise de poids à l'arrêt du traitement. De plus, les effets secondaires des deux molécules se surajoutent ; et enfin il s'adresse en particulier aux jeunes femmes, mais aucune donnée sur la grossesse.

INSPRA® (11 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

L'insuffisance cardiaque est une pathologie grave, il s'agit d'un traitement curatif de seconde intention avec un rapport bénéfice/risque important pour la population concernée, mais il existe des alternatives. Bien que le fardeau de santé publique soit considéré comme important et qu'il existe un besoin de santé publique dans le cadre des priorités établies, il n'y a qu'une seule étude de phase III versus placebo avec une réduction de morbi-mortalité mais sans comparaison au traitement de référence (spironolactone) avec un probable biais sur la population (plus sévèrement atteinte que la population cible NYHA II) et un problème de transposabilité car aucune comparaison avec la prise en charge actuelle française ; donc difficile d'évaluer l'effet sur la morbi-mortalité et l'impact sur l'organisation des soins. De plus, le traitement

impose un suivi strict de la kaliémie et de la fonction rénale difficilement réalisable en pratique courante. Inspra® ne peut donc apporter de réponse au besoin identifié, donc pas d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas de comparaison avec le traitement de référence (spironolactone), avec des effets secondaires potentiellement graves (kaliémie) ; or il existe un certain recul d'utilisation avec la spironolactone qui n'existe pas avec l'éplérénone (Inspra®) ; donc en rester au traitement de référence, d'autant plus que mieux éprouvé.

PROTELOS® (12 ; 9) et ostéoporose masculine

- Avis HAS : Aucun

Pas l'AMM dans l'ostéoporose masculine (uniquement post ménopausique et même SMR insuffisant sur le dernier avis de 2014).

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

La balance bénéfique/risque est défavorable chez la femme post-ménopausique, avec des effets indésirables graves cardio-vasculaires, voire mortels et fréquents. Pas d'évaluation sur le risque de fracture, mais uniquement sur la densité osseuse ; or, on sait que ce paramètre est mal corrélé au risque de fracture, et il n'a pas été montré de différence versus placebo sur le nombre de fractures. Donc à ne pas utiliser tout court.

ESMYA® (15 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Efficacité versus placebo et versus analogue GnRH non infériorité. Effets indésirables à type de céphalées, mastodynies, dysménorrhée, douleurs abdominales mais surtout augmentation de l'épaisseur de l'endomètre qui disparaît à l'arrêt du traitement (bilan

si persiste plus de 3 mois) et attention aux interactions avec les contraceptifs progestatifs (risque de grossesse). Il s'agit d'un traitement symptomatique d'une pathologie fréquente avec un rapport bénéfice/risque important et il existe des alternatives, c'est un traitement de recours. Toutefois le fardeau est faible et il n'existe pas de priorité de santé publique. Il n'est pas attendu d'impact de morbidité, ni sur la qualité de vie, ni sur l'organisation de soins et la transposabilité n'est pas assurée donc il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique mais une simple amélioration mineure versus traitement existant (leuprotéine) en terme de tolérance.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Il n'y a pas de médicament disponible pour faciliter l'acte chirurgical ni pour réduire les méno-métrorragies et aucune étude sur les conséquences de l'acte chirurgical avec ou sans traitement. Il existe une différence sur les saignements mais pas sur l'anémie versus placebo et pas de différence versus leuprotéine ni sur le recours à la chirurgie ni sur la reprise des saignements à l'arrêt du traitement. A priori, aucun intérêt sur le recours à une chirurgie moins invasive et aucune connaissance sur les effets à long terme ; donc, pas mieux que la prise en charge existante.

EURARTESIM® (17 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Deux essais en zone d'endémie contrôlés ouverts avec efficacité sur le critère principal (guérison corrigée par PCR à J28) : non infériorité versus Riamet® (artésunate/méfloquine) ainsi qu'à J63 dans la seconde étude ; taux de guérison non corrigé plus important car taux de réinfection moins important en raison d'un effet prophylactique post traitement ; mais plus de portage de gamétocytes circulants. Profil de tolérance comparable aux médicaments comparateurs mais allongement du QT plus important dans les premières 48h sans conséquence clinique. Les données sont difficilement extrapolables au paludisme d'importation comme en France et pas de comparaison versus Malarone®. Il s'agit d'une pathologie potentiellement grave avec des résistances de plus en plus fréquentes, c'est un traitement curatif de première

intention avec des alternatives et un rapport bénéfice/risque important sous couvert du respect des contre-indications. Fardeau faible en France qui constitue une priorité majeure de santé publique mondiale avec un programme de contrôle par l'OMS mais pas de priorité de santé publique nationale. Pas d'impact supplémentaire attendu de morbi-mortalité et donc pas d'impact de santé publique attendu non plus par rapport à la prise en charge actuelle et ce car potentiels effets cardiaques même si simplification du schéma d'administration.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas de comparaison versus Malarone® ou quinine, une augmentation plus importante dans l'essai du QT et risque plus important d'interaction médicamenteuse avec le cytochrome P450. Certes, le schéma d'administration est plus simple, mais la demi vie est plus longue, et possibilité de donner le traitement uniquement deux fois par an maximum, ce qui montre un risque d'interaction médicamenteuse à long terme plus important. Il n'y a donc pas de progrès avec Eurartesim® et Riamet® semble avoir moins d'effets indésirables et moins de risque d'interaction médicamenteuse, même si son administration est restreinte à l'hôpital, avec une rétrocession ambulatoire non remboursable.

ABILIFY® (18 ; 9) chez l'adolescent bipolaire

- Avis HAS : ASMR IV

Une étude versus placebo lors d'un épisode maniaque chez l'adolescent de 10 à 17 ans et une étude de tolérance chez des adolescents bipolaires : efficacité versus placebo à 4 et 12 semaines mais effets secondaires similaires à ceux connus dans la population adulte (syndromes extra pyramidaux, somnolence et prise de poids). Compte tenu des effets indésirables, indication restreinte aux plus de 13 ans. Traitement symptomatique au rapport bénéfice/risque important des épisodes maniques des 13-17 ans qui entraînent des altérations des relations et de l'intégration avec une augmentation du risque suicidaire sans alternative dans cette tranche d'âge. Le fardeau est faible et il existe une priorité établie de santé publique mais au vu des études il n'est pas attendu

d'impact de morbi-mortalité ni sur la qualité de vie ni d'impact sur l'organisation des soins ; donc ce traitement n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin identifié et il n'est donc pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Chez l'adulte ne fait pas mieux qu'un autre neuroleptique. Pas d'essai versus autre neuroleptique mais uniquement versus placebo avec des effets symptomatiques à court terme mais effets indésirables fréquents, ce qui a restreint son indication à partir de 13 ans. Il n'y a donc pas d'argument pour préférer Abilify® à un autre neuroleptique.

CIALIS® (19 ; 9)

- Avis HAS : pas d'avis, non remboursé
- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Essai de durée limitée (12 semaines) avec une efficacité aussi modeste que la tamsulosine. Effets secondaires connus surtout cardiovasculaires et fréquents : 27% des patients, sans oublier les interactions médicamenteuses. Donc pas d'effet majeur sur l'hypertrophie bénigne de prostate et effets secondaires graves donc à éviter.

SELINCRO® (20 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Trois études versus placebo sur 6 mois et une étude sur 1 an : réduction du nombre mensuel de jours de forte consommation entre l'inclusion et le sixième mois de 2,3 et 1,7 jours dans deux études mais non pertinent cliniquement (le plan d'étude prévoyait une différence de 3 jours) et non différent dans une troisième étude ; réduction de la consommation journalière d'alcool de 11g/jour entre l'inclusion et le sixième mois

dans une étude mais non pertinent cliniquement (le plan d'étude prévoyait une différence de 12 g/jour) et non différent dans deux autres études. Mais en post hoc une analyse a montré que ces réductions étaient plus prononcées dans la sous population « consommation à risque élevée ou très élevée maintenu entre la visite d'inclusion et la visite de randomisation », ce qui rend les résultats non ou peu transposables car c'est la population retenue par l'AMM mais analyse post hoc. Interruption du traitement similaire dans les deux groupes mais attention pas d'analyse en intention de traiter (ITT). Traitement curatif de première intention d'une pathologie grave mais rapport bénéfice/risque faible et ne s'adresse qu'aux patients avec une dépendance à risque élevé sans besoin de sevrage immédiat et sans signe physique de sevrage. Il s'agit d'une priorité établie de santé publique dont les objectifs ne sont pas atteints et tendent même à s'aggraver. Le fardeau est important et insuffisamment couvert, Selincro® pourrait répondre au besoin identifié dans la population à risque de consommation élevé ou très élevé ; mais les données disponibles ne permettent pas de le démontrer ; donc il n'est attendu qu'un intérêt faible de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Essais uniquement versus placebo avec des résultats supérieurs en faveur de Selincro®, mais aux bénéfices cliniquement discutables, et surtout des effets indésirables potentiellement graves.

SPEDRA® (21 ; 9)

- Avis HAS : Aucun, pas de demande de remboursement.
- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau.*

Comparaison à un placebo sans comparaison au viagra® qui est un comparateur pertinent connu et éprouvé. Mêmes effets indésirables que les autres inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 donc pas mieux que ceux qui existent déjà.

ILARIS® (22 ; 9)

- Avis HAS : ASMR IV

Etudes comparant Ilaris® en une dose unique de 150mg à une injection intramusculaire de 40mg d'acétonide de triamcinolone chez des patients aux multiples crises de goutte ; mais certains pouvaient bénéficier de colchicine et/ou n'avaient pas eu de traitement hypo-uricémiant optimal. Le comparateur choisi n'est pas optimal car il est recommandé dans ce cas la corticothérapie et de plus la dose employée est faible. La supériorité d'Ilaris® a été montrée sur les deux co-critères principaux : différence de l'EVA (-10,7mm) à 72h et probabilité de survenue d'une nouvelle crise de goutte dans les 12 semaines suivantes ; mais aussi sur le critère secondaire : « recours à un traitement de secours ». Maintien des effets à 6 mois et les résultats sont similaires dans une étude à postériori en sous-groupes chez ceux ne pouvant être traités par AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien) ni par colchicine, mais faible niveau de preuve. Tolérance globalement satisfaisante. Traitement symptomatique au rapport bénéfice/risque important chez des patients en échec de traitement ou avec des contre-indications aux thérapeutiques habituelles sans alternative dans cette AMM, en sachant que la goutte à un stade avancé entraîne une dégradation de la qualité de vie. Fardeau faible et besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre des priorités établies mais impact attendu sur la morbidité est modéré et un impact peut être attendu sur la qualité de vie mais il est non quantifiable. Donc apporte une réponse partielle au besoin identifié mais il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Uniquement deux essais disponibles où, au final, seul un tiers des patients était en échec ou avait une contre-indication aux AINS ou à la colchicine. Evaluation des effets par une échelle de la douleur dont la pertinence clinique est incertaine ; et, au final, pas de différence entre les groupes sur la disparition complète des douleurs. Les effets indésirables sont importants et graves. Donc effets cliniquement incertains, un prix exorbitant et des effets secondaires importants ; donc, préférer s'en passer.

SATIVEX® (23 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Première étude dans la Sclérose En Plaques (SEP) chez des patients insuffisamment soulagés par leur traitement anti spasticité ayant montré une différence de spasticité selon l'échelle EEN-11 de -0,52 point mais inférieure à l'hypothèse définie et dans une deuxième étude pas de différence versus placebo à 14 semaines de traitement. Dans une autre étude, où randomisation des patients répondeurs initialement au traitement par Sativex® (diminution d'au moins 20% du score de spasticité EEN-11), réduction à 14 semaines de traitement du score EEN-11 de 0,84 points (hypothèse initiale à 0,75) versus placebo, soit une amélioration cliniquement pertinente de la spasticité chez 10% des patients inclus. Effets indésirables les plus fréquents ont été neuro psychiques et gastro intestinaux avec 77% d'effets secondaires sous traitement versus 66% sous placebo. Traitement symptomatique d'appoint en cas de symptômes insuffisamment contrôlés sans alternative au rapport bénéfice/risque modeste d'un symptôme impactant la qualité de vie des patients atteints de SEP. Fardeau modéré mais besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre des priorités établies. Résultat cliniquement pertinent chez 10 à 20% des patients insuffisamment soulagés ; pas d'impact sur la qualité de vie ni sur l'organisation des soins démontré ; et la transposabilité des résultats n'est pas assurée ; donc Sativex ne répond pas au besoin identifié, et il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *Eventuellement utile*

Il n'existe pas de traitement réellement satisfaisant dans la spasticité de la SEP. Versus placebo seul, pas d'efficacité démontrée, mais efficacité de 35% versus 25% dans une analyse combinée, et confirmée dans une quatrième étude sur les patients répondeurs. Pas d'évaluation à long terme et des effets secondaires surtout psychiques. La conservation du produit se fait au réfrigérateur ; donc pas toujours sécurisé comme mode de conservation. La pulvérisation n'est pas non plus commode si problème de préhension, comme dans la spasticité. Mais 10% de patients améliorés, donc pourquoi pas, en continuant de surveiller les éventuels effets indésirables.

CONSTELLA® (26 ; 9)

- Avis HAS : Aucun, non commercialisé en France
- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas d'essai versus autre laxatif, mais uniquement versus placebo, avec trop de critères d'évaluation. Deux fois plus de patients soulagés que sous placebo, mais l'effet sur la qualité de vie est incertain, et réapparition des symptômes à l'arrêt du traitement ; avec des effets indésirables. Donc 1 patient sur 5 est soulagé, mais avec des effets indésirables plus ou moins graves et peu prévisibles ; donc préférer un laxatif osmotique ou de lest, mieux éprouvés, et ce d'autant plus que pas de comparaison disponible.

NATRIXAM® (31 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Une étude d'interaction pharmacocinétique, et trois de bioéquivalence randomisées ouvertes chez des volontaires sains comparant la prise de l'association fixe (Natrixam®) à la prise séparée des deux principes actifs dans l'étude d'interaction pharmacocinétique et à l'association libre des deux principes pour celles de bioéquivalence. Pas d'interaction cinétique avec l'association fixe et bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée des principes actifs. L'effet indésirable le plus fréquent était les céphalées et les autres sont ceux connus des deux principes actifs. Par contre, aucune étude d'efficacité n'a été réalisée versus la prise séparée des deux principes actifs ou versus d'autres traitements anti HTA. Traitement de troisième intention préventif de l'HTA qui peut avoir des complications graves, avec des alternatives, au rapport bénéfice/risque important sur les chiffres tensionnels mais l'association fixe n'a pas montré d'intérêt en termes de réduction de morbi-mortalité. Fardeau important et besoin de santé publique mais les traitements existants couvrent déjà ce besoin et pas d'argument en faveur d'un bénéfice de l'association fixe versus l'association libre donc il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Les associations fixes gênent l'adaptation de doses et il s'agit d'une énième association fixe d'anti hypertenseurs. Le dossier repose sur des études de bioéquivalence et de pharmacocinétique sans preuve sur les complications ou la morbi-mortalité de l'HTA. L'effet clinique de l'indapamide est moins probant que les autres diurétiques qui sont donc à privilégier. Donc, aucun progrès par rapport aux traitements existants.

REVOLADE® (34 ; 9)

- Avis HAS : Aucun, pas de demande déposée par le laboratoire (au 30/11/2016)
- Avis Prescrire : *Pas d'accord*

Traitement autorisé dans les thrombopénies chez les patients VHC sous peg-interféron et ribavirine (normalement contre indiqués si thrombopénie). Dossier basé sur deux essais où la mortalité et les complications cliniques du VHC n'ont pas été évaluées mais on note plus de décompensations hépatiques graves, y compris mortelles, mais moins de réduction de dose de traitement par bithérapie et une réponse virologique à 24 semaines plus fréquente. Les effets indésirables sont plus fréquents, avec un regain de thrombopénie plus important à l'arrêt du traitement et des effets sur la moelle osseuse, thrombopénies plus graves et effet thrombotique mais moins d'effets hémorragiques. Les interactions restent encore mal connues. Donc son utilisation augmente surtout le risque hépatique et thromboembolique et l'augmentation de la réponse virologique de 5 à 10% ne contre balance pas ces effets, surtout que d'autres alternatives sont envisageables avec des nouveaux protocoles sans interféron, donc non.

ABILIFY MAINTENA® (34 ; 9) forme injectable

- Avis HAS : ASMR V

Une étude a comparé l'efficacité d'Abilify Maintena® 300 et 400mg en une injection mensuelle versus 10 à 30mg par jour oral chez des schizophrènes stabilisés sous Abilify® oral. A 26 semaines, exacerbation des symptômes chez 7,12% versus 7,76% des patients respectivement sous forme injectable et orale ; donc, non infériorité de la forme injectable versus orale. Dans une seconde étude randomisée en double aveugle versus placebo chez des patients stabilisés sous Abilify Maintena® 300-400mg/mois, arrêt de l'essai à l'analyse intermédiaire car délai plus court avant exacerbation des symptômes psychotiques sous placebo avec HR 5,03 ; IC 95 % [3,15 à 8,0]. En termes de tolérance, les effets les plus fréquemment rapportés ont été la prise de poids, l'akathisie, l'insomnie et la douleur au point d'injection. Donc traitement d'entretien avec des alternatives pour une pathologie commençant à l'âge jeune avec un retentissement social, professionnel, familial et personnel. Supériorité versus placebo démontrée et non infériorité versus forme orale avec tolérance similaire en dehors de la douleur au point d'injection. Il n'est donc pas attendu d'impact supplémentaire en termes de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas de comparaison versus un autre neuroleptique injectable LP mais uniquement versus Abilify® oral avec étude de non infériorité et au prix de plus d'effets extra pyramidaux. Donc pas d'avantage clinique et pas plus simple d'utilisation qu'un autre neuroleptique injectable, juste un complément de gamme.

KENZEN® (34 ; 9) chez les enfants

- Avis HAS : ASMR V

Deux études, l'une randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo avec différents dosage de Kenzen® et une seconde non comparative : malgré un important

effet placebo dans les études, supériorité versus placebo dans les deux études et avec un profil de tolérance similaire à celui observé chez l'adulte. Donc traitement préventif de seconde intention au rapport bénéfice/risque important d'une pathologie pouvant engager le pronostic vital du fait de ses complications avec une efficacité démontrée sur la PA Systolique mais sans donnée de morbi-mortalité avec de nombreuses alternatives.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas d'essai versus un autre anti-HTA et aucune évaluation sur les effets cardiovasculaires ; or si on prend en charge l'HTA, c'est bien pour ses complications cardiovasculaires. Efficacité démontrée versus placebo. Les effets indésirables chez l'enfant sont ceux connus chez l'adulte, auxquels s'ajoutent des effets ligamentaires. Pas de forme buvable disponible pour une population pédiatrique ; donc si un sartan est nécessaire chez l'enfant, préférer le valsartan.

MYSIMBA® (36 ; 9)

- Avis HAS : aucun, pas d'AMM
- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Perte de poids à 6 mois versus placebo de 3 à 5 % sans données sur l'IMC, avec une amélioration modeste de l'HbA1c et des taux de lipides. Pas de suivi disponible à l'arrêt du traitement, et le suivi cardiovasculaire manque de niveau de preuve, avec des événements manquants ; donc les données ne sont pas exploitables pour savoir si il y a ou non une diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Effets indésirables de type neuropsychiques avec arrêts fréquents du traitement ; de plus anxiété et mésusage. Donc perte de poids modeste sans preuve d'effet préventif cardiovasculaire et avec de potentiels effets indésirables graves ; donc, à éviter.

SAXENDA® (37 ; 9)

- Avis HAS : Aucun, non commercialisé
- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Perte de poids de 5% supérieure au groupe placebo et sans avoir démontré d'intérêt sur les complications cliniques de l'obésité comme l'apnée du sommeil ou sur la diminution du risque cardiovasculaire et ce, au prix d'effets secondaires comme des lithiases biliaires. Diminution de l'HbA1c mais pas d'effet préventif sur l'apparition d'un diabète, diminue la pression artérielle mais augmente la fréquence cardiaque et n'a pas montré de différence sur les taux de cholestérol ; et enfin reprise du poids à l'arrêt du traitement. Effets indésirables tels que pancréatites, lithiases, digestifs, hypoglycémies, tachycardie... Donc perte de poids décevante versus les effets secondaires et risques, sans effet montré sur les complications de l'obésité notamment cardiovasculaires.

BETMIGA® (37 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Trois études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo, chacune d'une durée de 12 semaines avec analyse groupée des résultats prévue au protocole. Pour les résultats sur les deux co-critères principaux, la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence/24h a été de 1,49 épisode dans le groupe Betmiga® 50 mg/j et de 1,10 dans le groupe placebo soit une différence -0,40 et réduction du nombre de mictions quotidiennes a été de 1,75 dans le groupe Betmiga® 50 mg/j et de 1,20 dans le groupe placebo soit une différence de -0,55. En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents ont été hypertension artérielle, rhinopharyngite et infection urinaire et dans une étude de tolérance à long terme (52 semaines), les événements les plus fréquents ont été hypertension artérielle, constipation et céphalée avec arrêt du traitement chez 6% des patients. On remarque une durée courte d'évaluation de 12 semaines, sans étiologie précisée pour ces incontinences, pas de

comparaison versus traitement actif et pas d'évaluation de la qualité de vie entre autres. Donc traitement efficace versus placebo mais effet faible d'une pathologie entraînant un handicap social, traitement curatif avec un rapport bénéfice/risque faible car doute sur la tolérance cardiovasculaire à long terme et la place dans la stratégie thérapeutique de ce traitement est difficile à définir, il existe des alternatives. Fardeau faible sans besoin de santé publique identifié et il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité ou la qualité de vie avec une transposabilité non assurée. Donc il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique et le niveau de SMR attribué est faible en attente de résultats versus Vesicare®.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Efficacité du même ordre que les atropiniques et faible versus placebo. Effets indésirables cardiaques même si moins d'effets atropiniques que les autres traitements, comme bouche sèche et hypertension artérielle. Donc efficacité moyenne, avec des effets secondaires différents des atropiniques, mais potentiellement graves ; donc préférer un atropinique mieux éprouvé si un traitement est vraiment nécessaire.

BRINTELLIX® (38 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

L'efficacité à court terme (6-8 semaines) a été évaluée dans les épisodes dépressifs majeurs dans 12 études de supériorité versus placebo, dans une méta analyse de 11 de ces études, efficacité démontrée versus placebo sur la diminution des symptômes sur le score MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, échelle de 10 items et allant de 0 à 60), avec diminution de 2,3 sous Brintellix® 5mg, de 3,6 sous 10mg et de 4,6 sous 20mg et sans différence de la dose 15 mg versus placebo dans 2 études dont une négative ; mais on note surtout 5 études négatives sur 12. Pourcentage de répondeurs compris entre 34% et 74% ; et dans une étude, comparaison versus agomélatine (Valdoxan®) avec supériorité de Brintellix® à 8 semaines sur la diminution du score MADRS de 2,16 mais non pertinent cliniquement. En termes de

tolérance, l'effet indésirable le plus fréquent a été la nausée et pas plus de risque de survenue d'allongement du QT versus placebo ni événement rénaux ou hépatiques ou encore d'augmentation du risque suicidaire, mais surveillance renforcée dans le cadre du plan de gestion des risques avec les antidépresseurs. Traitement symptomatique avec alternatives, au rapport bénéfice/risque moyen d'une pathologie avec altération sociale et professionnelle et risque suicidaire. Poids majeur et besoin de santé publique identifié mais au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact de santé publique supplémentaire.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas d'essai versus IRS ou imipraminiques et uniquement versus placebo avec des arrêts en cours de traitement. Effets secondaires voisins des IRS avec effets digestifs et neuropsychiques et un risque suicidaire sous-estimé. Risque d'interactions médicamenteuses, et ce d'autant plus que la demi-vie d'élimination est longue ; donc attention en cas d'effets secondaires ou de modification de prise en charge. Donc aucun progrès démontré avec cette molécule, préférer un traitement mieux éprouvé.

VITAROS® (39 ; 9)

- Avis HAS : ASMR V

Deux études randomisées en double aveugle ont comparé VITAROS aux doses de 100, 200 et 300 µg au placebo pendant 12 semaines chez des patients atteints de dysfonction érectile d'étiologies diverses, et ont montré une amélioration du questionnaire IIEF (International Index of Erectile Function) pour les dosages 200 et 300µg par rapport au placebo (respectivement + 2,5 et + 3,1 dans la première étude pour les dosages 200 et 300µg et +2,4 et +1,7) et bien qu'il existe une différence statistiquement significative entre les deux dosages, il n'y a pas de pertinence clinique. Mais il faut une augmentation de 3 à 4 points par rapport aux scores initiaux pour un bénéfice clinique ; or amélioration de plus de 3 points uniquement chez 53,4% des groupes Vitaros® et 32,7% chez ceux sous placebo. Augmentation du pourcentage de succès de la

pénétration vaginale et de l'éjaculation par rapport au placebo mais effet apparait comme faible. Pas de comparaison versus traitement actif comme les IPDE 5. En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents ont été une réaction urogénitale locale et une réaction vaginale locale chez la partenaire et on note un cas de priapisme. Traitement symptomatique de seconde intention si échec ou contre-indication aux IPDE5 avec alternatives, au rapport bénéfice/risque faible d'une pathologie altérant la qualité de vie. Poids modéré et pas de besoin de santé publique car besoins déjà couverts par thérapeutiques existantes ; donc il n'est pas attendu d'impact supplémentaire ni sur la morbidité ou la qualité de vie ou sur l'organisation des soins ; donc il n'est pas attendu d'impact de santé publique.

- Avis Prescrire® : *N'apporte rien de nouveau*

Pas d'évaluation versus la même molécule mais sous forme d'injection intra caverneuse ou de bâtonnet urétral, uniquement versus placebo où l'efficacité semble modeste et moins importante que celle des IPDE 5 par comparaison indirecte. Effets indésirables locaux même chez la partenaire et ceux généraux sont plus rares, avec une utilisation plus ou moins simple. Donc n'est qu'une autre forme de l'alprostadil sans avantage décisif.

PROLIA® (40 ; 9) dans l'ostéoporose masculine

- Avis HAS : pas d'AMM, pas d'avis
- Avis Prescrire® : *Pas d'accord*

Un seul essai versus placebo avec seulement une à deux fractures, donc peu d'événements, ce qui ne permet pas de conclure à une efficacité clinique. De plus, biais, malgré la randomisation, et le critère principal de jugement était la densité osseuse, ce qui n'a pas de pertinence clinique, car non corrélé au risque de fracture. Profil d'effets indésirable chargé, avec immunodépression et effets osseux à long terme. Donc rapport bénéfice/risque défavorable, sans effet clinique démontré ; donc, non.

Annexe 16 : Tableau traitements « autres »

DISCUSSION

En premier lieu, on ne peut que constater que les avis sont concordants entre la commission de transparence de la HAS et la revue Prescrire®, avec 50% de concordance et un test du kappa à 0,23 bien que cela corresponde à une concordance faible selon Landis et Koch (Tableau 5). Effectivement, si on reprend notre tableau 2 on peut remarquer l'égalité presque parfaite entre les avis dits « concordants » (N = 69/139) et ceux discordants (N = 70/139). Il faut bien avouer que, avant de commencer ce travail, nous pensions trouver une discordance et non une concordance entre nos deux sources. Ce, d'autant plus que même si la discordance est significative ($p=0,02$), lorsque les avis sont discordants, ils ne le sont, en général, que de un point : sur les 70 avis dits « discordants », 57 ne le sont que d'un point (cf. Tableau 2), soit 81,4% des avis discordants. Globalement cela renforce l'impression de concordance entre nos deux avis et, avec un peu de recul, cela semble logique. La commission de transparence s'efforce de donner un avis, suite à une AMM, qui conditionne un remboursement et qui est censé aider les médecins à se faire leur propre opinion sur ce médicament en fonction des thérapeutiques déjà disponibles. Cet avis est censé être le plus impartial possible, la commission représentant en quelque sorte la voix officielle censée être objective et sans intérêt avec les différents laboratoires. La commission de transparence se base sur les études fournies par le laboratoire déposant une demande de remboursement, analysant ainsi la puissance des essais et leur qualité méthodologique, l'utilisation d'un comparateur pertinent, effectifs, durée des essais... Le fait que l'étude soit de non infériorité ou de supériorité, les effets secondaires éventuels comparés à ceux des traitements existants, la transposabilité à la population française, l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques et bien évidemment l'intérêt de santé publique que représente ce nouveau médicament ou nouvelle indication. Il s'agit là du point de vue plus « économique » ou populationnel de l'avis, en quoi cela va représenter un intérêt pour la société. La revue Prescrire est, quant à elle, connue pour son indépendance tant vis à vis de la HAS que des laboratoires et se veut transparente. Ses avis se basent aussi en général sur les dossiers fournis par les

laboratoires mais aussi sur des sources complémentaires, toujours citées à la fin de leurs articles. L'approche de la revue prend en compte elle aussi la qualité et la puissance de l'étude, l'utilisation d'un comparateur pertinent, les effets secondaires et forcément moins l'intérêt « économique » mais plus l'intérêt individuel d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle indication. Au vu de cela il apparaît donc logique que la concordance soit bonne puisque les avis sont basés sur les mêmes essais ou études et que lorsqu'ils diffèrent cela ne soit que d'un point.

Tableau 5 : classement de l'accord en fonction de la valeur de Kappa selon Landis et Koch

| Kappa | Accord |
|--------------|---------------|
| < 0 | Désaccord |
| 0,0 - 0,20 | Très faible |
| 0,21 - 0,40 | Faible |
| 0,41 - 0,60 | Modéré |
| 0,61 - 0,80 | Bon |
| 0,81 - 1,00 | Excellent |

Si on s'intéresse de plus près aux avis discordants ; comme déjà cité ils représentent 50,4% des avis et 81,4% d'entre eux ne sont discordants que de un point ; il est alors intéressant de voir si certaines classes sont plus « discordantes » que d'autres. Comme cité dans les résultats, il apparaît que la classe la plus discordante concerne celle des traitements des « pathologies orphelines » (75% d'avis discordants) mais avec autant d'avis discordants où la revue Prescrire® est plus sévère que d'avis où la commission de transparence est plus sévère (50% et 50% respectivement, cf. Tableau 3). En ce qui concerne les avis HAS, on note premièrement, comme potentielle explication que certains médicaments de cette famille ont été considérés comme faisant partie du « plan des pathologies orphelines » sur l'aspect de santé publique par la commission de transparence, ce qui, en un certain sens, « remonte » ou « améliore » leur avis : puisque n'impactant qu'une faible partie de la population par définition, ils ont tout de même été considérés comme intéressants sur le plan de la santé publique

en raison d'une priorité établie par ce « plan pathologies orphelines ». Ensuite comme autre explication, on sait que, s'il n'existe pas d'autre alternative, l'ASMR attribué, par définition, sera d'autant plus élevé (Xolair® par exemple). Prescrire® ne s'intéressant pas aux priorités de santé publique ou aux conséquences potentielles économiques d'une molécule, même avec un plan « pathologies orphelines », cela ne modifie pas leur avis. Mais privilégiant, en général, l'aspect individuel plutôt que l'impact populationnel d'un médicament, on peut comprendre que certains médicaments aient bénéficié d'un avis plus clément que celui de la commission (Signifor® dans l'acromégalie par exemple). Ainsi on comprend plus aisément cette discordance autant dans un sens que dans l'autre pour cette famille de traitement.

En deuxième position arrive la famille des anti-tumoraux (68,4% d'avis discordants), avec en majorité des avis plus sévères pour la revue Prescrire®. L'explication la plus simple et la plus logique est sûrement que les avis de la commission de transparence sont tous concernés par le « plan cancer » et s'agissant d'anticancéreux/anti tumoraux, il existe en général des effets secondaires non négligeables, qui eux, ressortent plus dans l'avis de la revue Prescrire®.

Ensuite la famille des antiviraux avec 64,7% d'avis discordants, dont presque deux tiers où la commission de la transparence est plus sévère (63,6%) que Prescrire®. Cela s'explique peut-être par le fait que pour certaines indications les traitements ne s'adressant qu'aux patients naïfs de traitement et sans résistance, le besoin thérapeutique est déjà couvert et que le besoin et les priorités de santé publique se trouvent justement dans les « niches » pour les patients en impasse thérapeutique ayant acquis des résistances, expliquant peut-être ainsi la plus grande sévérité de la HAS. Une autre explication peut être que la HAS attribue un SMR insuffisant lorsque le comparateur pertinent n'est pas utilisé dans l'essai et qu'il existe donc une ou des alternatives alors que Prescrire® estime que le traitement est équivalent à ceux qui existent (« *n'apporte rien de nouveau* »).

Vient la famille des antidiabétiques avec 55,6% d'avis discordants et on remarque surtout que dans 90% des cas il s'agit de la revue Prescrire® qui est plus sévère. L'explication est assez simple, il s'agit essentiellement de gliptines qui sont

représentées dans cette famille pour lesquelles l'avis de Prescrire® reste très sceptique (à raison ?) et dont l'avis systématique est un « à éviter », « à proscrire », ceci lorsque la commission de transparence nuance son avis en attribuant un ASMRV en dernière ligne de traitement et en trithérapie le plus souvent. La seule exception où la HAS est plus sévère concerne un analogue du GLP 1 mais uniquement en bithérapie avec de l'insuline basale donc plus anecdotique (ASMR V en trithérapie).

Puis arrive la famille des immuno-modulateurs avec 53,8% d'avis discordants et en majorité il s'agit de la revue Prescrire® qui est plus sévère (85,7%). Une explication possible est qu'en général les immuno-modulateurs, largement représentés ici par les anti-TNF, induisent des effets secondaires non négligeables potentiellement sévères avec immunodépression. Ce qui aboutit à un avis plus sévère de la revue qui conseille alors de décider au cas par cas avec le patient. La HAS nuance plus son avis sur le fait qu'il n'existe pas toujours d'alternative et que souvent la pathologie étant grave elle peut entraîner un handicap parfois sévère.

Enfin la famille des vaccins avec 50% d'avis discordants et dans 75% cas il s'agit de la revue Prescrire® qui est plus sévère. En effet Prescrire® nuance ses avis par un principe de précaution et attend donc un peu plus de recul pour éventuellement « mieux noter » un vaccin. De plus comme les vaccins concernés ne s'adressent qu'à des pathologies à faible incidence, la revue nuance donc ses propos par un besoin non systématique de vaccination, mais plus au cas par cas tandis que la commission de transparence est plus enthousiaste devant un vaccin qui s'adresse alors aux plus jeunes ou un nouveau vaccin qui n'aurait pas d'autre alternative même si cela représente un faible impact populationnel.

Après s'être intéressé aux classes ou familles de médicaments avec une plus grande proportion de discordance, il est peut être intéressant de s'intéresser aux médicaments pour lesquels il existe une discordance supérieure à 1 point. On ne retrouve justement que 13 médicaments avec une discordance de plus de 1 point, et, on remarque même que cette discordance n'excède jamais 2 points. Bien évidemment

ce faible nombre de médicaments discordants de plus de 1 point, et surtout n'excédant pas les 2 points de différence, renforce la bonne concordance démontrée plus haut.

En premier lieu on retrouve la famille des traitements immuno-modulateurs avec 4 médicaments où la discordance est de 2 points et à chaque fois l'avis de la commission de transparence est plus favorable. Le premier concerne Enbrel® dans l'arthropathie idiopathique juvénile avec une extension d'indication aux 2-4 ans, la HAS a attribué le même ASMR que pour les plus de 4 ans car même en l'absence d'alternative disponible avant 4 ans, les résultats sont basés sur une étude post hoc. La revue Prescrire estime, elle, que cela n'apporte rien de plus à la prise en charge et met en avant les effets indésirables. Ensuite il s'agit d'Humira® dans la Spondylarthrite Ankylosante (SpA) où la commission attribue une AMSR II en raison de l'absence d'alternative et d'une priorité de santé publique mais Prescrire® nuance sa note en raison aussi des effets indésirables. Pour le médicament Ilaris®, on retrouve les mêmes arguments pour la HAS : priorité de santé publique avec surtout une réponse partielle apportée au besoin identifié et une seule alternative disponible et pour Prescrire® toujours les effets secondaires mis en avant et le peu de recul sur la molécule avec tout de même une nuance sur la facilité d'administration. Enfin il y a le Kinneret® avec toujours les mêmes arguments de la commission : la priorité de santé publique et l'absence d'alternative pour la tranche d'âge la plus jeune concernée (moins de 2 ans) et avec une molécule qui présente surtout l'avantage de passer la barrière hémato-encéphalique alors que Prescrire® trouve un intérêt au traitement mais uniquement pour les formes graves en raison des essais qui ne sont pas comparatifs avec des écarts au protocole et une administration plus contraignante.

On retrouve ensuite deux avis discordants avec 2 points de différence dans la famille des vaccins avec pour l'un l'avis de la commission de transparence qui est plus sévère ; car il existe des alternatives déjà disponibles et car absence d'utilisation de comparateur pertinent dans les études malgré une réponse bactéricide plus importante (mais sans preuve sur les conséquences cliniques) qui est, elle, mis en avant par Prescrire® ; et pour l'autre où il s'agit de la revue Prescrire® qui est plus sévère en raison de résultats basés sur l'immunogénicité et non sur les conséquences cliniques

alors que la HAS met en avant l'absence d'alternative pour la tranche d'âge concernée (12-23 mois) donc un impact populationnel faible (en raison de l'incidence de la pathologie) mais néanmoins important en cas de besoins ponctuels.

Nous avons aussi deux médicaments avec avis discordants de 2 points dans la famille des pathologies orphelines : Xolair®, où Prescrire se montre plus sévère en raison de trop d'incertitudes (si échec du traitement de référence, à long terme) avec des effets transitoires disparaissant à l'arrêt du traitement tandis que la HAS insiste plus sur l'effet qui est statistiquement significatif (pas toujours pertinent cliniquement) malgré les nombreux points négatifs soulignés des essais ; et Signifor® dans l'acromégalie où en l'absence d'essai versus comparateur pertinent et l'existence d'alternative la HAS est plus sévère mais Prescrire® contrebalance ces points par une administration moins contraignante versus traitement de référence et considère indirectement une balance bénéfice/risque comparable.

Dans la famille des anti-tumoraux, 3 médicaments ont 2 points de discordance avec, à chaque fois, la revue Prescrire® qui a un avis plus sévère. Pour Votubia® la HAS est plus favorable car aucune alternative n'est disponible et qu'il s'agit en général d'un stade palliatif avec un impact attendu en termes de morbidité ; alors que Prescrire nuance son avis par l'absence de données à long terme et l'absence de bioéquivalence entre les formes disponibles. Pour les deux autres traitements (Cometriq® et Nexavar®), la HAS met en avant l'amélioration de la survie sans progression pour les deux, mais aussi l'absence d'alternative pour l'un des traitements, alors que Prescrire® est plus sévère, en raison d'une dégradation de la qualité de vie supposée à cause des effets secondaires, pour des gains de survie sans progression sans pertinence clinique (critère radiologique) et sans effet sur la survie globale.

Dans la famille des traitements ophtalmologiques on retrouve Monoprost® avec 2 points de discordance, où la HAS est plus sévère, car il s'agit d'une présentation unidose d'un traitement déjà existant en flacon multidoses, ce qui, justement, lui vaut un avis plus clément de la revue Prescrire®, car format unidose, donc moins de contamination ; et sans conservateur, donc moins de risque d'allergie.

Enfin c'est dans la famille « autres » que l'on retrouve le dernier médicament ayant 2 points de discordance, Ilaris® dans la goutte récurrente, avec un avis HAS plus favorable car traitement ayant démontré son efficacité dans les essais et bénéficiant d'une priorité de santé publique malgré un comparateur et une transposabilité discutables alors que Prescrire® estime justement que l'évaluation n'est pas pertinente, sans démontrer une vraie efficacité clinique.

Enfin, pour terminer, intéressons-nous de plus près d'un point de vue qualitatif aux arguments de chacune de nos sources car, nous avons au final démontré, même si il existe une concordance faible, que la revue Prescrire® était, selon le test du chi 2, plus sévère que la commission de transparence ($p=0,02$).

En ce qui concerne la commission de transparence de la HAS, on note l'intérêt qui est porté sur le comparateur utilisé : placebo ? Comparateur actif pertinent ? Est-ce celui qui est recommandé comme traitement de référence dans ce cas de figure en France ? A-t-il l'AMM en France dans ce cas ? Mais aussi sur le critère principal de jugement : est-il pertinent dans la situation clinique ou est celui habituellement utilisé et reconnu dans cette situation ? Lorsque l'étude présentée ou les résultats utilisés sont à posteriori ou basés sur une méta-analyse ou per protocol la commission apporte toujours une nuance aux résultats. Un intérêt particulier est aussi porté sur la population et la transposabilité des études à la population française : est-elle celle concernée par l'AMM ? Les traitements adjuvants sont-ils ceux recommandés en France ainsi que, lorsqu'il s'agit de situations d'échec de prise en charge, les traitements antérieurs sont-ils les mêmes que ceux utilisés en France ? Et on retrouve aussi de nouveau un intérêt pour le comparateur utilisé. Bien évidemment l'efficacité, supériorité ou non infériorité de la molécule est décrite tant sur le critère principal que sur les critères secondaires, pas toujours si secondaires que ça, avec une traduction en termes de pertinence clinique. On comprend bien qu'une différence statistique ne va pas forcément aboutir à un changement pour le patient dans son quotidien ou dans l'évolution de sa pathologie. Ensuite la commission s'intéresse aux effets secondaires en insistant sur un profil de tolérance qui est mis en balance avec les traitements ou

prises en charges alternatives disponibles et insiste en général sur les effets graves de garde 3 ou plus et sur les éventuels avis de surveillance à poursuivre à long terme.

Tous ces arguments aboutissent alors à une balance bénéfice/risque de la part de la commission qui est soit importante, soit modérée soit faible et qui est mise en regard avec la gravité de la pathologie ou de ses conséquences ou potentielles complications et de la place du traitement dans la stratégie thérapeutique.

Enfin la HAS porte son attention, et non des moindre, à l'intérêt et à l'impact du traitement en terme de santé publique. La commission résume ainsi les différents résultats en potentiels ou présumés impacts de morbi-mortalité, impacts sur la qualité de vie et impacts sur l'organisation des soins. Cette partie vise plus à évaluer les conséquences populationnelles d'un nouveau traitement ou indication mais toujours mis en balance avec une éventuelle priorité établie de santé publique ou éventuel plan de recherche prioritaire tels que le plan cancer par exemple. Ainsi on retrouve un plan d'amélioration de prise en charge des pathologies rares ou orphelines, plan concernant les hépatites... On voit alors apparaître la notion de « besoin » qui en général concerne plus une tranche ou niche de population qui serait moins couverte par les traitements disponibles pour une pathologie donnée, comme la population pédiatrique et VIH par exemple. Cet argumentaire se résume toujours, si besoin ou priorité établie il y a, par la réponse qu'apporte le traitement (partielle, faible, importante...) au besoin et par l'impact de santé publique supposé (indépendant en général des priorités établies).

La revue Prescrire® émet en général des avis plus résumés que la commission de transparence, tout en s'appuyant sur les mêmes données. Bien évidemment, elle s'intéresse aux résultats des études : supériorité ou non-infériorité et différence statistique mise en évidence. Tout comme la commission de transparence, un intérêt particulier est porté sur la signification clinique, la pertinence clinique des résultats statistiques. Ainsi on remarque dans les traitements anti tumoraux qu'une moindre importance est apportée à l'augmentation de la survie sans progression que de la part de la HAS. Ensuite une partie qui est souvent assez développée et importante, à priori, aux yeux de la revue, est la partie sur les effets secondaires, qui est en général très

fournie, avec un paragraphe développé sur chaque effet et souvent, voir toujours, un point qui insiste sur l'éventuel effet tératogène. Contrairement à l'avis de la HAS, cet argument est rarement mis en balance avec la gravité de la pathologie concernée. En effet la balance bénéfice/risque de la revue semble moins s'intéresser au contexte de la pathologie et semble porter moins d'intérêt à l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques dans le cas de figure concerné. Enfin Prescrire® apporte beaucoup d'intérêt au confort du patient en insistant sur la galénique : si un traitement fait pareil qu'un autre déjà sur la marché mais nécessite moins de prises ou moins d'injections ou que la forme est plus adaptée à la population concernée (sirop pour la population pédiatrique par exemple), un avis plus favorable est alors émis. Il en va de même en termes de bioéquivalence : si un traitement est disponible sous plusieurs formes, la bioéquivalence entre les différentes galéniques est alors appréciée de la revue puisque plus confortable pour le patient car ne nécessitant pas de phase d'adaptation de dose au changement de galénique. Enfin un dernier point est souvent apporté au recul sur la molécule, si cette dernière possède une balance bénéfice/risque équivalente à un traitement déjà disponible sur le marché depuis plus longtemps, une préférence sera apportée au traitement le plus ancien, en arguant d'un meilleur recul sur l'efficacité mais surtout sur les effets secondaires tout en précisant en général que les études sont à poursuivre ou qu'un recul est nécessaire pour une amélioration éventuelle de l'avis. On remarquera surtout que pour Prescrire®, l'impact individuel est mis en avant, le confort du patient est souvent très important (galénique, effets secondaires, bioéquivalence) contrairement à la commission de transparence qui s'intéresse, bien évidemment, plus aux retombées populationnelles et de santé publique. Mais cette différence est aisément compréhensible puisque le rôle ou but de ces deux sources est différent.

CONCLUSION

Au final, contrairement aux a-prioris que nous pouvions avoir, nous avons trouvé une concordance, certes faible, et non une discordance entre nos deux sources. On a même lorsque les avis sont discordants, une différence peu importante et n'excédant pas 2 points. Cela est donc plutôt rassurant, savoir que deux sources aux buts et aux fonctionnements différents rendent des avis similaires ou en tout cas assez proches. Mais cela paraît à la fois logique, car basé sur les mêmes études. Ensuite dans les cas de discordances nous avons pu faire ressortir que la revue Prescrire® était plus sévère, comme nous le pensions, et cela a permis de dégager les critères qui sont importants pour chaque source d'information et peut-être faciliter la lecture des avis ou en tout cas leur compréhension rapide. Toujours en lien avec cette concordance retrouvée et une différence de « points » peu importante en cas de discordance, on peut conclure que l'on peut se fier à un avis combinant à la fois l'échelle ASMR de la commission de transparence et l'échelle de la revue Prescrire®. Ceci en gardant bien en tête que pour la première l'intérêt général de santé publique rentrera toujours plus en compte ainsi que d'éventuels besoins non couverts, tandis que pour la seconde, l'intérêt individuel reste au premier plan avec les effets secondaires et le principe de précaution en préférant toujours avoir du recul sur l'utilisation d'un traitement. Une éventuelle suite à ce travail serait peut-être d'effectuer un travail similaire mais en comparant les avis de différents pays afin de voir si des politiques de santé et de remboursement des médicaments peuvent être influencées par la manière dont ils sont évalués? Ou encore d'établir une fiche de lecture avec des critères objectifs, ce qui aboutirait à un conseil clair pour le médecin généraliste de type « à utiliser » « au cas par cas » « à proscrire » par exemple, ou à utiliser pour comprendre un avis rapidement même si cela semble compliqué car les critères sont qualitatifs et les politiques de santé peuvent changer, évoluer.

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrage ayant plusieurs auteurs

1. Académie de médecine ; *Pour une information du public scientifiquement fondée, impartiale, facilement accessible et compréhensible dans le domaine du médicament.*
Président Gilles Bouvenot.

Chapitre d'un ouvrage collectif

2. Médecine générale, concept et pratique du CNGE, chap. 194, *La formation médicale continue.*

Documents électroniques, base de données

3. *Règlement intérieur de la commission de transparence.* Site de l'HAS www.has-sante.fr, version du 23 juillet 2014
5. Site de l'ANSM, *AMM et parcours du médicament.*
[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/1)
7. medicamentgouv.fr / Prix et taux de remboursement, Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes
4. Rapport d'activité 2015 de l'HAS, rapport d'activité de la commission de transparence page 75. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/rapport_activite_2015
9. [Avis et recommandations site de l'HAS ; www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Article de périodique ayant plusieurs auteurs

6. ADPS n°27, *Médicament et santé publique*, coordonné par J.Ankri, *système du médicament.*
8. Revue Prescrire® janvier 2013, N°351, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
10. Revue Prescrire® février 2013, N°352, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
11. Revue Prescrire® mars 2013, N°353, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
12. Revue Prescrire® avril 2013, N°354, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
13. Revue Prescrire® mai 2013, N°355, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
14. Revue Prescrire® juin 2013, N°356, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*

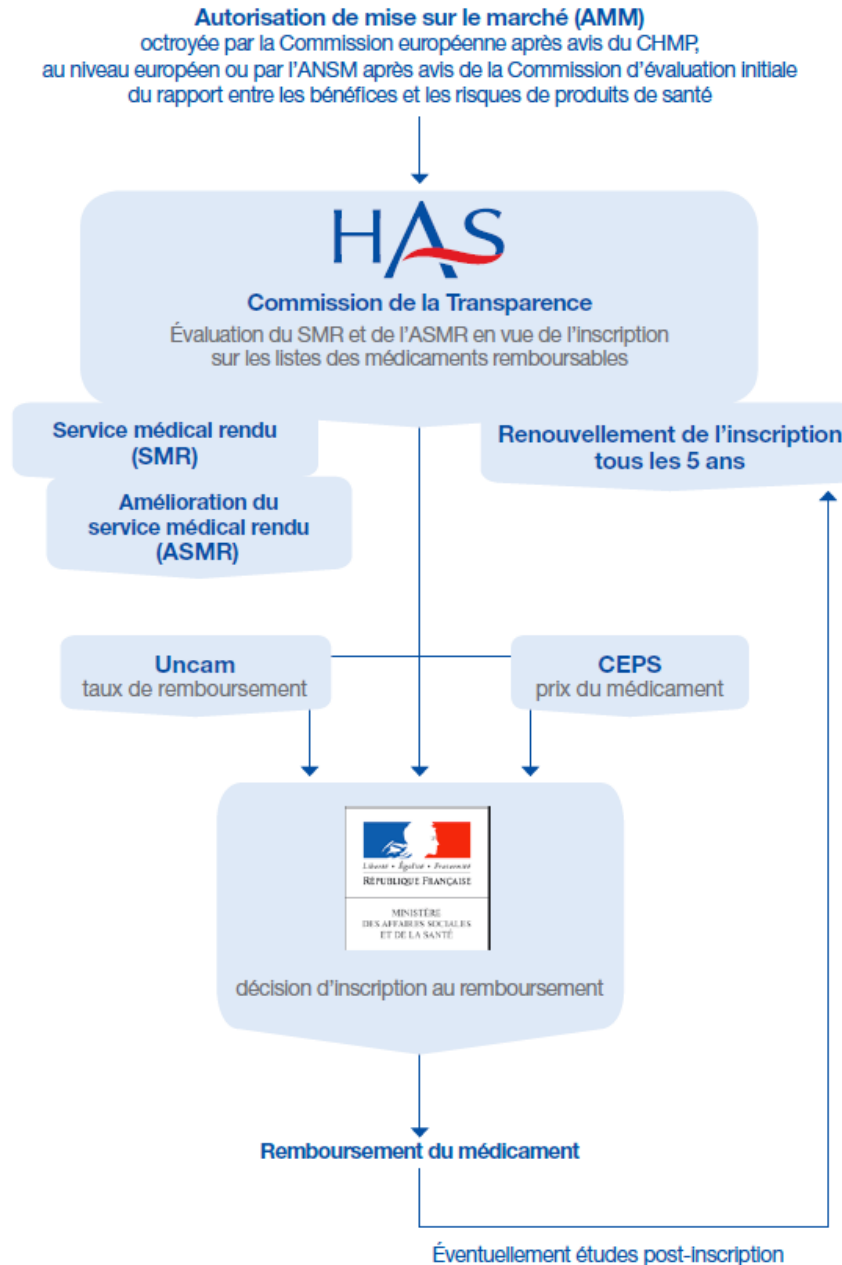
15. Revue Prescrire® juillet 2013, N°357, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
16. Revue Prescrire® septembre 2013, N°359, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
17. Revue Prescrire® octobre 2013, N°360 rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
18. Revue Prescrire® novembre 2013, N°361 rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
19. Revue Prescrire® décembre 2013, N°362 rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
20. Revue Prescrire® janvier 2014, N°363, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
21. Revue Prescrire® février 2014, N°364, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
22. Revue Prescrire® mars 2014, N°365, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
23. Revue Prescrire® avril 2014, N°366, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
24. Revue Prescrire® mai 2014, N°367, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
25. Revue Prescrire® juin 2014, N°368, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
26. Revue Prescrire® juillet 2014, N°369, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
27. Revue Prescrire® septembre 2014, N°371, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
28. Revue Prescrire® octobre 2014, N°372, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
29. Revue Prescrire® novembre 2014, N°373, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
30. Revue Prescrire® décembre 2014, N°374, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
31. Revue Prescrire® janvier 2015, N°375, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
32. Revue Prescrire® février 2015, N°376, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
33. Revue Prescrire® mars 2015, N°377, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
34. Revue Prescrire® avril 2015, N°378, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
35. Revue Prescrire® mai 2015, N°379, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
36. Revue Prescrire® juin 2015, N°380, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
37. Revue Prescrire® juillet 2015, N°381, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*

38. Revue Prescrire® septembre 2015, N°383, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
39. Revue Prescrire® octobre 2015, N°384, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
40. Revue Prescrire® novembre 2015, N°385, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*
41. Revue Prescrire® décembre 2015, N°386, rubrique *rayon des nouveautés en ambulatoire*

ANNEXES :

ANNEXE 1, fonctionnement de la commission de transparence

www.has-sante.fr, La commission de transparence (CT) ; Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement



L'autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être délivrée au niveau européen par la Commission européenne, après avis favorable du Comité des médicaments humains (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) ou au niveau national par l'ANSM, après avis de la commission d'AMM.

L'accès au remboursement se fait dans un second temps, à l'initiative des laboratoires pharmaceutiques qui soumettent leur demande à la Commission de la Transparence de la HAS. L'avis de cette commission est ensuite transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS) qui détermine le prix du médicament et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) qui en fixe le taux de remboursement.

La décision finale d'inscription relève de la compétence du ministre de la Santé et est publiée au Journal officiel.

Annexe 2, échelle SMR et ASMR de la commission de transparence de la HAS

Source : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/commission_transparence_2014_v4.pdf

4 niveaux de SMR :

3 "Suffisants" : avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables - SMR important : remboursement à 65 %

SMR modéré : remboursement à 30 %

SMR faible : remboursement à 15 %

"Insuffisant" : avis défavorable à l'inscription sur la liste de médicaments remboursables.

5 niveaux d'ASMR (appréciation du progrès par rapport aux traitements ou à la prise en charge existants) :

I : majeur

II : important

III : modéré

IV : mineur

V : absence de progrès.

ANNEXE 3, échelle de cotation Prescrire®

COTATION PRESCRIRE

Nouvelles substances - Nouvelles indications

Notre appréciation globale (symbolisée par une expression du bonhomme Prescrire, alias Gaspard Bonhomme) porte sur le progrès thérapeutique, tangible pour le malade, apporté par chaque nouvelle spécialité dans une indication précise : valeur absolue du médicament jugée sur sa balance bénéfices-risques, mais aussi valeur relative par rapport aux autres thérapeutiques disponibles.



BRAVO : appréciation d'exception attribuée à un progrès thérapeutique majeur, d'efficacité et d'intérêt évidents dans un domaine où nous étions totalement démunis.



INTÉRESSANT : apporte un progrès thérapeutique important mais avec certaines limites.



APPORTE QUELQUE CHOSE : l'apport est présent mais limité ; il est à prendre en compte sans toutefois devoir bouleverser le domaine de la thérapeutique considéré.



ÉVENTUELLEMENT UTILE : intérêt thérapeutique supplémentaire minime. Il y a peu d'arguments devant conduire à changer d'habitude de prescription en dehors de cas particuliers.



N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU : il peut s'agir d'une nouvelle substance mais dans une classe déjà abondamment fournie et qui n'a pas d'intérêt clinique supplémentaire démontré ; ou bien, plus souvent, c'est une simple copie.



LA RÉDACTION NE PEUT SE PRONONCER : nous réservons notre jugement dans l'attente d'une évaluation plus approfondie du médicament.



PAS D'ACCORD : médicament qui ne présente aucun avantage évident mais qui a des inconvénients possibles ou certains.

Annexe 4 : TABLEAU ANTITUMORAUX

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|---------------------------|-----------------|--|--|--------------|--------------|---------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | | Tyverb® | Cometriq® Nexavar® | | | | 3 |
| N'apporte rien de nouveau | Teysuno® | Iressa®* Afinitor® Tafinlar® Giotrif® | Iressa®** Inlyta® Stivarga®***** | | | | 8 |
| Eventuellement utile | | BCG-Medac® | Xtandi®**** | Xtandi®***** | Votubia® *** | | 4 |
| Apporte quelque chose | | | Xaluprine® Zytiga® | Zelboraf® | | | 3 |
| Intéressant | | | | | | Glivec® | 1 |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | 1 | 6 | 8 | 2 | 1 | 1 | 19 |

* en 2^{ème} et 3^{ème} ligne / ** en 1^{ère} ligne / *** dans les astrocytomes dans la sclérose tubéreuse de Bourneville dès 1 an. / **** dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique, sans indication de chimiothérapie / ***** dans le cancer de prostate métastatique de la prostate résistant à la castration et en échec au docétaxel. / ***** dans les tumeurs stromales digestives

Jakavi® : ASMR III
Ne peut se prononcer

Fémara® : ASMR V
Ne peut se prononcer

Xalkori® : ASMR III
Ne peut se prononcer

Votubia® dans les angiomyolipomes : ASMR III
Ne peut se prononcer

Stivarga® dans le cancer colorectal métastasé : SMR insuffisant si score de performance ECOG >1 / ASMR V si score ECOG 0 ou 1
Ne peut se prononcer

Bosulif® : ASMR V
La rédaction ne peut se prononcer

Erivedge® : ASMR IV
La rédaction ne peut se prononcer

Iclusig® : ASMR V dans la LMC / ASMR IV dans la LAL Ph+ T135I- / ASMR III dans la LAL Ph+ ou non avec mutation T135I + et dans les LMC avec mutation T135I +
Ne peut se prononcer

Zydelig® : ASMR III dans la LLC / ASMR IV dans le lymphome folliculaire
Ne peut se prononcer

Annexe 5 : TABLEAU ANTIBIOTIQUES/ ANTIFONGIQUES

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|------------------------------|--------------------|---|-----------------------|----------|---------|--------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | | | | | | | |
| N'apporte rien de nouveau | | Colobreathe® Triflucan® Ciloxan®* Ciloxadex® | Pylera® Ciloxan®** | | | | 6 |
| Eventuellement utile | | Monoox®/ Quinofree ® | | | | | 1 |
| Apporte quelque chose | | | | | | | |
| Intéressant | | | | | | | |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | | 5 | 2 | | | | 7 |

* dans les otites purulentes à tympan ouvert / ** dans les otites externes

Tavanic® : Pas d'Avis HAS

N'apporte rien de nouveau

Tazocilline® : Pas d'avis, harmonisation européenne

N'apporte rien de nouveau

Zinnat® : Pas d'avis, harmonisation européenne

N'apporte rien de nouveau

Zanea® : Pas de demande de remboursement, pas d'avis HAS

N'apporte rien de nouveau

Annexe 6 : TABLEAU ANTIDIABETIQUES

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|---------------------------|--|--|---------|----------|---------|--------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | Galvus®* Forxiga®* Trajenta®*** Galvus® ***** Onglyza®***** Invokana®***** Vipidia® et Vipidomet® *8 | Jentaduetto® Forxiga®** Trajenta®**** Tresiba® Galvus®**** Onglyza®**** Invokana®*7 Vipidia® et Vipidomet®α | | | | | 15 |
| N'apporte rien de nouveau | Victoza®***** | Victoza®**** | Byetta® | | | | 3 |
| Eventuellement utile | | | | | | | |
| Apporte quelque chose | | | | | | | |
| Intéressant | | | | | | | |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | 8 | 9 | 1 | | | | 18 |

* en monothérapie/ ** en bi ou tri-thérapie / *** en monothérapie ou bithérapie avec insuline / **** en trithérapie avec insuline + metformine / *****en bithérapie avec l'insuline / *****en mono ou bi-thérapie avec insuline ou sulfamide / *7 en bithérapie avec metformine ou trithérapie avec metformine + insuline ou sulfamide/ *8 en bithérapie avec insuline ou trithérapie avec metformine + sulfamide/ α en bithérapie avec metformine ou sulfamide ou en trithérapie avec metformine + insuline.

Ryzodeg® : Pas de demande de remboursement, pas d'avis HAS
Pas d'accord

Lyxumia® : Pas de demande de remboursement, pas d'avis HAS
N'apporte rien de nouveau

Annexe 7 : TABLEAU TRAITEMENTS OPHTALMOLOGIQUES

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|------------------------------|--------------------|---|----------------------|-----------|---------|--------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | | | | | | | |
| N'apporte rien de nouveau | | Eylea® et DMLA Ozudrex® Simbrinza® Travatan® | Iluvien® | | | | 5 |
| Eventuellement utile | | | Eylea® dans l'OMD | Lucentis® | | | 2 |
| Apporte quelque chose | | Monoprost® | | | | | 1 |
| Intéressant | | | | | | | |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | | 5 | 2 | 1 | | | 8 |

Eylea® dans l'OVCR : ASMR V

Ne peut se prononcer

Annexe 8 : TABLEAU ANTIEPILEPTIQUES

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|------------------------------|--------------------|----------------------------|-----------|----------|---------|--------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | | Zonegran® chez l'enfant | | | | | 1 |
| N'apporte rien de nouveau | | Zonegran® Fycomba® | | | | | 2 |
| Eventuellement utile | | | Buccolam® | | | | 1 |
| Apporte quelque chose | | | | | | | |
| Intéressant | | | | | | | |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | | 3 | 1 | | | | 4 |

Inovelon® : ASMR IV
Ne peut se prononcer

Annexe 9 : TABLEAU VACCINS

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|------------------------------|--------------------|--|--------------|----------|---------------------|---------------------------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | | | | | | | |
| N'apporte rien de nouveau | | Fluenz® Nimenrix® chez les plus de 2 ans Hexyon® | | | | | 3 |
| Eventuellement utile | | | Prevenar 13® | | | | 1 |
| Apporte quelque chose | | Menveo® | | | Bexsero® Ixiaro® | Nimenrix® de 1 à 2 ans | 4 |
| Intéressant | | | | | | | |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | | 4 | 1 | | 2 | 1 | 8 |

Annexe 10 : TABLEAU IMMUNOMODULATEURS

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|---------------------------|--------------------|--|-----------|----------|---|--------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | | Aubagio® | | | | | 1 |
| N'apporte rien de nouveau | | Stelara® Cimzia® Simponi® Tecfidera® Enbrel® et SpA Pelgridy® | Certican® | Ilaris® | Enbrel® dans l'arthrite idiopathique juvénile | | 9 |
| Eventuellement utile | | Humira® dans le Crohn | | | Humira® dans la SpA Kinneret® | | 3 |
| Apporte quelque chose | | | | | | | |
| Intéressant | | | | | | | |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | | 8 | 1 | 1 | 3 | | 13 |

Humira® dans le Crohn de l'enfant : ASMR V
Ne peut se prononcer

Annexe 11 : TABLEAU ANTIVIRAUX

| HAS \ Prescrire® | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|---------------------------|------------------------------------|---|--|--|---|--------|-------|
| Pas d'accord | | | | | | | |
| N'apporte rien de nouveau | Striblid®* Tybost® Rezolsta® | Striblid®** Triumeq® | | | | | 5 |
| Eventuellement utile | | Viread® et VIH en pédiatrie Pegasys® Isentress® plus de 2 ans** Intelence®**** chez les 6-18 ans | Baraclude® Viread® et VHB Tivicay®** | Isentress® plus de 2 ans* Tivicay **** Intelence®*** chez les 6-18 ans | | | 10 |
| Apporte quelque chose | | | | Sovaldi® VHC génotype III et naïfs de traitement | Sovaldi® VHC sauf génotype III et naïfs de traitement | | 2 |
| Intéressant | | | | | | | |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | 3 | 6 | 3 | 4 | 1 | | 17 |

* chez les patients prétraités / ** chez les patients naïfs de traitements / *** en échec avec résistances / **** chez prétraités sans résistance

Annexe 12 : TABLEAU ANTICOAGULANTS

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|------------------------------|--------------------|---|---------|----------|---------|--------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | | | | | | | |
| N'apporte rien de nouveau | | Xarelto® dans l'EP Eliquis® dans la FA Innohep® dans les TVP associées aux cancers Eliquis® dans l'EP et les TVP | | | | | 4 |
| Eventuellement utile | | | | | | | |
| Apporte quelque chose | | | | | | | |
| Intéressant | | | | | | | |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | | 4 | | | | | 4 |

Xarelto® en post SCA : Pas de demande de remboursement, pas d'avis
Pas d'accord

Pradaxa® : Pas de demande de remboursement, pas d'avis
N'apporte rien de nouveau

Annexe 13 : TABLEAU TRAITEMENTS LOCAUX

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|---------------------------|---|---|-----------|----------|---------|--------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | | Bronchitol® | | | | | 1 |
| N'apporte rien de nouveau | Betaris Genuair® Ultibro Brezhaler®* Veregen® | Alvesco® Asmanex Twisthaler® Seebri Breezhaer® Flutiform® Picato® Ultibro Brezhaler®** Jaydess® | Dymista® | | | | 11 |
| Eventuellement utile | | | Effala® | | | | 1 |
| Apporte quelque chose | | | Topiscab® | | | | 1 |
| Intéressant | | | | | | | |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | 3 | 8 | 3 | | | | 14 |

* dans la BPCO / ** dans la BPCO sévère non contrôlée

Mirvaso® : Pas de demande de remboursement, pas d'avis HAS
N'apporte rien de nouveau

Apleek® : Pas de demande de remboursement, pas d'avis HAS
Pas d'accord

Senshio® : Pas de demande de remboursement, non commercialisé, pas d'avis HAS
Pas d'accord

Annexe 14 : TABLEAU ANTALGIQUES

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|---------------------------|--------------------|---|---------|----------|---------|--------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | | | | | | | |
| N'apporte rien de nouveau | Palexia®* | Breakyl® Dolstic® Palexia®** Acupan® Recivit® | | | | | 6 |
| Eventuellement utile | | | | | | | |
| Apporte quelque chose | | | | | | | |
| Intéressant | | | | | | | |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | 1 | 5 | | | | | 6 |

* dans les douleurs chroniques non cancéreuses / ** dans les douleurs chroniques cancéreuses

Pliaglis® : Pas de demande de remboursement, pas d'avis HAS
N'apporte rien de nouveau

Annexe 15 : PATHOLOGIES « ORPHELINES »

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|---------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------|-------------|---------|--------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | | | Xolair® | | | | 1 |
| N'apporte rien de nouveau | | | Plenadren® | | | | 1 |
| Eventuellement utile | | | Signifor® dans le Cushing Lojuxta® | Exjade® | | | 3 |
| Apporte quelque chose | | Signifor® dans l'acromégalie | Ketoconazole HRA® | | | | 2 |
| Intéressant | | | | Hemangirol® | | | 1 |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | | 1 | 5 | 2 | | | 8 |

Kalydéco® : ASMR II

Ne peut se prononcer

Annexe 16 : TABLEAU TRAITEMENTS « AUTRES »

| HAS \ | SMR Insuffisant | ASMR V | ASMR IV | ASMR III | ASMR II | ASMR I | Total |
|---------------------------|--------------------|--|---------------------------------|----------|---------|--------|-------|
| Prescrire® | | | | | | | |
| Pas d'accord | | | Ilaris® | | | | 1 |
| N'apporte rien de nouveau | | Inspra® Eurartesim® Natrixam® Abilify Maintena® Kenzen® Betmiga® Brintellix® Vitaros® | Esmya® Abilify® Selincro® | | | | 11 |
| Eventuellement utile | | Sativex® | | | | | 1 |
| Apporte quelque chose | | | | | | | |
| Intéressant | | | | | | | |
| Bravo | | | | | | | |
| Total | | 9 | 4 | | | | 13 |

Qsiva® : Pas d'avis HAS, pas d'AMM
Pas d'accord

Protelos® : Pas d'AMM (dans l'ostéoporose masculine)
Pas d'accord

Cialis® : Pas de demande de remboursement, pas d'avis HAS
N'apporte rien de nouveau

Spedra® : Pas de demande de remboursement, pas d'avis HAS
N'apporte rien de nouveau

Constella® : Pas de demande de remboursement, non commercialisé, pas d'avis HAS
N'apporte rien de nouveau

Revolade® : Pas de demande de remboursement, pas d'avis
Pas d'accord

Mysimba® : Pas d'AMM, pas d'avis
Pas d'accord

Saxenda® : Pas de demande de remboursement, pas d'avis
N'apporte rien de nouveau

Prolia® Pas d'AMM dans l'ostéoporose masculine
Pas d'accord

Titre en français Comparaison des avis de la commission de transparence et de la revue Prescrire® concernant les nouveaux médicaments (ou nouvelles indications) en ambulatoire entre 2013 et 2015

Résumé (français) : Introduction : Les praticiens doivent maintenir leurs connaissances concernant le médicament à jour. Deux sources sont considérées comme fiables en France: la commission de la transparence de la HAS et ses « Améliorations du Service Médical Rendu » (ASMR), et la presse médicale avec Prescrire®. Le but principal de l'étude était d'évaluer s'il existait une concordance entre ces sources, comprendre les discordances éventuelles, identifier si l'une est systématiquement plus « sévère », et les critères à considérer pour chaque source pour une lecture rapide des avis. Méthodes : Elaboration d'un tableau de concordance avec les deux échelles, puis étude comparative, qualitative, rétrospective des avis concernant les médicaments parus dans Prescrire® entre 2013 et 2015 avec un objectif de 150 médicaments au minimum. Comparaison des arguments de chaque source pour ces médicaments. Résultats : Cent cinquante-six médicaments ont été classés en 13 familles, soit 177 avis dont 139 exploitables. La concordance, calculée par le test du kappa, était considérée comme faible à 0,23. Soixante-dix avis sur 139 étaient discordants, avec une différence statistiquement significative ($p=0,02$), montrant que Prescrire® était plus sévère dans 64,3% des cas. Discussion : Même en cas de discordance, elle n'était que d'un point dans 81% des cas, n'excédant jamais deux points. Les deux sources s'attachent aux mêmes arguments mais la HAS considère l'impact populationnel et les plans de Santé Publique prioritaires ; tandis que Prescrire® privilégie le principe de précaution et l'impact individuel. On peut donc envisager l'élaboration d'une grille tenant compte de ces deux impératifs pour chaque molécule.

Mots clés (français) : Médicament / Evaluation / Ambulatoire

Titre en anglais : Comparison of reviews from the Transparency Commission and Prescrire® journal concerning new drugs (or new indications) in ambulatory between 2013 and 2015

Introduction : Practitioners must maintain their drug knowledge. Two types of reliable sources exist : an official one established by the HAS transparency commission and its « Service Médical Rendu » (SMR) and the « Amélioration de Service Médical Rendu » (ASMR), and another by the medical press given by Prescrire®. The Main objective is to assess whether a concordance exists between these sources, understand the discrepancies, identify if one is systematically more severe and the important criteria to consider of each source by a quick interpretation of these opinions. Methods : Creation of a concordance table with the two scales then comparative, qualitative and retrospective study of drugs published in Prescrire® between 2013 and 2015 with the objective of 150 minimum drugs. Consolidation of arguments from each source for these drugs. Results : 156 drugs classified in 13 families, 177 opinions of which 139 exploitable. Concordance calculated via the Kappa test of 0.23 considered as low. 70 discordant opinions out of 139 with statistical significant discrepancy ($p=0,0232$) calculated via the Chi-2 test which shows that Prescrire® is more severe in 64.3% of the cases. Discussion : Even if discordance, it is only by 1 point in 81% of the cases and for the remaining it doesn't exceed 2 points. Globally both sources have the same arguments but HAS puts first the populationnal impact and repercussions or public health plans while Prescrire® gives priority to the precautionary principle and individual impact. We can then consider the creation of a scorecard to provide a clear indication for each molecule with these two imperatives.

Keywords (english) : Drug / Evaluation / Ambulatory

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06



Except where otherwise noted, this work is licensed under <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>