



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 décembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. HARVONI/SOVALDI/EPCLUSA – Extension d’indication et inscription

Le Chef de projet.- Pour faire plus simple, nous allons aborder les trois dossiers, HARVONI, SOVALDI et EPCLUSA en même temps, parce que c’est la même problématique.

M. Le Président.- Oui.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ces trois dossiers, Monsieur BLONDON a un départ.

M. Le Président.- Il n’y a pas d’autres membres ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Non.

Monsieur BLONDON quitte la séance.

M. Le Président.- D’accord. Nous mettons volontairement MAVIRET à part ?

Le Chef de projet.- Oui. C’est juste une modification d’AMM. Cela prendra cinq ou dix minutes, si vous voulez nous pouvons la faire après.

Vous allez examiner ce jour les demandes d’inscription du laboratoire Gilead sur les listes Ville et Collectivités des extensions d’indication pédiatrique des spécialités SOVALDI, HARVONI et EPCLUSA dans le traitement de l’hépatite C chronique.

Les extensions d’indication de SOVALDI et HARVONI concernent les patients âgés de 3 ans à moins de 12 ans et l’extension d’indication d’EPCLUSA concerne la tranche d’âge des 6 ans et plus et pesant au moins 17 kilos. Ces demandes d’extension d’indication pédiatrique s’accompagnent aussi de nouvelles présentations de galéniques adaptées, pour HARVONI sous forme de comprimés pelliculés et sous forme de granulés enrobés en sachet, pour SOVALDI sous forme de comprimés pelliculés et de granulés englobés en sachet, et pour EPCLUSA Une forme en comprimés pelliculés à la dose de 250 milligrammes, donc une dose deux fois moindre que la présentation déjà inscrite.

Chaque dossier repose sur une étude clinique de phase II, multicentrique, dont l’objectif était d’évaluer la pharmacocinétique, l’efficacité et la tolérance de l’antiviral à action directe. La réponse virologique soutenue à douze semaines après l’arrêt du traitement était un critère secondaire d’efficacité.

Pour HARVONI, la RVS 12 était de 97 % pour la cohorte de 3 à 6 ans et de 99 % pour la cohorte de 6 à 12 ans. Pour SOVALDI, la RVS 12 était de 92 % pour la cohorte de 3 à 6 ans et de 100 % pour la cohorte de 6 à 12 ans. Pour EPCLUSA, la RVS 12 était de 93 % pour la cohorte de 6 à 12 ans et de 95 % pour la cohorte de 12 à 18 ans.

Sur la base de ces données, le laboratoire revendique un SMR important, l’absence d’ISP et une ASMR modérée de niveau III pour HARVONI et SOVALDI. Pour EPCLUSA, le laboratoire sollicite un SMR important, l’absence d’ISP et une ASMR mineure, de niveau IV.

Pour ces dossiers, nous avons fait appel au Professeur Dominique DEBRAY et au Docteur Françoise DEGOS, ayant réalisé chacun un rapport écrit. Aucune contribution des associations de patients n'a été reçue pour ces dossiers. À présent, je cède la parole à Madame DEGOS pour la présentation de l'hépatite C.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous avez reçu un jeu de diapositives qui synthétise de façon remarquable tout ce qui a pu être fait par la CT sur les médicaments de l'hépatite C depuis 2014, J'ai fait un choix dans ces diapositives, étant donné le temps qui court trop vite.

Je vous rappelle que le virus de l'hépatite C est un virus à ARN, qui n'est pas intégré au génome des hépatocytes. Il est transmis par voie parentérale, par transfusion, c'est quelque chose qui est maintenant complètement terminé — et essentiellement par toxicomanie. Il reste quand même des modalités de transmission qui sont secondaires et qui sont parfois mal déterminées.

Chez l'adulte, le problème du virus de l'hépatite C était le portage chronique pour environ 80 % des gens qui font une hépatite aiguë liée au virus de l'hépatite C, et lorsqu'on fait un portage chronique du virus C, cela évolue avec une vitesse plus ou moins importante vers la cirrhose.

Chez l'enfant, qui est le sujet d'aujourd'hui, l'évolution de l'hépatite C est différente puisqu'il s'agit préférentiellement d'une contamination néonatale et que spontanément, 50 % des enfants se débarrassent du virus de l'hépatite C alors que cela ne survient que dans 20 % des cas chez l'adulte. C'est une des raisons pour lesquelles les pédiatres ont toujours été très réticents pour la mise en route de traitements de l'hépatite C chez l'enfant.

Chez l'adulte, je vous rappelle l'importance des cofacteurs, l'alcool et le syndrome métabolique, dans l'aggravation du virus de l'hépatite C. Vous savez bien que jusqu'en 2014, les traitements reposaient exclusivement sur l'administration de l'interféron, qui était à la fois peu efficace et très mal toléré.

C'est la raison pour laquelle les AAD (antiviraux d'action directe) ont représenté une révolution. La découverte du virus et son traitement ont justifié le Prix Nobel cette année et l'OMS et les Français parlent maintenant d'envisager une éradication du virus C dans les dix à vingt prochaines années.

Voici un schéma de la structure du virus C, avec les sites d'action des différents médicaments qui ont été développés. On commence à droite par les inhibiteurs de NS5B de l'ARN polymérase, et le premier médicament qui a été développé est le sofosbuvir, qui a représenté lui-même la percée thérapeutique des traitements du virus de l'hépatite C. Puis sont arrivés des inhibiteurs des autres protéines non structurales qui ont permis d'améliorer les résultats du sofosbuvir.

Nous passons à la diapositive suivante. Les anciens de la commission de transparence se rappellent tout ce que nous avons pu voir et écouter jusqu'à une date récente. En janvier 1994 est donc arrivé le SOVALDI, sofosbuvir, qui était efficace dans 80 % des cas environ

sans que l'on n'ait encore de distinction claire des génotypes, mais qui devait être associé à de la RIBAVIRINE.

Puis sont arrivés d'autres médicaments, OLIZIO et DAKLINZA, qui ont fait un passage éphémère et qui ne sont plus d'actualité, et enfin HARVONI, qui est l'association de sofosbuvir avec un autre antiviral, le lédipasvir, qui avait l'intérêt de pouvoir se débarrasser de la RIBAVIRINE. La RIBAVIRINE est un antiviral assez mal toléré parce qu'il donne des hémolyses et une grande asthénie, donc nous étions assez contents de pouvoir ne plus avoir à l'utiliser.

Puis est arrivé VIEKIRAX, qui était développé par AbbVie, qui était assez compliqué d'administration et qui n'a plus tellement cours non plus, puis ZEPATIER, qui s'est positionné dans un créneau assez particulier, celui des patients atteints d'insuffisance rénale, chez lesquels il a bien démontré son efficacité, et vous savez que les hémodialysés et les transplantés rénaux ont payé un lourd tribut à l'hépatite C.

Enfin, la deuxième révolution a été EPCLUSA, sofosbuvir et velpatasvir, qui n'était plus actif sur certains génotypes pour lesquels il fallait différencier les génotypes et la durée du traitement. Ce médicament était pangénotypique et permettait de simplifier l'administration des traitements.

Le VOZEVII a été admis en juillet 2017. C'est une trithérapie sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir. Ce médicament a été sanctuarisé car il était efficace chez les patients qui ne répondaient pas ou qui avaient développé des résistances aux antiviraux d'action directe précédents. On l'a donc gardé de façon à pouvoir l'utiliser dans les cas de résistance en particulier.

Enfin, MAVIRET, développé par AbbVie, qui était le petit frère du VIEKIRAX, est arrivé en dernier lieu. Il est à la fois efficace de façon pangénotypique et simple d'administration pendant des durées plus courtes que les médicaments associant des dérivés du sofosbuvir.

Nous passons à la diapositive suivante. Voici ce qu'on avait appelé le virogramme, en analogie avec les antibiogrammes. Vous voyez qu'en vert c'est quand cela marchait et que progressivement on s'est débarrassé des cases rouges. Depuis l'arrivée d'EPCLUSA, et avec EPCLUSA et MAVIRET, nous avons maintenant un traitement tout à fait simple, qui marche de façon pangénotypique, avec une durée de traitement de 8 semaines pour le MAVIRET, inférieure à celle d'EPCLUSA, qui est administré pendant 12 semaines.

Je vous ai expliqué les particularités du VOZEVII, dont nous ne parlerons pas aujourd'hui. Vous voyez qu'ici, pour l'insuffisance rénale sévère, ZEPATIER est le seul à se positionner, avec également MAVIRET pour lequel nous avons moins d'expérience.

Nous passons à la diapositive suivante. Avec l'arrivée de tous ces médicaments, l'Association européenne pour l'Étude du foie a présenté des recommandations en 2020 qui montrent bien qu'EPCLUSA et MAVIRET sont les médicaments de choix qui peuvent être prescrits à la fois par les hépatologues et par les généralistes en ville, et qui ont réservé le VOZEVII aux malades compliqués et aux situations de résistance aux traitements.

Chez l'enfant, les dossiers qui ont été présentés montrent des résultats tout à fait analogues à ce qui était observé chez l'adulte. En fait, les dossiers sont surtout des études de pharmacocinétique pour montrer que la courbe était identique à ce qui était observé chez l'adulte.

Voilà des médicaments qui comme vous le voyez représentent une véritable révolution thérapeutique. Ils ont été largement valorisés jusqu'à maintenant. L'industriel demande pour les deux premiers, c'est-à-dire pour sofosbuvir et HARVONI, une ASMR III. Je pense que ceci n'est pas justifié parce que ce sont des médicaments qui en leur temps ont constitué une avancée thérapeutique importante, mais qui à l'heure actuelle ne sont plus utilisés. Je suggère donc qu'on leur donne une ASMR V.

En revanche, je suggère qu'EPCLUSA, qui quant à lui est pangénotypique, qui peut être administré encore maintenant et qui est encore un traitement de référence maintenant, bénéficie d'une ASMR IV et d'un intérêt de santé publique.

M. Le Président.- Ok. Nous avons aussi le rapport de Dominique DEBRAY.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous lisez le rapport de Dominique DEBRAY.

Le Chef de projet.- Oui. Madame DEBRAY dit ceci.

« Nous ne traitons aucun enfant atteint d'hépatite C chronique hors AMM. D'ailleurs, il n'y a pas d'urgence à traiter dans la jeune enfance, chez les moins de 11 ans, car le risque de transmission du virus de l'hépatite C est quasi nul et l'atteinte hépatique est peu sévère.

Je n'ai jamais vu d'évolution rapide et précoce vers la cirrhose en cas d'infection à hépatite C chronique, sans coinfection à l'hépatite B ou au VIH. En revanche, il faut traiter les adolescents à partir de 12 ans et ainsi éviter de nouveaux cas de transmission par voie sexuelle ou parentérale, donc toxicomanie, et éviter les transmissions de la mère à l'enfant.

Les recommandations européennes sont de ne pas traiter les enfants atteints d'hépatite C chronique hors AMM. Si les traitements ont l'AMM pour les 3 à 11 ans, ils n'émettent pas de réserve à les traiter. Encore faut-il que l'enfant puisse avaler les comprimés — mais ici ce n'est pas le cas puisqu'il y a une forme enrobée — et l'idée est d'éradiquer l'hépatite C chronique avant que les jeunes n'échappent à l'adolescence. Ceci dit, une fois traités, ils peuvent se réinfecter. »

M. Le Président.- Ok. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Moi, j'ai une question à Françoise. Finalement, nous sommes dans une impasse pour les enfants avec insuffisance rénale. Nous n'avons pas l'équivalent de celui dont tu avais parlé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le ZEPATIER. Je ne connais pas bien les formulations et dosages, mais je pense qu'il n'y a pas de contre-indication théorique à utiliser le ZEPATIER chez l'enfant en insuffisance rénale. Les autres médicaments ont une excrétion rénale pour certains, donc ils méritent d'être utilisés de façon un peu plus prudente.

M. Le Président.- Ok. Si vous n'avez pas d'autres commentaires, la proposition de Françoise est HARVONI et SOVALDI avec un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP. Si vous en êtes

d'accord, nous pouvons faire un groupe HARVONI et SOVALDI et voter EPCLUSA à part, avec pour EPCLUSA une proposition d'un SMR important, une AMSR IV et un ISP en pédiatrie comme cela a été fait chez l'adulte.

M. le P^r NIAUDET.- Quelle est l'ASMR de MAVIRET ?

Le Chef de projet.- Il avait le niveau IV, le même qu'EPCLUSA.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est IV par rapport au précédent.

Le Chef de projet.- Voilà. C'est le niveau IV par rapport aux combinaisons à base de sofosbuvir ou autres combinaisons qui étaient disponibles avant ces deux derniers.

M. Le Président.- Le bureau souhaitait assortir son avis d'un souhait d'un suivi de la cohorte Hepather quand nous aurons toutes les données.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, la cohorte Hepather entre dans le cadre d'un partenariat public-privé mené par Stanislas PAUL. Il était déjà venu vous présenter des résultats préliminaires. Je crois que maintenant le travail est terminé et il serait tout à fait raisonnable qu'il vienne nous montrer ce beau travail français qui a fait l'objet de beaucoup de publications internationales.

M. Le Président.- Et qui inclut des enfants aussi ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne pense pas que les enfants étaient dedans.

Le Chef de projet.- Il n'y avait que des adultes, il me semble.

M. Le Président.- D'accord, donc ce n'est pas adapté au sujet. Valérie a une question.

M^{me} le D^r GARNIER.- Oui, elle est pour Françoise. Je me posais une question pour le SOVALDI chez l'enfant. Normalement le SOVALDI est quasiment systématiquement associé à la RIBAVIRINE.

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

M^{me} le D^r GARNIER.- Là, cela perd un peu l'intérêt de la présentation pédiatrique pour le SOVALDI, avec la RIBAVIRINE qui n'a pas de formulation pédiatrique. Finalement, à partir de 3 ans, comment va se situer SOVALDI versus HARVONI ? Il me semble qu'HARVONI n'exige pas de la RIBAVIRINE à chaque fois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si tu veux, je crois qu'il faut laisser à SOVALDI un SMR important et une AMSR V par respect pour une vieille dame, mais à l'heure actuelle il n'est plus utilisé, et chez l'enfant encore moins que chez l'adulte.

M^{me} le D^r GARNIER.- Ok.

M. Le Président.- Michel, veux-tu faire un petit commentaire sur Hepather ?

M. le P^r CLANET.- Hepather est un des gros succès du programme d'investissement d'avenir. C'est une cohorte qui a été financée et qui, je crois, continue encore de l'être par les programmes d'investissement d'avenir.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, les hépatologues ont très bien travaillé pour Hepather. Il faut l'admirer.

Le Chef de projet.- Pour répondre à la question de Valérie concernant la RIBAVIRINE, le REBETOL existe en solution buvable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais il n'est pas mieux toléré chez l'enfant que chez l'adulte, je crois.

Le Chef de projet.- Non, mais c'est par rapport à la disponibilité avec la forme pédiatrique de SOLVADI.

M^{me} le D^r GARNIER.- C'est vrai, je n'y pensais plus.

Le Chef de projet.- Il peut être utilisé avec le REBETOL, qui existe en solution buvable pour l'enfant. Le problème est l'absence de place maintenant, parce que cela a été remplacé par les nouvelles combinaisons pangénotypiques, comme l'a dit Madame DEGOS.

M. Le Président.- Je propose que nous procédions au vote que je vous ai proposé, en faisant deux catégories, HARVONI et SOVALDI d'une part, et EPCLUSA d'autre part. Nous votons dans la stratégie, pour répondre à la question d'Étienne, en commençant par l'ISP. La recommandation était une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V pour HARVONI et SOVALDI. Pour EPCLUSA, il s'agit d'un ISP comme chez l'adulte, un SMR important et une ASMR IV.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Est-ce que nous faisons d'abord un premier vote pour HARVONI et SOVALDI puis un second vote ?

M. Le Président.- Oui, si nous faisons deux tours cela évitera d'avoir des problèmes.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons :

- 20 voix pour une absence d'ISP,
- 20 voix pour un SMR important
- 20 voix pour une ASMR de niveau V pour HARVONI et SOVALDI.

(La Commission de la transparence s'exprime à l'unanimité en faveur d'une absence d'ISP, d'un SMR important et d'une ASMR V pour HARVONI et SOVALDI.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous passons à EPCLUSA.

M. Le Président.- Je rappelle ce que nous avons dit pour EPCLUSA. Nous avons dit ISP comme chez l'adulte, SMR important et ASMR IV.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons :

- 19 voix pour la reconnaissance d'un ISP et 1 voix pour l'absence d'ISP,

- 20 voix pour un SMR important,
- 20 voix pour une ASMR de niveau IV pour EPCLUSA.

(La Commission de la transparence s'exprime en faveur d'un ISP, d'un SMR important et d'une ASMR IV pour EPCLUSA.)

M. Le Président.- Merci, nous passons au MAVIRET.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons dit que nous l'adoptons sur table, Pierre.

M. Le Président.- Oui, je l'ai même marqué. C'est une adoption sur table, êtes-vous d'accord ?

(La Commission de la transparence n'exprime pas d'objection.)

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