



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. INTELENCE – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur le dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une demande d'inscription sur la liste des spécialités aux assurés sociaux et aux collectivités d'INTELENCE, à base d'étravirine, dans une extension d'indication du traitement de l'infection par le VIH de type 1 chez les enfants de deux à six ans prétraités par les antirétroviraux.

La spécialité est déjà remboursable chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de six ans.

Pour rappel, la molécule fait partie de la classe des INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse). Elle reste active en cas de résistance à l'efavirenz et/ou à la névirapine.

À l'appui de la demande, le laboratoire a fourni un dossier clinique avec une étude clinique de phase II. L'objectif était de définir la pharmacocinétique, la tolérance et l'activité antivirale en tant que critère secondaire exploratoire de l'étravirine en association à un traitement de fond chez les enfants pédiatriques âgés de deux mois à moins de six ans.

L'essai n'a pas pour objectif principal d'évaluer l'activité antivirale. Conformément aux recommandations européennes, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants, car l'efficacité peut être exploratoire à partir des données d'efficacité de l'adulte et des enfants plus âgés à condition que l'exposition soit similaire à ce groupe d'âge pédiatrique.

L'extension d'indication s'appuie sur une étude pharmacocinétique qui a permis de définir la posologie et le profil pharmacocinétique.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR de niveau III et une ISP. Pour ce dossier, nous avons souhaité l'expertise du Professeur Mercier à qui je passe la parole pour apporter plus de détails.

M. Le P^r MERCIER.- Merci infiniment.

Nous sommes aidés par deux documents importants à considérer dans l'évaluation du dossier : la recommandation du groupe d'experts sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du Centre national du sida et de l'ANRS qui date de février 2018. Depuis et plus récemment a été publiée une mise au point dans le JAMA du 14 octobre, qui est la mise au point sur la nouvelle stratégie des médicaments antiviraux dans le traitement de la prévention des infections HIV chez l'adulte.

Nous pouvons dire qu'il y a peu d'enfants qui vivent en France avec un VIH, environ 1000 enfants. Chaque année, il y a moins de 10 nouveau-nés naissants infectés par le VIH. La majorité des enfants, qui sont des nouveaux enfants avec VIH, sont en fait des enfants venant d'Afrique.

Le principe du traitement est d'initier le traitement antirétroviral le plus rapidement possible et de recommander une trithérapie avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase associé au ritonavir.

Mais récemment, l'Académie américaine du sida a reconnu que la bithérapie associant dolutégravir et lamuvidine n'est efficace que si elle prend le pas sur les...

(Problème de connexion)

M. LE PRÉSIDENT.- Que faisons-nous, Mathilde ? Quelqu'un l'appelle ?

M. Le P^r MERCIER.- Quelqu'un a appelé au téléphone et cela a coupé la connexion internet.

Chez les adultes qui sont particulièrement peu compliants, nous faisons des formes injectables tous les deux mois, ce qui améliore la compliance. Chez les jeunes enfants, la voie orale est privilégiée et la formulation buvable va être privilégiée.

L'important dans le dossier, c'est de rappeler les avis antérieurs de la CT. L'étravirine est une quatre molécules de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). C'est indiqué en situation de virémie persistante ou d'échec thérapeutique avec la nécessité d'utiliser des molécules alternatives aux molécules recommandées en première ligne. L'étravirine est en une, mais il y a aussi le raltégravir et un antagoniste du corécepteur CCR5, le maraviroc, qui sont de nouvelles molécules.

Concernant les avis antérieurs de la CT, en janvier 2009, la commission avait octroyé à INTELENCE 100 mg, associée à l'inhibiteur de protéase boosté (darunavir-ritonavir) et à un traitement antiviral optimisé, un SMR important et une ASMR modérée (III) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes lourdement prétraités porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance. En l'absence de données disponibles chez les autres patients, INTELENCE n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu. Nous avons cette dichotomie.

Il y a eu un deuxième avis en 2012 pour un dosage à 200 mg, qui n'a pas beaucoup d'importance par rapport au dosage de 100 mg.

En 2013, la CT considérait que le SMR était important dans l'indication de l'AMM pour les enfants et adolescents prétraités par des antirétroviraux âgés entre 6 et 18 ans. On retrouvait la même dichotomie : amélioration du service médical rendu modérée chez les enfants ayant une charge virale détectable malgré d'autres antiviraux et présentant probablement des mutations. Au contraire, pour les patients naïfs en première ligne, il n'y avait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

Enfin, en juillet 2015 et mai 2019, la CT renouvelait le SMR important, mais l'absence d'ASMR pour les trois dosages d'INTELENCE dans le traitement de l'infection par le virus de

l'immunodéficience humaine de type 1 chez les adultes prétraités par des antirétroviraux et chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de six ans prétraités par des antirétroviraux.

Nous sommes dans la nouvelle demande : l'extension d'indication de la population d'enfants âgés de moins de six ans. Cela repose sur l'étude clinique de phase I-II, puisqu'il n'y a pas besoin de montrer de nouveaux éléments, mais juste de s'assurer par une étude pharmacocinétique que nous sommes bien dans les clous. En fait, cette étude proposait trois cohortes séquentielles : la cohorte 1 de deux à six ans, la cohorte 2, d'un à deux ans, cohorte 3 de deux mois à un an.

Le premier patient a été inclus le 30 novembre 2012 et le dernier patient le 2 octobre 2017. Il a valu cinq ans pour inclure seulement 20 enfants dans la cohorte 1, 6 enfants dans la cohorte 2, tandis que la cohorte 3 (de deux mois à un an) n'a jamais été ouverte. Cela montre à quel point il est difficile dans les pathologies un peu orphelines, ce qui est le cas des enfants atteints de HIV, et chez les enfants de faire des études avec de gros effectifs.

La conclusion est que finalement, chez le petit-enfant, c'est comme chez l'adulte, il y a une aire sous la courbe d'exposition équivalente.

Je vous proposerai d'appliquer les mêmes principes que les avis antérieurs : un SMR important et une ASMR modérée (III) chez les enfants âgés de deux à six ans avec une infection à VIH en association avec un inhibiteur de protéase boosté et un traitement antirétroviral optimisé dans la prise en charge d'une population ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et très probablement porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance ; et au contraire, une ASMR V chez les enfants âgés de deux à six ans prétraités sans mutations de résistance jusqu'il faut aligner cela sur les populations antérieures.

La seule chose que nous pouvons remarquer dans les données de tolérance, notamment le PSUR, c'est que l'on signale des réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson) et d'hypersensibilité retardée (syndromes de DRESS et de Lyell) chez deux ou trois de ces enfants. C'est à signaler et il faut être extrêmement prudent avec cette molécule qui a l'air d'avoir une sensibilité cutanée particulière.

C'est tout ce que nous pouvons dire sur l'évaluation de ce médicament.

Je propose SMR important, ASMR III chez les enfants prétraités et avec une virémie non nulle, ce qui fait que l'on soupçonne qu'il y ait une résistance, et au contraire une ASMR V chez tous les autres enfants.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour les conclusions claires.

Le laboratoire pose la question d'un ISP. Je pense que nous entrons dans les clous, Mathilde ?

M. Le P^r MERCIER.- Cela paraît raisonnable.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela se discute peut-être.

██████████, pour la HAS.- Pour l'ISP, quand vous les avez examinés en 2009, c'était avec l'ancienne doctrine. Ces médicaments n'avaient pas d'ISP parce que la prévalence était faible. Si nous appliquons la nouvelle doctrine, je rejoins le Professeur Mercier, vous l'avez déjà fait pour CELSENTRI en 2018 en pédiatrie. Cela s'applique pour celui-là.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons voter la proposition de Jean-Christophe dans la mesure où c'est un copier-coller des plus de six ans. Il y a l'ISP en plus.

Nous pouvons dire maintien ou non et ISP oui/non ?

M. Le P^r MERCIER.- On peut dire « copier-coller ».

M. LE PRÉSIDENT.- Mais il y a l'ISP.

██████████, pour la HAS.- C'est comme TECENTRIQ. C'est la même problématique. Ce sont des médicaments utilisés dans des situations de multi-échecs. Vous reconnaissez les ISP pour les antiviraux qui ciblent les virus multirésistants.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons alignement et ISP.

██████████, pour la HAS.- L'ISP, ce sera pour la molécule de manière générale et non pas sûrement la pédiatrie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons être obligés de le faire pour l'indication concernée.

██████████, pour la HAS.- C'est la même chez l'adulte.

M. LE PRÉSIDENT.- Alignement, oui/non. ISP, oui/non.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

ISP : 17 voix

Alignement : 17 voix