



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 novembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. HEPCLUDEX - Inscription (CT)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous passons à Hepcludex. Il n'y a pas de déport pour ce médicament.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous faisons entrer M. Roux.

(L'expert entre en séance.)

Bonjour et merci d'avoir accepté de nous aider dans l'évaluation d'Hepcludex. Je ne sais pas si vous avez déjà participé à des évaluations de la Commission de la Transparence, mais nous présentons d'abord le produit par quelqu'un de l'équipe et nous vous donnons la parole.

Vous nous entendez ? Nous ne vous entendons pas.

(Résolution du problème technique.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons commencer par la présentation.

M. LE PRÉSIDENT.- Voilà, de [REDACTED] et [REDACTED], et M. Roux nous entend. Il y a aussi une contribution d'association.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour à tous, vous allez examiner la demande d'inscription de Hepcludex, bulévirtide, en 2 mg, poudre pour solution injectable dans le traitement de l'infection chronique pour le virus de l'hépatite delta chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée, testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma, sur les listes villes et collectivités.

Le bulévirtide est un nouvel antiviral qui bloque l'entrée du VHB et du VHD dans les hépatocytes en inactivant le récepteur au polypeptide co-transporteur de taurocholate de sodium qui est également un transporteur hépatique des sels biliaires.

Selon le RCP, Hepcludex 2 mg s'administre une fois par jour par voie sous-cutanée. La durée optimale de traitement n'est pas connue à ce jour. Il peut être utilisé seul ou en association à un analogue nucléosidique ou nucléotidique pour le traitement d'une infection sous-jacente par le VHB.

Hepcludex a fait l'objet d'ATU nominatives et d'une ATU de cohorte dans un périmètre plus restreint que l'AMM. En date du 23 juillet 2020, 183 patients ont reçu le produit au cours de l'ATU de cohorte.

Il s'agit d'un médicament orphelin. En date du 31 juillet 2020, Hepcludex a obtenu une AMM centralisée et conditionnelle. L'AMM prévoit la mise en place d'un registre et à la réalisation de deux études cliniques.

Le dossier repose principalement sur deux études cliniques de phase II, descriptives, randomisées, ouvertes, réalisées chez des patients atteints d'une hépatite delta chronique.

L'étude MYR 202 a évalué trois doses de bulévirtide, 2, 5 et 10 mg, administrées pendant 24 semaines en association au ténofovir versus le ténofovir en monothérapie. Seuls les résultats du groupe bulévirtide 2 mg/jour sont à considérer, car il s'agit de la posologie retenue par l'AMM. Les résultats de cette étude ont montré un effet plus important dans le groupe bulévirtide qu'avec le groupe ténofovir en termes de réponse virologique à 24 semaines de traitement, 54 % versus 4 %.

L'étude MYR 203 a évalué le bulévirtide en monothérapie ou en association à l'interféron alfa-2a pégylé, administré pendant 48 semaines versus peginterferon alfa-2a en monothérapie. Seuls les résultats du groupe bulévirtide 2 mg en monothérapie sont à considérer. L'utilisation du bulévirtide en association à l'interféron pégylé n'est pas validée dans l'AMM. Les résultats de cette étude n'ont pas montré une différence statistiquement significative entre la monothérapie bulévirtide et la monothérapie peginterferon alfa-2a en termes de réponse virologique soutenue à 72 semaines : 7 % versus 0 %.

Au total, les potentiels effets bénéfiques sur la réduction de la charge virale et la normalisation des ALAT ont disparu à l'arrêt du traitement par bulévirtide, ce qui indique que la clairance virale n'est pas atteinte et qu'il est donc nécessaire de poursuivre le traitement au long cours.

Globalement, le bulévirtide semble mieux toléré que l'interféron sur le plan hématologique, moindre incidence de neutropénie, de leucopénie et de thrombocytopénie, et sur le plan neuropsychiatrique. En revanche, son profil de tolérance est marqué par une exacerbation de la maladie hépatique survenant à l'arrêt du traitement possiblement lié à un rebond virologique. Ce risque a été identifié comme important dans le cadre du PGR. Il n'existe pas de données de tolérance à long terme concernant les patients ayant une élévation de l'acide biliaire induite par le médicament, qui est l'événement indésirable le plus fréquent, en raison du mécanisme d'action principal du bulévirtide.

Sur la base des résultats de ces études, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR III et un ISP.

Nous avons reçu deux rapports écrits pour ce dossier, celui de Mme Degos qui est le membre référent et celui de Monsieur Roux que nous avons sollicités pour l'expertise externe.

Nous avons reçu également deux contributions des associations de patients pour ce dossier : celle de SOS Hépatites et celui du collectif inter-associatif TRT-5-CHV.

À présent, je cède la parole aux experts pour la présentation de la physiopathologie et des données cliniques. Je ne sais pas si Olivier Roux nous entend ?

M. le D^r ROUX.- Oui, je vous entends.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons commencer par notre expert interne, Françoise Degos.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est plutôt honneur aux invités, Olivier commence et présente la maladie.

M. LE PRÉSIDENT.- Si tu le souhaites.

M. le D^r ROUX.- Je ne sais pas si nous pouvons partager l'écran.

M. LE PRÉSIDENT.- En principe, oui. Nous voyons. Ce n'est pas en plein écran, mais si vous pouvez percer la table des commentaires.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et vous mettre en diapositive.

M. le D^r ROUX.- Pour le contexte, le virus de l'hépatite delta est un virus à ARN défectif avec la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B, notamment d'un antigène HBs pour avoir un potentiel infectant.

Deux formes de la maladie, soit une co-infection virale B delta initiale ou une surinfection avec l'apparition d'une hépatite delta chez un malade porteur d'un antigène HBs.

Le cycle réplicatif du VHD suit celui de l'hépatite B avec l'entrée dans l'hépatocyte par un récepteur qui est appelé le NTCP, permettant l'internalisation des virions B et B delta, et ensuite, la réplication virale qui utilise notamment la machinerie cellulaire. Je parle de cette voie d'entrée, puisque le bulevirtide est un analogue du récepteur du NTCP.

M. le P^r NIAUDET.- Il faudrait avancer les diapositives.

M. LE PRÉSIDENT.- Et je n'ai pas d'image.

M. le D^r ROUX.- L'histoire naturelle de l'hépatite delta, soit une co-infection B delta qui, dans la majorité des cas, donne une hépatite aiguë virale qui peut faire une hépatite fulminante nécessitant éventuellement une transplantation. Dans la plupart des cas, il y a une guérison. Dans 10 à 30 % des cas, nous avons une hépatite chronique delta conduisant aux complications hépatiques.

Deuxième cas de figure, c'est la surinfection delta chez un malade porteur d'un antigène HBs, auquel cas le risque chronique de développer une hépatite delta chronique est élevé, avec évolution vers la cirrhose et ses complications, cirrhose décompensée et carcinome hépatocellulaire.

C'est ce que nous savons de l'histoire naturelle du delta, par rapport à une mono infection virale B, c'est que la progression de la fibrose est plus rapide, la progression vers une cirrhose décompensée est plus rapide et il y a aussi une apparition plus rapide de carcinome hépatocellulaire chez ces malades soit par l'état de cirrhose ou sans cirrhose sous-jacente. La mortalité et l'espérance de vie sont plus faibles chez les malades avec cirrhose delta.

La prise en charge actuelle repose sur le traitement par interféron pégylé. Je vous ai fait la synthèse des études récentes qui sont toujours des petits effectifs. Toutes ces études ont utilisé comme critère de jugement principal une négativation de l'ARN du delta avec des taux variant entre 20 et 50 %, avec, pour les deux dernières études, une association à des inhibiteurs nucléosidiques, l'adéfovir pour l'étude de 2011 et le ténofovir pour 2019.

Les études récentes de l'Interféron pégylé montrent comme critère de jugement l'ARN delta négatif en fin de traitement avec des durées de traitement variables, et un ARN négatif en fin de traitement entre 20 et 50 %.

Si nous résumons les données actuelles sur le bulevirtide, on a deux études de phase 2. La première, MYR 202, une étude multicentrique de supériorité, testant trois doses de bulevirtide. Les malades inclus avaient une infection chronique par le virus de l'hépatite delta défini par deux ARN successives positives à six mois d'intervalle. Tous les malades avaient une cirrhose compensée et avaient un échec ou une intolérance de l'interféron.

Le critère de jugement était une diminution de la charge virale à 24 semaines de plus de deux log.

Il y avait quatre bras de traitement, un groupe contrôle traité par ténofovir seul et trois groupes avec des doses différentes de 2, 5 ou 10 mg chez les malades tous prétraités pendant au moins trois mois par ténofovir.

L'étude non publiée montre que l'association bulevirtide ténofovir permet une diminution de la charge virale à 24 semaines. C'est la même en fonction des groupes et de la dose utilisée. Cela permet une amélioration du taux de transaminases à 24 semaines.

Il y a un effet rebond des transaminases et de l'ARN delta à l'arrêt du traitement.

La deuxième étude, MYR 203, est multicentrique, de supériorité, comparée à l'interféron incluant les malades avec co-infection virale B et D avec ou sans cirrhose. 25 % des malades inclus avaient une cirrhose. La cirrhose décompensée était un critère d'exclusion avec interféron. Le critère de jugement était un ARN négatif en fin de suivi.

Une étude avec quatre bras, un bras contrôle de malades traités par interféron. Un bras avec du bulevirtide en monothérapie et deux bras de bulevirtide associé à l'interféron à la dose de 2 ou de 5 mg.

Quand on s'intéresse à l'ARN du virus delta au cours de traitement, il n'y a pas de différence en termes de diminution de l'ARN chez des malades traités par bulevirtide comparés à des malades traités par Interféron. La bithérapie interféron bulevirtide permet une négativation de la charge virale avec une augmentation à l'arrêt du traitement, mais ce n'est pas la demande d'AMM qui a été faite.

Les résultats sur la réponse virologique des quatre groupes sont résumés dans ce tableau. L'ARN négatif était obtenu chez huit patients sur 15 dans le groupe bithérapie interféron bulevirtide. On en retrouvait zéro sur 15 dans le 2 mg, quatre sur 15 dans le groupe 5 mg plus interféron.

Enfin, la bithérapie bulevirtide interféron, notamment à la dose de 2 mg, c'est le seul groupe de travail chez qui on permettait une négativation de l'antigène HBs, qui signe la guérison de l'hépatite B et donc de l'hépatite delta.

Troisième étude qui a été présentée est celle de l'ATU de cohorte. Je ne présente pas les résultats. C'est ininterprétable. Sur près de 148 malades inclus, nous avons les données virologiques uniquement de 33 malades et les résultats à long terme, à six mois de traitement, ne sont disponibles que pour deux malades. Les données ne sont pas du tout interprétables.

Si nous voulons faire des conclusions sur ce traitement, la co-infection virale B delta est une pathologie grave. Elle est rare, je n'ai pas reparlé de l'épidémiologie du delta, mais c'est entre 600 et 1 500 patients co-infectés par le virus delta.

Le bulevirtide est un inhibiteur d'entrée du virus dans l'hépatocyte. Il y a un contexte physiopathologique qui explique pourquoi cela fonctionne.

Les études MYR 202 et MYR 203 sont très encourageantes. C'est un traitement qui semble important dans la prise en charge de virus de l'hépatite delta. Il semble mieux toléré que par l'interféron. Il n'y a pas tous les troubles psychiatriques et la tolérance est excellente. La stratégie thérapeutique, ce qui dépasse ce dont nous allons discuter aujourd'hui, reste à mon sens à définir. Il est vraiment nécessaire que des données de vraie vie soient disponibles, et que les prescripteurs de bulevirtide apportent les données des patients. C'est une maladie rare nécessitant des données suffisamment puissantes. Voilà mes conclusions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. C'était très bien. Françoise.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne vais pas redire tout ce qu'a dit Olivier. J'insiste sur la gravité de l'hépatite delta. Avec l'hépatite B, il faut entre 10 et 15 ans pour faire une cirrhose. Avec le delta, c'est deux ans. Cela montre que c'est une pathologie qui pose un vrai problème de traitement.

Le virus delta a besoin du virus B pour se multiplier. Cela veut dire aussi que si on traite le delta, il faut aussi traiter l'hépatite B. Si on ne traite que l'un, l'hépatite B va persister, voire s'aggraver. Non seulement le delta a besoin de B pour se multiplier, mais il inhibe partiellement la réplication de B. Si on négative delta alors que B est là, on peut assister à une aggravation certaine du virus de l'hépatite B avec une réactivation B qui peut être sévère chez les malades avec maladie chronique du foie évoluée.

Le traitement est par interféron. Nous n'avons rien d'autre. Les résultats des traitements ne sont pas négligeables, mais ils posent des problèmes par la durée du traitement, car il faut traiter plusieurs mois ou années pour avoir un résultat. Puis, la tolérance du traitement par l'interféron est bien connue.

Les études montrent ce qu'elles peuvent. Dans la première étude, il y a une inhibition de la réplication du virus delta quand les patients recevaient de l'Hepcludex avec le ténofovir. Il faut aussi souligner que, parallèlement, il y a une baisse des transaminases, parce que le virus delta est directement cytotoxique, ce que n'est pas le virus de l'hépatite B. La lyse cellulaire est inhibée quand le delta l'est aussi.

Dans la deuxième étude, MYR 203, le comportement de l'AMM est particulier. Ils n'ont pas accepté les résultats les plus intéressants de l'étude, c'est-à-dire les deux bras où l'interféron était donné avec l'Hepcludex, permettant d'obtenir les résultats qu'Olivier a montrés. Moi-même, je ne les avais pas. Il les a eus par les investigateurs. C'est certainement la voie d'avvenir, traiter simultanément l'hépatite B et delta par l'interféron quand cela peut être donné.

La tolérance est correcte. Il n'y a pas d'étude de qualité de vie. Ce sont des résultats préliminaires, mais certainement très importants et intéressants dans le cadre d'une maladie qui survient chez des gens relativement jeunes en général, dans des populations en général assez défavorisées pour lesquelles on n'avait aucun recours thérapeutique si l'interféron n'était pas possible à donner.

Ce traitement mérite d'être certainement mieux étudié. Il n'est pas question de donner l'ASMR III revendiqué par le laboratoire ni l'intérêt de santé publique. Chez ces patients, en particulier dans la première étude, qui étaient tous résistants à l'interféron avec une négativation de l'ARN delta, il y a une amélioration du service médical rendu sur l'interféron. Nous pouvons tabler sur un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie.

M. LE PRÉSIDENT.- OK. Nous avons des commentaires des associations.

M. FOUCAUD.- Nous avons reçu pour Hepcludex deux contributions d'association de patients, une émanant de la fédération SOS Hépatites, agréée, avec 600 adhérents, qui s'appuyait en 2019 sur un budget de 1 M€ avec 15 % de recettes issues de l'industrie.

La réponse au questionnaire de la Commission de la Transparence est le fruit de la constitution d'un groupe de travail, du recueil de témoignages et d'une analyse de la littérature scientifique. La contribution est très axée sur la qualité de vie.

L'autre vient de l'association TRT-5, collectif non agréé de 14 associations actives dans la lutte contre le VIH, les hépatites et les IST avec Aids, Act Up, Sida Info Service, etc. Ils sont axés sur la recherche et les avancées thérapeutiques. Ils s'appuyaient en 2019 sur un budget de 220 000 avec 45 % des recettes issues de l'industrie pharmaceutique. C'est plus médicalisé, plus institutionnel, nourri par la participation de l'association à de nombreux boards, conseils scientifiques, groupes de travail, ANRS, ANSM, et des données fournies par le laboratoire MYR Pharma.

Les deux contributions sont très complémentaires. Il était naturel d'agréger les données des deux associations.

Il y a beaucoup de données insistantes de la part de SOS Hépatites sur l'impact en matière de qualité de vie de la co-infection B delta, avec mise en avant d'une fatigue invalidante, des troubles du sommeil, des douleurs articulaires et musculaires, des troubles de l'humeur, de l'anxiété, des difficultés de concentration, de mémorisation, jusqu'à la dépression avec un sentiment d'exclusion et rejet. Un impact sur la libido avec le poids supplémentaire de la peur de contaminer son ou sa partenaire, la notion de ménopause avancée et le poids de la fatigue chronique sur les évolutions de carrière en termes d'insertion professionnelle.

Il y a une convergence des témoignages sur les limites du traitement actuel, l'interféron pégylé alfa, avec une réponse virologique insuffisante, cela a déjà été résumé, avec la possible rechute chez la moitié des non-répondeurs et des contre-indications fréquentes, notamment en cas de lésion hépatique sévère et une tolérance médiocre.

Les commentaires sur l'Hepcludex émanent de patients ayant pu bénéficier de l'ATU nominative et de cohorte et ils y associent des commentaires sur le médicament et parcours de soin, mettant en avant les difficultés à accéder à un centre de référence, des difficultés à l'accès de PCR delta, des soucis d'acceptabilité concernant la biopsie hépatique, et le mode d'administration est commenté, une ou deux injections sous-cutanées par jour à domicile, auto-administrées ou par un aidant une ou infirmière libérale. Évidemment, cela est jugé très contraignant surtout si est associé l'interféron en sous-cutané hebdomadaire durant un ou deux ans.

Globalement, la contrainte de soin est jugée acceptable si le traitement donne les effets tangibles attendus.

En matière d'événements indésirables, il en a peu. Il est répété que l'augmentation des acides biliaires totaux n'entraîne pas de manifestations cliniques, de prurit tout particulièrement.

En matière d'efficacité, les limites ont été données tout à l'heure. Il est difficile de tirer des conclusions à ce stade. Il y a une efficacité chez plus de 50 % des patients à trois mois avec une réduction de deux logs de la charge virale et normalisation ou baisse des transaminases.

Un ressenti est clairement exprimé : le sentiment d'être enfin actif contre sa maladie. En revanche, une déception de ne pouvoir attendre qu'un meilleur contrôle et non une guérison et une volonté de clarifier la durée du traitement.

Enfin, un vœu est émis au-delà du périmètre de l'évaluation du produit, celui de renforcer l'éducation thérapeutique, de développer la recherche sur un vaccin delta pour les patients B chroniques, améliorer le taux de dépistage delta, en attendant de bénéficier d'un futur antiviral pour permettre la guérison. Voilà ce que je voulais vous rapporter.

M. le Pr DUFOUR.- Il y a des résultats à 72 semaines. Les patients poursuivent au-delà. C'est une période relativement courte. Avons-nous des résultats sur les présences des hépatocarcinomes ou pas ?

M. le D^r ROUX.- Non, il n'y a pas de résultat. Il y a des résultats en termes de contrôle virologique, en termes de contrôle biochimique des transaminases. Mais pour l'instant, il n'y a pas de résultat en termes de morbidité, que ce soit progression de la fibrose, décompensation de la cirrhose ou carcinome hépatocellulaire.

Les études sont trop courtes et on n'a pas le recul nécessaire pour avoir les résultats. Une façon de répondre, c'est quand on regarde dans la cohorte deltavir qui prenait 1000 patients en France, le contrôle virologique était associé à un meilleur pronostic en termes de décompensation de la cirrhose et même pour le carcinome hépatocellulaire, quand il y a contrôle, il y a moins de décompensation.

Les virus se ressemblent, donc on peut penser qu'en contrôlant la virémie, on peut contrôler les décompensations de cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

M. le P^r DUFOUR.- Dans les tableaux montrés, il semble qu'à l'arrêt du traitement, il y ait une reprise.

M. le D^r ROUX.- Oui.

M. le P^r DUFOUR.- Faut-il poursuivre le traitement indéfiniment ?

M. le D^r ROUX.- C'est une grande question évoquée par les patients, la guérison de l'hépatite delta est un vrai problème. Autant la guérison de l'hépatite B, nous y arriverons un jour, mais nous en sommes loin. La delta est plus fourbe, il y a un modèle simple. Les patients transplantés pour un cirrhose B delta. Ces malades, on leur retire le foie, le réservoir du virus. Il y a une PCR B négative. On les inonde d'immunoglobuline. Ils n'ont plus d'antigènes HBs au moment de la greffe. Ils peuvent avoir un antigène HBs négatif. Ils peuvent récidiver sans immunoglobuline. Sans virus de l'hépatite B, le delta, on ne comprend pas ses mécanismes. Il y a probablement un autre réservoir que le foie. Certains évoquaient les monocytes, ce n'est pas clair, mais il y a des récurrences du delta, sans répllication B, chez les malades qui sont greffés. C'est un grand mystère du delta. La guérison du delta, nous en sommes très loin. Pour l'instant, nous ne pouvons faire qu'un contrôle virologique.

Ce qui permet les choses, c'est de perdre l'antigène HBs. C'est un avis personnel. Il faut mettre de l'interféron. Avec du bulevirtide, nous n'y arriverons pas.

M^{me} le P^r DEGOS.- Même avec les nucléotides.

M. le D^r ROUX.- Oui, il n'y a pas de perte. On contrôle la maladie, mais on ne guérit pas du virus de l'hépatite B.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'Interféron amène une réaction immunologique qui amène à se débarrasser du virus de l'hépatite B, mais c'est le seul qui montre une efficacité dans un nombre restreint de cas.

M. le D^r KOUZAN.- Vous venez de répondre partiellement à ma question. Quelle est l'influence du traitement de l'hépatite B sur le delta ? Dans quelle proportion de cas le fait de guérir de l'hépatite B permet de guérir du delta ?

Un commentaire, on a l'impression que c'est une réunion fin de phase 2, début de phase 3, et que l'évaluation donnée ne peut être que conditionnelle, de même que l'AMM, je suppose.

M. le D^r ROUX.- Pour répondre sur la guérison du B, oui, il faut perdre l'antigène Hbs. Actuellement, nous n'avons pas d'autres traitements que l'interféron. Deuxièmement, le contrôle de la virémie B, le virus delta inhibe celui de l'hépatite B. La charge virale est faible ou nulle, dans la plupart des cas.

Si nous voulons utiliser un inhibiteur d'entrée, on y associe un traitement pour le B, pour deux raisons. La première, il y a un risque de rebond de réplication virus B, avec un risque de rebond, une réactivation virale B, qui, chez les malades avec maladie du foie sous-jacente, peut être fatale. Nous en avons vu chez les co-infectés B, C, traités du virus de l'hépatite C qui ont fait une réactivation virale B.

Faut-il traiter le B chez les malades co-infectés B delta ? Les recommandations, c'est de traiter le B par des inhibiteurs chez les malades avec cirrhose. Peut-être que nous pouvons améliorer un peu le pronostique, mais ce n'est pas sûr.

M. le P^r GUILLOT.- Merci pour vos rapports à tous les deux. J'ai deux problèmes. Par rapport à un éventuel effet dose, dans MYR 203, nous avons l'impression qu'il est présent sur les ALAT, mais pas sur les négativations de l'antigène Hbs. C'est surprenant. Cela veut-il dire que c'est le fait du hasard ?

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a peu de patients.

M. le D^r ROUX.- 15 par groupe, c'est difficile.

M. le P^r GUILLOT.- Bien sûr, ce n'est pas facile de comparer.

Par ailleurs, pourquoi l'EMA n'a pas accepté l'association à l'interféron ? C'est surprenant, quand nous écoutons la logique de la co-infection.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est surprenant, mais ils ont eu peur des effets secondaires, notamment administration d'interféron chez les gens avec cirrhose chez lesquels un rebond de la réplication du virus B peut-être très grave.

Actuellement, il y a une étude de phase 3 en cours avec une association des deux traitements. L'avenir est probablement là, traitement de l'hépatite B avec interféron qui marche sur B et delta.

M. le P^r GUILLOT.- Nous sommes en phase ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Transitoire.

M. le P^r GUILLOT.- C'est le début du développement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, un début encourageant, intéressant, et qu'il faut sûrement considérer.

M. le P^r GUILLOT.- D'accord. Bien sûr.

M. le P^r MERCIER.- Les commentaires vont dans la même ligne de ce qui vient d'être dit. Les résultats encourageants à 24 semaines peuvent-ils annoncer une guérison à long terme ? Il semble qu'il convienne de continuer le traitement jusqu'au bout. Il y a peut-être une synergie de traitement. Nous sommes là avec une phase 2 et dans l'attente d'une phase 3 en route.

Nous devons avoir une AMM conditionnelle, un SMR conditionnel ou un SMR dégradé en attente d'une réévaluation.

M^{me} le D^r DEGOS.- J'utiliserais plutôt le terme de « contrôle du virus de la » que de la guérison. Le contrôle, nous pouvons l'espérer, mais la guérison, nous n'y sommes pas encore. Conditionnel, oui. Dégrader le SMR dans une maladie qui tue en deux ans, c'est difficile.

M. le P^r MERCIER.- Ce sont des questions que je me pose et que nous devons nous poser ensemble.

M. le P^r DAUBERT.- C'est la même interrogation que celle formulée par Serge et Jean-Christophe. Ce sont des résultats préliminaires avec des données de contrôle virologique et quelques données biologiques. Quand nous regardons le pourcentage de patients avec contrôle virologique et une normalisation des transaminases, c'est uniquement 20 %. Nous n'avons aucune donnée de morbi-mortalité.

Dans ces conditions, il me semble difficile de donner un avis autre que conditionnel dans l'attente de résultats plus solides et conséquents.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans toutes les maladies virales, le contrôle virologique est le but essentiel des traitements. Nous avons l'habitude, pour des maladies qui évoluent sur un temps plus long que la durée des protocoles, de ne pas attendre une morbi-mortalité pour prendre en charge les traitements. De ce côté, les choses sont claires. Ne pas être à la fin de l'histoire, c'est évident.

M. le P^r NUADET.- J'ai bien compris dans l'étude MYR 202, qu'à l'arrêt du traitement, il y a un rebond et la charge virale a augmenté au niveau initial. Dans l'étude MYR 203, dans le rapport de France, à la semaine 48, il y a 60 % des patients qui ont une charge virale indétectable ou une diminution.

Si la charge virale est indétectable, cela signifie-t-il qu'ils sont guéris, que cela ne repartira pas ? Est-ce effectivement une guérison à ce moment-là ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, c'est transitoire. Montre ta diapositive de MYR 203. Ils ont mis dans le même sac les diminutions et les indétectables. Il y a rechute à l'arrêt du traitement. Nous, nous

avons l'habitude de cela pour l'hépatite B. Il faut donner ces traitements plusieurs mois ou années. Le traitement par nucléosidique, c'est 10 ans.

M. le P^r NIAUDET.- Il n'y a pas de guérison, pour le moment.

M^{me} le D^r DEGOS.- Elle sera obtenue si on négative l'antigène HBs et l'ARN delta. Cela passe par une négativation de l'antigène HBs.

M. le P^r CLANET.- Cela revient à reparler du SMR conditionnel. Cela va dans le commentaire d'Aymeric. J'ai été frappé par le fait qu'encore une fois, les données d'ATU sont inexploitable. Olivier Roux l'a dit. Nous avons besoin d'avoir ces données. Le fait d'aller dans le sens de l'ANSM avec un SMR conditionnel peut-il faire que le laboratoire mettra un peu plus de moyens pour aller récupérer des données et des informations et répondre aux deux organes d'évaluation ? C'est à mon avis le seul intérêt de donner un SMR conditionnel en plus.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne peux pas répondre. Je n'ai pas pris contact avec eux. Je ne sais pas. La communauté hépatologique est très motivée sur delta, parce qu'il y a des malades difficiles. Comme le disent les associations de patients, peu de médecins les prennent en charge et il est difficile d'avoir un dosage ARN delta correct.

On peut le demander et il faut l'exiger. De même, comme ils ont repris la cohorte, ils vont reprendre les résultats. C'est prématuré. L'ATU a été donnée au début du Covid. Cela a peut-être ralenti les choses.

Connaissant les protagonistes, ils ne vont pas laisser les choses en l'état. Ils feront travailler un jeune qui fera un travail de thèse sur les données virologiques.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le fait d'aller sur le SMR conditionnel, je rappelle que c'est pour des médicaments qui, dans un contexte normal, ne passeraient pas la barre du remboursement, mais le contexte est tel que la maladie est grave, il y a de gros besoins, les données initiales laissent présager d'un intérêt. Vous conditionnez le remboursement au maintien de l'obtention de données.

Il est clair que les données sont immatures. Cela a été discuté. C'est un médicament à réévaluer, quand vous aurez des données un peu plus importantes, parce que je rappelle l'évaluation. C'est un peu différent, mais nous sommes sur un antiviral. Vous avez des données sur la répllication virale, la charge virale. Le dernier SMR conditionnel que vous avez fait, c'était sur le Veklury, remdesivir. Il n'y avait pas ces données de charge virale qui sont attendues. Cliniquement, les experts expliquent un lien avec l'évolution clinique très fortement anticipé.

Cela inciterait-il le laboratoire à collecter ? Je ne pense pas. C'est 134 patients. Les données ne sont pas recueillies ou sont en cours de recueil. Si c'est admis au remboursement, l'ATU s'arrêtera. Cela ne permettrait pas d'entrer dans un système vertueux. Vous pouvez demander une étude en vie réelle, pour étayer l'évolution clinique et virologique avec une réévaluation pour

2023, au moment où vous aurez la phase 3 en cours. Vous pourrez évaluer sur les données en vie réelle et sur les nouvelles données cliniques de phase 3.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est en cours. En 2023 avec la phase 3, nous y verrons définitivement plus clair.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous nous en tenons là pour les commentaires. Merci, M. Roux. Nous allons voter. Cela ne peut pas être en votre présence. Merci pour votre expertise.

M. le D^r ROUX.- Merci et au revoir.

(L'expert quitte la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Au bureau, nous proposons deux options. Un SMR important, uniquement en association avec un traitement de l'hépatite B sans plus de précision chez les patients non éligibles à l'interféron. Françoise, tu confirmes. Il y a aussi un SMR insuffisant en monothérapie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quand on connaît un peu la cinétique et l'évolution de l'hépatite B delta, il faut traiter B pour traiter delta. Il faut l'associer à un traitement de l'hépatite B. En monothérapie, cela n'aurait aucun sens. De ce côté, c'est clair. Il faut le donner chez des patients résistants ou intolérants à l'interféron.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous avez les données de la première étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Faut-il voter un SMR insuffisant en monothérapie ? On fait deux votes ou c'est implicite ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas prescrit sur un coin de table. Il faut que ce médicament soit prescrit en RCP, par des gens qui connaissent naturellement la maladie. Il ne viendra pas à l'idée de quelqu'un qui connaît l'hépatite B de traiter du delta sans traiter le B. C'est clair.

Après avoir bien conditionné les patients, en étant d'avoir une bonne adhérence au traitement. Il faut annoncer plusieurs mois ou années de traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous faisons deux votes. Monothérapie et association avec un traitement de l'hépatite B.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous dites en association au B et chez les patients non éligibles à un interféron, donc résistants ou intolérants. Ce sont les données de l'étude.

M. le D^r BLONDON.- Cela laisse de côté l'option qui n'a pas l'AMM, mais qui semble de très loin la plus intéressante, qui est l'association avec l'interféron.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, parce que l'interféron est un traitement de l'hépatite B. C'est exprès que c'est mis comme cela.

M. le D^r BLONDON.- C'est habile.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas d'encouragement de la CT à le faire, vu que l'association n'a pas eu l'AMM.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est pourquoi nous avons mis traitement de l'hépatite B, ce qui laisse une certaine latitude aux prescripteurs.

M. le D^r BLONDON.- C'est habile. Il ne faut pas mettre non éligible à l'interféron.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Résistant ou intolérant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, je préfère. Hugues a raison.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED] et [REDACTED], cela vous va-t-il ? Chez les patients résistants et ou intolérants à l'interféron.

[REDACTED], pour la HAS.- En échec ou intolérants à l'interféron.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il a raison. C'est mieux.

M. le P^r NIAUDET.- Quelle sera l'association ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Comme dans la première étude. C'est soit nucléotide ou nucléosidique, ténofovir avec Hepcludex. C'est ce que nous ne pouvons que conseiller. Les cliniciens espèrent beaucoup de l'interféron. Ils le donneront en traitement de l'hépatite B.

M. le D^r KOUZAN.- N'y a-t-il pas une contradiction à dire cela et dire que c'est que les résistants à l'interféron ?

M. le P^r NIAUDET.- C'est ma question.

M^{me} le D^r DEGOS.- On ne peut pas dire autre chose, puisque nous n'avons que ces résultats. C'est pour ouvrir la porte. Avec l'interféron, c'est dans le cadre d'un protocole, pour le moment. La phase 3 répondra à cette question.

[REDACTED], pour la HAS.- L'intérêt de l'association avec un traitement de l'hépatite B, c'est pour prévenir la réactivation du B avec le D. Il faut maintenir le traitement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut traiter B en même temps.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans la stratégie, nous expliquerons qu'il est important de maintenir le traitement de l'hépatite B, en particulier avec les analogues nucléosidiques.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

En association :

Pas d'ISP : 18 voix

Abstention : 1

SMR important : 15 voix

SMR modéré : 2 voix

SMR insuffisant : 1 voix

Abstention : 1

ASMR IV : 14 voix

ASMR V : 3 voix

Abstention : 1

En monothérapie :

SMR insuffisant : 19 voix

En bithérapie, pas d'ISP, SMR important et ASMR IV. En monothérapie, unanimité pour SMR insuffisant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut ajouter prescription en RCP et réévaluation en 2023.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et demande d'étude observationnelle, des données de suivi et d'efficacité virologique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bien sûr. Il y a très peu de laboratoires qui le font. Il faut attendre une centaine de prélèvements pour les faire tous à la fois.

[REDACTED], pour la HAS.- Et ainsi, une révision des données du registre, puisque c'est demandé dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Réévaluation en 2023 sur la bases des données générées, le registre et l'étude de phase 3 avec interféron. Je ne sais plus comment elle s'appelle.

██████████, pour la HAS.- Pour l'argumentation de l'ASMR, nous pouvons retenir l'activité virologique contre le VHD, les données limitées, de phase 2, chez les patients en situation d'échec ou intolérants à l'interféron ayant montré une réduction de la charge virale de 50 % avec une réponse biochimique, normalisation des ALAT et profil de tolérance favorable à 24 semaines de traitement, dans un contexte où le bulevirtide est utilisé en association comme traitement de fond à base de ténofovir actif contre le VHD, d'une étude limitée en termes de maintien de l'efficacité d'impact sur la réduction de la morbidimortalité et concernant la tolérance à long terme, et des limites de la stratégie actuelle fondée sur l'utilisation hors AMM de l'interféron, la Commission considère que Hepcludex apporte une ASMR mineure, niveau IV, dans la stratégie de prise en charge chez les patients infectés par le VHD, pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma suppressif avec l'interféron. Ce sera libellé à peu près comme cela, pour une adoption sur table.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous voulions faire une adoption sur table, modulo ce que vous avez demandé.

M. LE PRÉSIDENT.- Si les commentaires de ██████████ vous vont, cela me va.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut lui faire confiance.

M. LE PRÉSIDENT.- Quelqu'un s'oppose-t-il ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous ne le revoyez pas, le libellé, ce sera SMR important dans le périmètre détaillé et un SMR insuffisant dans les autres situations qui incluent notamment la monothérapie. Il y a aussi tous les patients qui ne sont pas résistants ou intolérants à l'interféron.

Nous avons un doute sur les votes. Elisabeth pose la question. Non, il n'a pas voté, parce qu'il a voté SMRi.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- J'ai un décalage de vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous recheckons le vote Hepcludex. François n'a pas voté d'ASMR. C'est bon. La tambourine est passée.

Je préfère le stabiliser.