

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 décembre 2020

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 services, 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® (bulévirtide (acétate de)) (CT-18877) Audition

Messieurs TARABAY, de LEDINGHEN, BLACHIER et Madame SCHÖNEWEIS rejoignent la séance.

M. Le Président.- Bonjour Messieurs dames. Merci d'être venus nous présenter votre dossier sur HEPCLUDEX®. Vous avez toute la CT et tout le CEM pour vous écouter. Vous avez 15 minutes, ensuite, on discutera dix minutes avec vous. Merci, et c'est à vous.

M. TARABAY.- Merci de le rendre cette audition possible. Je me présente, je suis Christopher TARABAY, des laboratoires de MYR Pharma. Je suis le directeur de la filiale France. Avec moi aujourd'hui, Katrin SCHÖNEWEIS, notre directrice des affaires réglementaires, qui ne parle pas français, donc pour les questions soit en anglais, soit vous nous les posez en français, et on traduit. Egalement notre expert, le professeur Victor de LEDINGHEN, du CHU de Bordeaux, et enfin Martin BLACHIER, notre consultant de Public Healthcare expertise.

Conflit d'intérêts du professeur LEDINGHEN et de Martin BLACHIER.

Je vous propose une présentation en trois axes :

- un premier axe où je rappelle l'importance de la maladie et l'importance d'HEPCLUDEX®,
- un deuxième axe où nous parlerons du PEG-Interféron, soi-disant le comparateur cliniquement pertinent,
- un troisième axe où l'on vous proposera une modification de l'avis de projets.

L'hépatite delta chronique est aujourd'hui la forme la plus grave d'hépatite virale. Dans le monde, 12 millions de personnes sont infectées, et sur ces 12 millions d'euros, nous en avons 8,5 qui développe une cirrhose du foie entre cinq à dix ans. Le taux de mortalité associé est deux à trois fois plus élevé et conduit souvent à un carcinome hépatocellulaire. 80 % des surinfections évoluent vers une forme chronique et sont associés à un mauvais pronostic.

Ici, on a une maladie qui évolue très rapidement. D'après la cohorte française DELTAVIR, l'âge médian des patients Delta est de 36,5. 49 % des patients développent une cirrhose et 9 % un carcinome hépatocellulaire. On se trouve dans une pathologie avec un besoin médical non couvert, dû au fait que, malheureusement, aucune option thérapeutique n'est approuvée ni disponible. Nous avons donc un besoin de développement de nouvelles options thérapeutiques qui est aujourd'hui primordial.

C'est là qu'intervient HEPCLUDEX®, le bulévirtide. C'est aujourd'hui le seul et unique médicament approuvé dans le traitement de l'hépatite delta. C'est un inhibiteur d'entrée qui vient se fixer spécifiquement au niveau des hépatocytes, au niveau des récepteurs des hépatocytes, les NTCP.

Ils vont venir bloquer ces récepteurs, et donc éviter l'entrée du virus, notamment du virus de l'hépatite D.

On prévient de nouvelles infections. On va donc indirectement activer l'apoptose et donc remplacer les hépatocytes infectés par les cellules naïves. Enfin, troisièmement, on va éviter la propagation du virus dans le foie.

En termes de données cliniques d'efficacité :

- on a deux études que vous connaissez, deux études de phase II, la MYR 202 et la MYR 103 qui ont démontré une efficacité virologique dans lesquelles on a observé une diminution d'au moins deux logs jusqu'à une négativation de la charge virale chez à peu près 50 % des patients, avec une réduction également des transaminases,
- deux études qui sont en cours : une étude de phase II et une étude de phase III, la MYR 204 et la MYR 301 qui sont deux études randomisées ouvertes. C'est respectivement une phase II pour la MYR 204 sur 175 patients dont le critère principal est une indétectabilité de la virémie 24 semaines à la fin du traitement, et une étude de phase III, la MYR 301 qui est une étude sur 150 patients. Là, le critère principal, c'est une réponse combinée entre la virémie, donc une diminution d'au moins deux logs jusqu'à l'indétectabilité, et la normalisation des transaminases à la semaine 48.

On a également pu noter un bon profil de sécurité.

Etant donné le fait de ce besoin médical non couvert, on a été autorisé par l'ANSM l'année dernière à une ATU de cohorte pour le bulévirtide 2 mg. Sur cette ATU qui a commencé le 9 septembre 2019 et qui s'est terminée le 14 septembre 2020, 192 demandes ont été approuvées et 136 patients ont pu ainsi bénéficier du bulévirtide 2 mg. Etant donné que c'est une ATU, la dispensation se faisait uniquement à l'hôpital, par des médecins spécialisés : hépato-gastro-entérologue, infection et enfin médecine interne.

Une diapositive importante pour vous dire que sur les six points critiques discutés, quatre sur lesquels nous nous sommes d'accord avec vous :

- le premier point, c'est la place dans la stratégie thérapeutique, sur le fait qu'HEPCLUDEX® est une option de première ou de deuxième intention, en association de fond avec un traitement contre le virus de l'hépatite B, puisque comme vous le savez, B et D sont liés, pas d'intérêt sur la santé publique étant donné l'incidence,
- un SMR important,
- enfin une population cible, entre 600 à 1700 patients.

Deux points sur lesquels nous souhaiterions discuter avec vous :

- le premier point, c'est le comparateur cliniquement pertinent. Oui, pour dire qu'il s'agit du PEG Interféron, mais seulement chez les patients éligibles,
- un deuxième point, c'est l'ASMR. On demande une ASMR III conditionnée à la mise en place d'un registre, qui permettra de collecter des données en vraie vie,
- un deuxième point, c'est la soumission des résultats à venir des deux études mentionnées, la MYR 204 et la MYR 301 qui sont en cours, et dont le CSR provisoire devrait être disponible en février 2021.

Je laisse maintenant la parole au professeur Victor de LEDINGHEN pour nous présenter le PEG Interféron. Merci,

M. le Pr de LEDINGHEN.- Bonjour. Merci. Jusqu'à présent, l'interféron dans l'hépatite Delta, on l'utilisait principalement chez les patients cirrhotiques et donc dans un nombre limité de patients, du fait des effets indésirables et de l'efficacité qui n'était pas parfaite jusqu'il fallait le prolonger à long terme. Comme vous le savez, dans toutes les maladies, plus on traite la maladie à un stade précoce, plus on a de chances d'éviter les complications. Finalement, jusqu'à présent, l'interféron était tout de même limité aux cirrhotiques, et non pas à l'ensemble des patients qui avaient l'hépatite delta.

D'autre part, et c'est ce schéma qui est représenté ici, dans la vraie vie l'interféron, finalement, on ne peut être utilisé que dans un cas sur deux, et on l'a beaucoup utilisé. C'est pour cela que je connais bien. Il y en a beaucoup qui vont arrêter pour des effets indésirables graves.

Et, comme vous le savez, dans l'hépatite Delta, finalement, il n'y en a très peu qui y répondent. C'est 30 %, et encore en prolongeant le traitement, puisque si l'on arrête, 40 à 60 % vont rechuter.

Finalement, si on prend cette cascade, à la fin de la fin, on a entre 5 et 10 % des patients qui vont pouvoir bénéficier de l'interféron. C'est pour cela que le comparateur Interféron était un peu surprenant. Et comme c'est indiqué en dessous, il y a très peu de patients qui vont répondre à long terme. Même si on le prolonge 96 semaines, ce qui est très long pour de l'interféron, et souvent on le baisse, on ne laisse pas à 180 microgrammes par semaine, on est obligé de le baisser du fait des effets indésirables.

Diapositive suivante. Je voudrais vous rappeler les effets indésirables graves, parce que cela a été indiqué comme le comparateur. Il ne faut pas oublier que c'est un médicament qui a beaucoup d'effets indésirables graves. Et vous le savez, je pense, aussi bien que moi, les syndromes pseudo-grippaux encore ça passe, mais c'est après chaque injection, les nausées, les insomnies. Je voudrais insister après sur les syndromes dépressifs. Là, on vous a représenté tous les effets indésirables graves qui sont dans le RCP. Ce sont des effets indésirables sur l'ensemble des organes.

Diapositive suivante, et je voudrais particulièrement insister sur les effets indésirables graves et surtout sur les manifestations neuropsychiatriques qui sont fréquentes. C'est un cas sur dix. Je

pense que vous connaissez tous les patients qui ont eu des suicides sous interféron, c'est vraiment l'étape ultime, mais il y a l'agressivité, les divorces, les altérations de l'humeur. Nous en avons tous vu beaucoup. On vous a représenté les pourcentages de suicides qui ont été trouvés dans les essais thérapeutiques au cours des essais. Et moi, pour avoir conduit des essais avec de l'interféron au cours de l'hépatite C au début des années 2000, quand j'ai eu des suicides, alors que j'étais l'investigateur principal d'un essai national, c'est assez compliqué à gérer.

Là, nous nous trouvons face à un médicament qui a vraiment une tolérance exceptionnelle. Et vraiment, pour l'instant, il n'y a peut-être pas eu des milliers de patients traités, mais tous les patients qui ont été traités n'ont pas rapporté d'effets indésirables graves, même modérés. Je crois que c'est tout.

M. TARABAY.- Troisième et dernier axe pour conclure sur cette présentation. Le comparateur, oui pour le PEG Interféron, mais seulement chez les patients éligibles et chez les patients en échec d'interféron pegylé ou en situation d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pegylé. Il n'existe à ce jour pas de comparateur cliniquement pertinent.

Et le deuxième point que l'on peut discuter avec vous, c'est sur l'ASMR. Comme nous le disions, une ASMR III conditionnée à la mise en place d'un registre, et à la soumission des résultats à venir sur les deux études cliniques qui sont en cours.

Enfin, nous nous sommes conscients que des incertitudes sont présentes, notamment concernant la durée de traitement, concernant la tolérance à long terme, mais sachez que les résultats de l'ATU seront disponibles d'ici la fin de l'année 2021, que la mise en place d'un registre sera faite afin de pouvoir collecter des données de vie réelle. Sur les deux études, la 204 et la 301, sur la 204, cinq centres français sont inclus. Et enfin que sur l'étude 204 et 301, le CSR provisoire sera disponible d'ici février 2021.

Je vous remercie.

M. Le Président.- OK. Merci à vous. Je fais juste deux petits commentaires pour Monsieur TARABAY. Le premier, c'est que l'ISP, et vous avez argumenté sur l'incidence, mais il n'y a pas que l'incidence qui conditionne l'ISP, d'une part. D'autre part, c'est vrai que les études à venir, on ne peut pas les intégrer et en tenir compte.

Maintenant, je suis désolé, on aurait dû commencer par la présentation maison, je dirais, HAS, par notre chef de projet, et j'ai oublié de la faire passer avant vous. On va les écouter maintenant pour quelques minutes.

Le Chef de projet.- Merci. Monsieur le Président pour me céder la parole. Je vais juste faire un bref rappel afin de compléter la présentation du laboratoire. Je vous rappelle les conclusions de l'avis HEPCLUDEX®, notamment les arguments ayant qualifié le niveau de l'ASMR.

Vous avez donc tenu compte de la démonstration de son efficacité virologique contre le VHD en coadministration, avec un analogue nucléotidique actif contre le VHB, chez des patients en échec

ou intolérant à l'interféron alpha pegylé, avec une réduction d'au moins deux log ou une négativation de la charge virale chez environ 50 % des patients à 24 semaines, mais avec une charge virale indétectable chez seulement 4 % des patients ; de la réponse combinée, réponse virologique et normalisation des ALAT, chez seulement 20 % des patients à 24 semaines ; de l'impact attendu du contrôle virologique sur l'évolution clinique de la maladie ; du profil de tolérance acceptable à court terme ; du besoin médical important chez les patients en échec ou intolérants à l'interféron alfa pegylé, et en l'absence d'alternatives dans cette situation.

Et malgré des données cliniques préliminaires, des études de phase II et le faible recul en termes de maintien de l'efficacité, d'impact sur la réduction de la morbi-mortalité et de la tolérance à long terme.

Ainsi, la commission considère que HEPCLUDEX®, en association à un traitement de fond contre le VHB, apporte une amélioration du service médical rendu mineur, ou ASMR IV dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VHD, pour lesquels il était impossible d'établir un schéma de traitement antiviral suppressif avec l'interféron alfa pegylé, notamment en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication.

M. Le Président.- OK. Merci Rémy. Je vous propose que les membres de la commission vous interrogent. Et l'on commence par Françoise DEGOS.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci de cette présentation. Je suis bien consciente avec vous de la nécessité d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique delta et sur la nouveauté que représente ce nouveau médicament et son mode d'action.

Néanmoins, il y a un certain nombre de choses que je voudrais revoir avec vous. Tout d'abord, comme l'a rappelé notre évaluateur, ce médicament est plutôt suspensif que suppressif de la virémie du delta, puisqu'on n'a que 4 % de négativation de l'ARN delta chez vos patients. Avec l'interféron, lorsque l'on obtient une disparition de l'ARN delta, c'est dans une proportion plus importante. Je voudrais que vous commentiez là-dessus, que ce soit à 24 ou à 48 semaines.

Deuxièmement, en ce qui concerne l'interféron, je vous remercie beaucoup de nous avoir rapporté tous les ennuis qui sont liés à l'interféron, qui sont malheureusement bien connus. Néanmoins, dans les protocoles que vous nous annoncez, à ma connaissance, l'un d'entre eux associe l'interféron à l'HEPCLUDEX® pour obtenir justement une meilleure efficacité virologique. Chez les sujets d'âge moyen 36 ans, comme vous l'avez rappelé, je pense que l'on pourra obtenir et c'est un effort heureux, une négativation de l'ARN delta dans une proportion plus importante de cas et ainsi éviter la survenue de maladies hépatiques graves.

Enfin, troisième question. Vous avez parlé de l'ATU. Je suis contente de voir que vous avez 136 patients qui ont été inclus dans l'ATU. Par contre, je suis un peu plus surprise de voir qu'aucune donnée virologie n'est disponible chez ces patients. Je voudrais savoir ce que vous avez mis en œuvre pour pouvoir les présenter dans un futur proche. Merci beaucoup.

M. TARABAY.- Merci pour la première question. Je vais donner la parole à Katrin. Je vais simplement retraduire la question. En anglais 0.55.02 – 0.55.29

M. BLACHIER.- En anglais 0.55.29 – 0.55.55.

M^{me} SCHÖNEWEIS.- En anglais 0.55.55 – 0.58.20.

M. TARABAY.- Thank you Katrin.

M. Le Président.- Il y a un commentaire de Serge KOUZAN.

M. KOUZAN.- Bonjour. Mes deux commentaires portent sur des questions de méthodologie de présentation de résultats vis-à-vis de la commission de transparence. Ce que je comprends de la revendication de l'industriel, c'est qu'il voudrait avoir un ASMR meilleur sur des résultats potentiels à venir. Je ne comprends pas comment on peut évaluer un résultat qui n'existe pas. C'est le premier commentaire.

Le deuxième commentaire concerne le comparateur pertinent. Je ne pense pas que le fait qu'un médicament entraîne beaucoup d'effets secondaires le disqualifie d'être un comparateur. Par exemple, dans les domaines de la cancérologie, beaucoup de comparateurs ont des listes d'effets secondaires très longues, et cela n'empêche pas qu'ils soient étiquetés comme comparateur. Un comparateur, c'est un médicament qui est utilisé, qu'il ait l'AMM ou pas d'ailleurs, dans le traitement de la pathologie considérée. Merci.

M. BLACHIER.- Ce n'est pas le fait que le PEG Interféron ait des effets indésirables qui fait qu'il ne peut pas être positionné comme comparateur. Notre remarque, c'était plutôt de dire que le produit était particulièrement positionné chez les patients, qui ne pouvaient pas recevoir l'interféron pour des raisons d'intolérance, de contre-indication, ou simplement parce que les patients avaient été en échec. Dans cette population qui semble être la population d'intérêt principal pour le produit, selon la commission de transparence, on ne comprend pas pourquoi on a le PEG Interféron comme comparateur, alors qu'il ne peut pas être utilisé par définition, puisque c'est justement la raison qui fait qu'il est positionné ici.

Ce que l'on disait, c'est peut-être qu'il aurait été intéressant de distinguer une population où effectivement c'était de la première intention et le PEG Interféron peut être considéré comme un comparateur, et la population principale d'intérêt, qui est celle où l'on ne peut pas utiliser l'interféron, où il est difficile de placer l'interféron comme comparateur. Et je prends le parallèle et que vous faites avec la cancérologie, c'est comme positionner un traitement en rechute, comme comparateur d'un traitement en première ligne. Si l'indication, c'est la rechute après un premier traitement, le comparateur, ce sont les traitements de deuxième ligne et pas le traitement de première ligne. C'était cela le sens de notre remarque.

M. Le Président.- Françoise.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'interféron, c'est un médicament que vous récusez, mais vous le remettez dans le protocole suivant, car c'est avec une bithérapie par équides 1.01.29 interféron que vous espérez les bons résultats et que j'espère avec vous. Les choses ne sont pas tout à fait claires. Et chez les sujets jeunes, l'interféron est dans l'ensemble pas si mal supporté lorsqu'il s'agit de traiter une hépatite delta.

Je voudrais que vous me répondiez aussi à la question sur ce que vous avez mis en œuvre pour éclairer les données de l'ATU et obtenir quelque chose des 135 malades qui ont été traités.

M. TARABAY.- Je vais répondre à cette question. Concernant l'ATU, nous sommes en discussion avec l'ANSM. Nous avons préparé les deux dossiers concernant le semestre 1, le semestre 2. Les résultats, comme je l'ai dit, seront disponibles d'ici la fin de l'année. En attendant, le professeur de LEDINGHEN a fait un résumé lors du congrès AFES sur une première partie. Il faudra attendre 2021 pour avoir le rapport disponible. Les données ayant été collectées au fur et à mesure des demandes et des suivis par notre exploitant Pharmago 1.02.31

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous avez les tubes pour faire de l'ARN delta chez ces patients, c'est bien cela la réponse ?

M. TARABAY.- Absolument.

M. le P^r de LEDINGHEN.- Oui, j'ai présenté les 60 premiers patients avec leur charge virale à J0 et à trois mois pendant l'AFES en communication orale.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord. Merci.

M. Le Président.- D'accord, y a-t-il d'autres questions ou commentaires de la part des membres ? OK. Dans ce cas, Messieurs, dame, je vous remercie. *Thank you very much for coming.*

M. TARABAY.- Merci à vous. Bonne journée, au revoir.

Messieurs TARABAY, de LEDINGHEN, BLACHIER et Madame SCHÖNEWEIS quittent la séance.

M. Le Président.- Des commentaires dans la commission ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a une amélioration mineure du service médical rendu par ce traitement, parce qu'on n'avait rien, et parce que l'interféron chez certains patients est mal supporté, c'est clair. On a donc vraiment besoin d'un nouveau traitement, et c'est la raison pour laquelle il avait obtenu une ASMR IV. Ceci étant, faire une présentation sur l'interféron, je veux bien, mais ce n'est pas le sujet.

Par ailleurs, ils n'ont pas du tout répondu à la question du fait que leur médicament peut diminuer la charge virale, il l'annule dans de rares cas et que pour avoir un résultat virologiquement satisfaisant, il va bien falloir rajouter l'interféron. Ils nous demandent même d'attendre les résultats de ce protocole qui leur paraît être la condition pour obtenir l'ASMR III.

Tout cela n'est pas clair du tout. Et je crois que le IV est tout à fait justifié et bien payé.

M. Le Président.- Il y a cet élément sur lequel ils ont dit les choses clairement, sur le fait qu'ils le destinaient aux patients résistant ou intolérant à l'interféron. Et c'est vrai que notre comparateur est...

M^{me} le Dr DEGOS.- Qu'il faille redonner aux patients qui ne peuvent pas avoir de l'interféron, je veux bien, mais leur développement futur va être de le donner avec de l'interféron pour avoir de meilleurs résultats. Parce que là, on n'a que 5 % d'annulation de l'ARN delta après un an de traitement. C'est une piste, mais c'est un résultat qui est tout de même limite. On ne peut pas accepter de descendre l'interféron comme cela. Ils l'utilisent eux-mêmes.

M. Le Président.- Comme le dit Jean-Christophe, on pourra les améliorer en ASMR III au vu des résultats de 2021. Je suis d'accord. Bernard aussi avait un commentaire qui va dans le même sens.

M. le Pr GUILLOT.- Même commentaire que Jean-Christophe. On attend 2022, ce n'est pas loin.

M. Le Président.- Rémy ou Thierno, vous avez des commentaires complémentaires ?

M. DIATTA.- Juste un fait pour les comparateurs, par rapport à leur revendication, nous avons prévu dans le chapitre Médicaments de comparaison, de préciser que dans l'indication de l'AMM, l'interféron est le comparateur cliniquement pertinent. Et en dernier recours, tel que vous l'avez positionné, on va mettre qu'il n'y a pas de comparateur cliniquement.

C'est la proposition du bureau pour au moins répondre à cette question sur le comparateur. C'est ce que nous en avons l'habitude de faire. Maintenant, lorsque vous positionnez un médicament en dernier recours, nous sommes obligés maintenant de préciser en dernier recours ce qu'il y a comme alternative. Là, il est vrai qu'après ce médicament, il n'y a pas d'autres alternatives.

M. Le Président.- Mathilde ou Sarah, vous n'avez pas de commentaires à ajouter ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Inaudible 1.07.32, mais un peu anecdotique, c'est que dans votre proposition d'EPI, il n'y a pas de délai qui annonce la réévaluation. Vous devez en mettre un, si vous mettez au plus tard en 2023. Cela fait suite à ce qui a été proposé.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est en fonction du programme d'études, justement à laquelle Françoise faisait allusion. On avait regardé le calendrier des études pour fixer le calendrier de la réévaluation.

M. Le Président.- Michel peut-être.

M. le Pr CLANET.- Par rapport à ce qu'a dit Thierno, c'était pour vous parler du comparateur et dire qu'effectivement, dans la situation du périmètre du remboursement, il n'y a pas de comparateur. Mais Thierno vient de le dire. C'est la modification que l'on introduit dans le projet d'avis.

M. Le Président.- OK, cela ne peut pas impacter l'ASMR, Matilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous deviez évaluer le médicament dans l'entière de son AMM. Cela a été votre raisonnement. Au regard des données, vous le restreignez après échec du PEG interféron. On peut en effet faire un amendement après l'évaluation, qui consiste à dire que dans le champ de l'AMM, il y a bien l'interféron, mais qu'au regard des données et de la restriction que vous proposez, en effet, il n'y a pas de comparateur après échec, ou intolérance de l'AMM. C'est ce qui justifie d'ailleurs que vous le preniez au remboursement, avec important IV.

En effet il faut clarifier les comparateurs. De là à estimer que cela modifie le niveau d'ASMR. Là, je vous laisse juger. Vous avez eu des arguments cliniques...

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, franchement, je pense que c'est bien comme cela. Il faut simplement insister sur le fait qu'il faut maintenir l'interféron, qu'il n'y ait pas de rupture de production de l'interféron, puisqu'il n'a pas l'AMM dans cette indication. Mais il est qu'il est utilisé depuis des années. Ce sera à ajouter.

M. DIATTA.- Votre positionnement est très bien parce que vous avez positionné en premier recevant d'intention. Cela peut-être aussi en association à l'interféron. Mais versus l'interféron, votre conclusion, c'est que c'est ASMR V., mais quand il n'y a rien, vous lui donnez une ASMR IV, au regard des données disponibles.

M. Le Président.- La proposition du bureau était le maintien de ce que nous avons décidé. SMR important, ASMR IV. Je propose que l'on vote pour le maintien ou non de l'avis du bureau.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut rappeler que l'on attend les données de l'ATU en 2023. Dans l'avis il faudra le rajouter pour ne pas qu'ils s'en aillent franchissent.

M. le P^r CLANET.- Faut-il que l'on vote en même temps la modification des comparateurs ?

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est déjà dans l'avis.

M. Le Président.- Oui, il me semble que c'était déjà dans l'avis.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour que l'on ne fasse qu'un tour de vote, si vous êtes d'accord, mais j'ai l'impression que c'est assez consensuel, que Pierre mette au vote l'ASMR IV et la modification des comparateurs, ou un changement ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui, mieux vaut voter qu'une fois.

M. Le Président.- Pour le délai aussi, Mathilde tu demandais.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En 2023 au plus tard, cela fait trois ans.

M. Le Président.- On est fin 2020.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'ATU va s'arrêter. Il s'agit de tester 120 tubes. Ce n'est pas le bout du monde en deux ans. Et par ailleurs, le protocole en association HEPCLUDEX® interféron sera disponible en fin 2021. Clairement, ils ont le temps d'exploiter les résultats.

M. Le Président.- Si on leur met 2023, cela vous paraît bon ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Tout à fait.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sachant que les données de l'ATU sont mentionnées et sont clairement identifiées que vous voulez : « je collecte des données de l'ATU. »

M. Le Président.- OK. Oui, Jean-Pierre, tu as raison, il y a les données du registre aussi.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons peut-être vous redire la formulation dans le projet d'avis actuellement : « *tenant compte des incertitudes actuelles, la tolérance... la commission souhaite être destinataire, au plus tard en 2023, des résultats des études en cours MYR 204 et 301, des données du registre MYR HDV dès que celles-ci seront disponibles dans le cadre de l'AMM conditionnelle, ainsi que les données de suivi collectées dans le cadre de l'ATU de la cohorte, afin de statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'apport thérapeutique du solevirtide dans la prise en charge de l'infection chronique par le VHD. Vous procéderez à la réévaluation d'HEPCLUDEX® sur la base de ces données* », et nous allons donc préciser : dans un délai maximal de trois ans.

M^{me} le D^r DEGOS.- Très bien.

M. Le Président.- OK. On vote à la fois le comparateur et les évaluations SMR et ASMR du premier avis qui sont maintenues par le bureau. Je vous propose de voter pour ou contre cela en bloc.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 18 voix favorables.

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pierre, êtes-vous OK pour qu'on l'adopte sur table et que l'avis soit définitif aujourd'hui ?

M. Le Président.- Oui.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

AFES, 9

Pharmago, 9

equides, 8

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