



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juillet 2021

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. TIVICAY 5 mg (dolutégravir sodique) (CT-19244) ViiV HEALTHCARE SAS Examen Inscription (CT)

Pierre Cochat, le Président.- Je vous propose que l'on passe à TIVICAY parce qu'après on a un expert.

Sarah KONE, pour la HAS.- Il est là, il est en salle d'attente.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je le vois, ça marche. On y va très bien.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport. Et concernant Monsieur Michel Rosenheim, il n'y a pas de lien identifié le mettant en situation de conflit d'intérêts. Je le fais rentrer.

(Michel Rosenheim rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Monsieur Rosenheim. Merci de vous joindre à nous pour l'analyse de TIVICAY. Je vous remercie de nous accorder un peu de temps pour l'analyse de TIVICAY. Comme d'habitude, nous allons commencer par la présentation par le chef de projet, ensuite, nous vous écouterons avant de vous poser des questions.

Le chef de projet pour la HAS.- Pour ce dossier, vous allez examiner deux demandes aussi. La première demande concerne l'inscription de la spécialité de TIVICAY sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication pédiatrique qui est la suivante : TIVICAY est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'au moins quatre semaines ou plus et pesant au moins trois kilos.

La seconde demande, concerne l'inscription d'une nouvelle présentation adaptée à l'usage pédiatrique. Il s'agit du TIVICAY dosé à 5 milligrammes sous forme de comprimés dispersibles. Le dolutégravir est un antirétroviral appartenant à la classe des inhibiteurs de l'intégrase. Il empêche la multiplication du virus en inhibant l'enzyme intégrase, qui permet l'intégration de l'ADN proviral à l'ADN cellulaire.

Pour rappel, TIVICAY est actuellement disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 10, 20 et 50 milligrammes.

Pour rappel, dans son avis du 28 mai 2014 relatif à la demande d'inscription, la commission a considéré que le SMR par TIVICAY était important chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, naïf et prétraité, et que l'ASMR était mineur, ASMR de niveau IV en association à d'autres antirétroviraux chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et une ASMR modérée en association à un traitement de fond optimisé chez des patients en impasse thérapeutique, et dont le virus est sensible au dolutégravir.

Dans son avis du 11 octobre 2017 relatif à cette demande d'extension chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans atteints d'une infection par le VIH, la CT a considéré que le SMR par TIVICAY était important chez les patients infectés par le VIH, sans résistance de classe des inhibiteurs d'intégrase et insuffisant chez les patients et les adolescents infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. L'ASMR était mineure, en association à d'autres antirétroviraux chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1, sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

Le présent dossier repose sur deux études, une étude de phase I, II, non comparative, évaluant le dolutégravir chez 74 patients inclus dans trois cohortes : la Cohorte 3DT concerne 26 enfants âgés de 2 à 6 ans, la cohorte 4DT qui concernent les 25 enfants de 6 mois à 2 ans et la cohorte 5DT qui concerne 23 nourrissons de 4 semaines à 6 mois. L'objectif principal de cette étude était de sélectionner la dose de dolutégravir à utiliser en pédiatrie pour atteindre une exposition du dolutégravir similaire à celle obtenue chez les patients adultes naïfs d'antirétroviraux, avec du dolutégravir à 50 milligrammes une fois par jour. Il s'agissait aussi de déterminer la sécurité de l'emploi et la tolérance du dolutégravir en pédiatrie à 24 et 48 semaines. L'efficacité virologique, réduction de la charge virale en ARN VIH-1, et immunologique, augmentation du nombre de CD ont également été évalués comme des critères de jugement secondaires dans cette étude.

La deuxième étude est une étude de phase II, III, ODYSSEY. C'est une étude de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance randomisée en ouvert versus le traitement standard chez des enfants de poids inférieur à 44 kilos. Les résultats pharmacocinétiques disponibles portent sur dix enfants dans cette étude. A noter que les résultats finaux de cette étude comparative sont attendus au quatrième trimestre de cette année.

Sur la base de ces éléments, le laboratoire sollicite un SMR important, un Intérêt de santé publique, une ASMR IV pour l'extension pédiatrique et une ASMR V pour le complément de gamme.

Aucune contribution des associations de patients n'a été reçue pour ce dossier. Pour l'expertise de ce dossier, il a été fait appel au Docteur Michel Rosenheim, à qui je cède la parole pour la présentation de son rapport et des données cliniques.

M. Rosenheim. - Merci pour ces données. Je ne vais pas refaire le panégyrique du dolutégravir. C'est devenu l'inhibiteur d'intégrase de référence. C'est parmi les traitements de référence indispensables pour la prise en charge des patients, aussi bien des patients naïfs, des patients prétraités ou des patients en échec virologique. C'est également le traitement de référence pour éviter la transmission mère-enfant avec une prescription à partir du troisième trimestre de la grossesse, puisqu'il y a un signal d'une possible tératogénicité, en cas de prescription au cours du premier trimestre de la grossesse. Enfin, c'est le seul produit qui a montré sa non-infériorité en bithérapie par rapport à une trithérapie.

Comme on vous l'a dit, pour l'instant, les populations auxquelles on peut prescrire le produit sont les adultes, les adolescents et les enfants de 6 à 12 ans. Ce dossier concerne les enfants de 4 semaines à 6 ans pesants de 3 à moins de 14 kilos.

Comme on vous l'a dit, il y a une étude qui est l'étude 1093. Je ne parlerai pas des données immunovirologiques, d'une part, parce que ce n'est pas une étude comparative et d'autre part parce que les effectifs sont insuffisants pour en parler. Enfin, les CD4, la partie immunologique chez les enfants est bien différente de celle de l'adulte.

Les enfants inclus devaient avoir une infection à VIH-1 confirmée. Ils pouvaient être naïfs de traitement ou prétraités, à condition que le profil de résistance du virus permette d'identifier au moins une molécule active sur le virus. Le principal critère de non-inclusion, c'était la résistance connue à l'inhibiteur de l'intégrase.

Les enfants ont reçu le dolutégravir sous forme de comprimés dispersibles en association à un traitement antirétroviral optimisé sur les données du profil de résistance. À la suite d'un amendement au protocole, à la demande des autorités de régulation, les enfants pour les résultats ont été répartis non pas par tranche d'âge, mais par tranche de poids, ce qui est effectivement plus logique. Le critère de jugement était l'atteinte ou non des valeurs cibles pour l'aire sous la courbe des 24 heures, à la concentration en 24 heures et la concentration résiduelle avant la prochaine prise. La concentration résiduelle avant la prochaine prise est le critère le plus important en ce qui concerne l'infection à VIH, puisque si l'on passe au-dessous de la concentration inhibitrice, 90 % du virus, il y a un risque de sélection de mutants résistants.

Les résultats de cette étude de pharmacocinétique ont montré que dans cette population d'enfants, 74 enfants, mais il n'y en a eu que 40 pour ce qui concerne les données de pharmacocinétique, les valeurs cibles qui avaient été prédéfinies ont été atteintes pour les trois paramètres que je vous ai cités.

Du point de vue de tolérance, il y a eu des effets indésirables, qui à mon avis sont banals pour l'âge : toux, fièvre, rhinorrhée, diarrhées, vomissements, congestion nasale. Il n'y a pas eu d'événements indésirables de degré de 4 ou 5 qui soient liés au traitement. Il y a eu un syndrome de restitution immunitaire.

Ce qui est important en pédiatrie, c'est la palatabilité du produit et son acceptabilité par les enfants, et la facilité d'administration par les parents. Là encore, on avait des résultats importants puisque cela a été considéré comme étant positif pour 98 % des enfants.

C'est donc une étude de pharmacocinétique qui montre que, quelle que soit la tranche de poids, on atteint les valeurs cibles de pharmacocinétique qui permettent de prédire une efficacité du produit chez ces enfants.

La deuxième étude dont on vous a parlé, c'est l'étude ODYSSEE. Le problème de cette étude est que parmi les cinq enfants de la tranche d'âge de 6 à 10 kilos, les valeurs cibles de pharmacocinétique n'ont pas été atteintes. Je reviendrai sur ce problème.

Au total, ce sont des études sans données cliniques ou virologiques, mais l'efficacité du produit a été démontrée chez l'adulte. Il n'y a pas de raison de penser que le virus se comporte autrement chez l'enfant que chez l'adulte. L'efficacité chez l'adulte, je vous le rappelle, a été démontrée sur des critères de substitution, la charge virale, ce qui est parfaitement admis par la Commission de la transparence dans sa doctrine.

Je vous rappelle, ainsi que je l'avais développé précédemment, que dans les maladies infectieuses, le critère de jugement principal essentiel n'est pas tellement clinique, mais il est plutôt biologique, c'est l'éradication ou le contrôle de l'agent pathogène.

Puisque les résultats de pharmacologie, du moins dans l'une des deux études, sont positifs, il est possible d'insérer les résultats de l'adulte à l'enfant. En effet, pour les médicaments qui sont destinés aux maladies infectieuses, il y a la possibilité de tester in vitro la sensibilité de l'agent pathogène aux médicaments et de déterminer la posologie qui permet d'atteindre les concentrations efficaces.

De façon un peu provocatrice, je dirais qu'à la limite, les essais thérapeutiques ne sont là qu'à titre confirmatoire pour confirmer l'efficacité du produit, mais ils sont surtout là pour étudier la tolérance du produit qui, elle, ne peut pas être insérée à partir des essais in vitro.

L'étude 1093 permet de conclure à l'efficacité du dolutegravir dans la population étudiée. Ce que l'on peut regretter, c'est qu'il n'y ait pas eu d'étude de bioéquivalence à proprement dite versus les concentrations observées chez l'adulte. Or c'était possible, puisqu'une population d'adulte a été incluse dans cette étude 1093.

L'autre côté positif, c'est la bonne tolérance, la bonne palatabilité et la bonne acceptabilité du produit chez la plupart des enfants.

Il y a le problème de l'étude ODYSSEE qui m'a un peu troublé, puisque la valeur cible n'est pas atteinte. Lorsque l'on regarde les courbes, qui sont les seules données disponibles, on voit que l'effet est porté par trois enfants sur cinq. Un peu curieusement, les trois courbes chez les enfants qui sont les AO player sont superposables. L'une des hypothèses pour expliquer cela, c'est que les parents aient donné deux comprimés à la place de trois. C'est peut-être une erreur de posologie. C'est peut-être une facétie du hasard qui l'est parfois. D'autre part, c'est pour ces raisons de faibles effectifs que l'EMA pour les études de bioéquivalence exige un effectif minimum de huit patients.

Je pense que cette étude ODYSSEE ne remet pas en cause les résultats de l'étude 1093, qui, elle portait sur des effectifs beaucoup plus importants d'enfants.

Pour ce produit, le SMR important ne se discute pas chez les enfants naïfs au traitement, ou traités, ou en état virologique dont le virus ne présente aucune mutation de résistance au dolutegravir, et en association à d'autres antirétroviraux.

En ce qui concerne l'ASMR, il y aurait une automaticité à dire qu'on va s'aligner sur l'amélioration du service médical rendu chez l'adulte, c'est-à-dire faible, ce que je trouve un peu choquant. Pour mémoire, lorsque la commission avait eu à examiner le dolutegravir en 2014, il y a eu quelque chose d'assez rare, puisque le SMR avait été considéré comme étant faible, alors que l'essai était un essai de non-infériorité versus une trithérapie ne comportant pas de dolutegravir. Dans ce cas, fort logiquement, l'ASMR est absent puisque c'est une étude de non-infériorité. Mais dans son infinie sagesse, la commission de la transparence de l'époque avait été clairvoyante, et avait perçu le potentiel du produit. Ainsi que je vous l'ai dit, c'est un produit qui est devenu la référence d'abord dans sa classe thérapeutique, et d'autre part, une référence pour le traitement des patients, quel que soit le stade de l'infection.

Si jamais on devait revoir ce produit avec les données que l'on a actuellement, qui ont été obtenues en pratique quotidienne, je pense qu'une amélioration du service médical rendu importante serait justifiée. Je pense que chez ces enfants, une amélioration du service médical rendu importante est également justifiée sur un certain nombre d'arguments. D'une part, on le voit sur la rareté des options thérapeutiques chez ces enfants, puisqu'il n'y a que huit molécules, qui sont disponibles chez ces enfants, peu après la naissance, alors qu'il y en a plus de 30 chez l'adulte.

Ces médicaments sont en général les molécules les plus anciennes. Il y en a même une, la didanosine qui n'est plus commercialisée. Lorsque l'on regarde la liste de ces médicaments, la zidovudine, l'AZT, c'est au minimum deux prises par jour, et probablement mieux trois prises par jour. C'est une molécule qui est un peu ancienne. Ensuite, il y a le 3TC, le FTC qui sont des cousins très proches, ils sont utilisables, mais c'est une seule molécule. L'abacavir est utilisable à condition que l'enfant ne soit pas porteur de l'antigène HLA B5701 qui est prédictif d'une intolérance grave au produit. Le ténofovir sous forme disoproxil, j'hésiterais à en prescrire chez les enfants, puisque ce produit peut avoir des interactions avec le métabolisme osseux, et cela ne me semble pas très souhaitable chez un jeune enfant. La névirapine n'est plus utilisée chez l'adulte en raison de sa toxicité hépatique. Le lopinavir / ritonavir n'est plus utilisé chez l'adulte, puisqu'il y a des inhibiteurs de la protéase du VIH qui sont bien plus puissants. Reste le raltegravir qui est un inhibiteur de l'intégrase bien inférieur en termes de barrière génétique au dolutégravir.

Les pédiatres vont bricoler des trithérapies avec un peu de 3TC, de l'abacavir, éventuellement du lopinavir ou du raltegravir, je crains qu'ils soient contraints d'utiliser des molécules chez l'adulte sans réellement en connaître la posologie précise.

L'autre argument qui me ferait recommander une amélioration du service médical rendu importante, c'est la barrière génétique de dolutégravir. Ce n'est pas quelque chose de purement théorique puisque l'équipe de Necker a identifié une soixantaine d'enfants qui étaient infectés par le VIH à la naissance. Parmi ces 60 enfants, il y en avait 3 pour lesquels il y avait déjà des résistances aux inhibiteurs de l'intégrase. On aurait pu utiliser chez ces enfants que du dolutégravir.

Autre avantage du dolutégravir, c'est la rareté de ses interactions, c'est sa bonne tolérance. Pour toutes ces raisons, je pense qu'il faudrait attribuer à ce produit une amélioration du service médical rendu importante. Je me vois mal considérer que cette amélioration est faible ou modérée, alors que cela va être un apport important pour ces enfants. C'est un apport important également pour les pédiatres qui n'auront plus à bricoler avec des médicaments pour adultes.

Dernier argument pour valoriser ce produit avec une amélioration du service médical rendu importante, c'est d'essayer de donner un signal aux firmes pour qu'elles aussi fassent des études chez les enfants. Nos collègues pédiatres dans la commission pourront témoigner du problème de l'absence d'étude chez les enfants.

Je vous remercie pour votre attention.

Pierre Cochat, le Président.- Merci à vous. Eu égard à votre dernier commentaire, je suis bien d'accord avec vous, mais c'est triste que l'on soit obligé de passer par là. Mais bon, c'est un autre sujet.

M. Rosenheim.- Il s'est écoulé sept ans entre le premier examen du dolutégravir chez l'adulte et cet examen. C'est tout de même un peu...

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est inadmissible, surtout quand on connaît le mode de transmission du VIH. Jean-Christophe, un commentaire qui va certainement aller dans le même sens.

M. Mercier, membre de la CT.- Tout à fait. Merci Michel pour ton excellent rapport. Je voulais juste rebondir sur ta remarque sur la valorisation des médicaments qui sont utiles dès la naissance. J'ai été amené à revoir avec Serge Kouzan un certain nombre de médicaments utiles dans la mucoviscidose. Nous savons que cette maladie est présente dès la naissance, et on voit que petit à petit, on descend des essais randomisés de phase III chez les enfants de plus de 12 ans ou chez les adultes. Petit à petit, on va dans des tranches de 6 à 11 ans, ensuite de 6 mois à 5 ans, ensuite chez les moins de 6 mois.

Là, c'est exactement la même problématique, en quelque sorte. La transmission de ce virus est anténatale. Il conviendrait d'avoir des essais, ou tout au moins une évaluation qui soit scientifiquement correcte chez les tout petits enfants, c'est-à-dire chez les nouveau-nés. C'est la même chose, on vient de le voir avec MAVIREL sur l'hépatite C. Bref ces exemples sont légion. Au fond, comment peut-on faire pour changer le paradigme ? C'était une réflexion générale.

M. Rosenheim.- Je pense que l'une des façons de faire, c'est de valoriser les produits dans ces tranches d'âge. En plus, là, en l'occurrence pour le VIH, le chef de projet va peut-être avoir plus de précision, mais c'est moins de 50 enfants en France par an. Ce n'est pas ce qui va grever le budget de l'assurance maladie, et ce sera un signal pour les autres firmes.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord, mais encore une fois, c'est tout de même assez inadmissible que l'on soit obligé de passer par là. Cela devrait être obligatoire d'emblée. Ce n'est pas normal.

M. Rosenheim.- Je suis d'accord.

Pierre Cochat, le Président.- C'est pour cela que les pédiatres sont casse-pieds et sont des harceleurs à cause de cette situation dans laquelle on est mis. Mais c'est vrai.

M. Rosenheim.- Cette maladie est un paradoxe, il y a des études chez l'enfant à partir de 2 ans, mais nous n'avons pas besoin du médicament à partir de 2 ans. On en a besoin à partir de la naissance ou du premier mois.

Pierre Cochat, le Président.- Absolument. Je suis d'accord avec vous. OK.

Oui, Jean-Christophe Lega, les punir, mais je ne sais pas bien comment, c'est un autre sujet, dont nous ne débattons pas ici. Mais l'idée n'est pas mauvaise.

Jean-Pierre Bru, tu as un commentaire à faire ?

M. Bru, membre de la CT.- Oui, sauf à féliciter la présentation qui a été faite et la défense de la mise à disposition du dolutégravir chez l'enfant pour sortir un peu de la paléo-thérapeutique dans laquelle ils sont. Ils n'ont vraiment que des vieux produits. Je suis d'accord pour dire que les inhibiteurs d'intégrase sont devenus le pivot de la thérapeutique antirétrovirale. Il est absolument indispensable, et je suis d'accord pour le valoriser fort à la prise en charge. Les gamins. J'ai eu à m'occuper d'enfants parce que dans mon hôpital, à Annecy, il n'y avait pas de pédiatre qui s'en occupait. C'est un sujet extrêmement difficile et compliqué, avec des inquiétudes sur les tolérances, des inquiétudes sur les observances. Clairement, les inhibiteurs d'intégrase sont une avancée indiscutable et qu'il faut absolument soutenir et valoriser. Je suis vraiment d'accord avec cela.

Pierre Cochat, le Président.- Et comme le disait Michel Rosenheim, il y a tellement peu d'enfants que ce n'est pas un problème majeur.

Le chef de projet pour la HAS.- Il y a environ une dizaine d'enfants par an dans cette tranche d'âge.

Pierre Cochat, le Président.- OK. François Gueyffier.

M. Gueyffier, membre de la CT.- Oui. Je suis bien d'accord pour bien valoriser, sur ce dossier, cette demande. Par contre, je me demande si nous ne pouvons pas aussi souligner la relative modestie du dossier, sur les critères, etc., et donner un SMR qui ne soit pas important, une ASMR importante, mais un SMR pas important. Est-ce que cela ferait du sens ?

Pierre Cochat, le Président.- On pourrait dire que le SMR est moins bien étayé que chez l'adulte. Sur cette base, c'est recevable.

M. Bru, membre de la CT.- On a dix gamins par an, on ne va pas faire des essais de grande ampleur pour valoriser cela. Cela va être très compliqué. Les données de l'adulte sont applicables à l'enfant sous la seule vérification que la pharmacologie et la tolérance sont bonnes.

Pierre Cochat, le Président.- Encore une fois, on a agit sur un virus et cela me gênerait tout de même de ne pas mettre un SMR important à un inhibiteur d'intégrase devant un VIH de l'enfant.

M. Bru, membre de la CT.- C'est une super molécule, très bien tolérée qui nous sort des complications métaboliques que l'on voyait avec tous les antirétroviraux. Je défends vraiment l'intérêt de cette molécule. Et qu'on l'ait chez l'enfant, je crois qu'il ne faut pas mégoter. Voilà ce que j'ai envie de dire.

M. Rosenheim.- Je ne vois pas bien sur quels arguments reposerait une ASMR qui ne soit pas importante. Réellement, quelqu'un pense-t-il que le virus se comporte autrement chez l'enfant, et que les doses atteintes ne sont pas suffisantes pour le contrôler ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, mais François est méthodologiste, et à ce titre, il n'a pas tort.

M. Rosenheim.- Moi aussi, je suis méthodologiste.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'a pas tort de faire la remarque par rapport à l'évaluation chez l'adulte.

M. Rosenheim.- Non, je pense qu'il a foncièrement tort, comme bien souvent.

Pierre Cochat, le Président.- Ce sera un autre débat.

M. Bru, membre de la CT.- On revient un an en arrière.

Le chef de projet pour la HAS.- Je voulais dire par rapport à la remarque pour l'ASMR, ce n'est pas le premier dossier pédiatrique que vous évaluez. Pour tous ces antirétroviraux, vous avez donné un SMR important, comme l'ont souligné Michel, Jean-Pierre Bru et Jean-Christophe Mercier qui connaît bien ces dossiers, le dolutégravir c'est le médicament pour lequel vous avez les données les plus robustes dans l'infection par le VIH à tous les stades de l'infection chez l'adulte. Le premier dossier comportait sept études cliniques de phase III versus les meilleures références de l'époque.

A ce jour, je pense que l'on peut citer une dizaine d'études cliniques de phase III avec dolutégravir, dans des stades encore, plus avancés. Aujourd'hui, l'Organisation mondiale de la santé recommande de le considérer comme l'option de traitement de référence au niveau mondial. En Afrique, il est aussi largement utilisé dans tous les protocoles d'utilisation selon l'Organisation mondiale de la santé et MSF.

Par rapport au darunavir, qui est aujourd'hui une option thérapeutique, doit être robuste en termes de barrière génétique, il présente l'avantage de ne nécessiter un booster, Michel l'a souligné. On n'a pas besoin de ritonavir avec cette molécule. Il y a une barrière génétique qui est pratiquement équivalente. En plus, en termes d'interactions médicamenteuses, c'est très important aussi à souligner, ce sont les médicaments qu'on peut utiliser pratiquement avec toutes les autres associations dans le cadre des co-infections pour le VHC et le VHB, également.

C'est une molécule qui présente tout de même aujourd'hui... D'ailleurs la commission a été visionnaire lorsque vous l'avez positionné en 2014 comme option de référence, vous étiez les premiers. Aujourd'hui, toutes les recommandations internationales le positionnent à ce niveau.

Je pense qu'il faut saluer l'arrivée de cette molécule en pédiatrie. C'est une chance pour les enfants de bénéficier d'une stratégie de référence chez l'adulte, en sachant qu'on les expose maintenant avec des antirétroviraux qui sont très anciens et abandonnés chez l'adulte actuellement. Michel l'a bien dit dans son rapport.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien.

M. Gueyffier, membre de la CT.- L'idée n'est pas de déclasser le dolutégravir dans ce que l'on en connaît chez l'adulte. C'est simplement une suggestion par rapport à ce que j'avais compris, que Michel Rosenheim considérait comme une faiblesse méthodologique du dossier, et de

transposer ce jugement de faiblesse méthodologique, comme nous le faisons d'habitude en termes de SMR. C'était une ouverture de discussions.

Pierre Cochat, le Président.- C'est bien d'en parler.

M. Rosenheim.- Mais il faudra justifier pourquoi le SMR n'est pas important chez les 4 mois - 6 ans, et pourquoi il est important chez les 6 - 12 ans, et pourquoi il est important chez l'adulte, alors chez les 6 - 12 ans, c'est la même méthodologie qui a été utilisée. A aucun moment, je n'ai parlé de faiblesse méthodologique. Il y a un problème qui est un peu perturbant dans l'étude ODYSSEE, c'est trois enfants sur cinq ans avec un effectif très réduit. On n'a pas pu obtenir plus de détails de la part de la firme qui nous a envoyé 121 pages à ma demande pour avoir les données individuelles pour ces cinq enfants. C'est comme ça, de temps en temps, le hasard fait des blagues. C'est cette fois-là. Il n'y a pas de faiblesse méthodologique.

Pierre Cochat, le Président.- OK, très bien. On vous remercie pour votre contribution. Merci de vous déconnecter, parce qu'on va discuter de la suite et voter. Bon après-midi. Merci.

M. Rosenheim.- Bon après-midi, à vous.

(Michel Rosenheim quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je n'ai pas vu que tu avais une remarque excuse-moi.

Le chef de projet pour la HAS.- C'était plus par rapport au SMR qui n'est pas important. C'est pour cela que j'ai fait la remarque par rapport aux évaluations aussi dans les autres dossiers.

M. Niaudet, membre de la CT.- C'est plus le niveau d'ASMR qu'il faut discuter, que le niveau du SMR, qui doit être important.

Pierre Cochat, le Président.- Tout a fait. OK. Y a-t-il d'autres commentaires dans ce sens ? Je vais vous dire que le Bureau allait complètement dans ce sens. On proposait un ISP, un SMR important, mais avec deux indications : important chez les patients sans résistance, et insuffisant chez les patients avec résistance, évidemment. Pour l'ASMR, on vous proposait carrément une ASMR II. A vous d'exprimer vos pensées et vos jugements en fonction de ce qui a été dit jusque là. Je propose que nous passions au vote.

Sarah Koné, pour la HAS.- Pierre, il faut préciser que là, c'est pareil que pour le dossier précédent. Il y a deux demandes. Il y a à la fois l'extension d'indication, il faudra voter pour celle-ci. C'est ce que tu proposais et dans le vote, il faudra aussi voter pour l'inscription de la nouvelle présentation pédiatrique.

Pierre Cochat, le Président.- Peut-être que l'on peut le faire à la fin. Oui ou non, pour la nouvelle présentation.

M. Daubert, membre de la CT.- est-il possible de rappeler le niveau de SMR chez l'adulte et chez l'adolescent.

Sarah Koné, pour la HAS.- Tu le fais, sinon je le fais.

Le chef de projet pour la HAS.- Je peux le faire. Chez l'adulte, lorsque vous l'avez vu en 2014, vous lui avez donné une ASMR de niveau IV, mais c'était par rapport au raltegravir qui était le premier représentant de sa classe. C'était chez les patients qui étaient naïfs ou légèrement prétraités sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase, puis une ASMR de niveau III chez les patients qui étaient en impasse thérapeutique. C'était chez l'adulte.

Lorsque vous l'avez vu en pédiatrie à partir de six ans, vous avez donné une ASMR de niveau IV comme chez l'adulte, puisque là, la population d'études ne comportait pas des patients en impasse thérapeutique.

Là, vous êtes dans une population qui est encore beaucoup plus jeune, où les alternatives sont encore beaucoup plus faibles que celle que l'on a chez l'adulte.

En complément à ce qu'a dit Michel, quand on regarde les alternatives, il ne faut pas tous les compter. Il faut regarder le troisième agent : quel troisième agent peut-on utiliser dans le cadre de la trithérapie ? Le troisième agent que l'on peut utiliser, c'est le tableau à la page 26. C'est le lopinavir - ritonavir qui est inhibiteur de protéase, ou la nelfinavir et le raltegravir. Or, tous ces médicaments sont actuellement abandonnés chez l'adulte.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela le problème.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Quand on a donné une ASMR IV, c'était par rapport à un médicament qui avait combien ?

Le chef de projet pour la HAS.- Le raltegravir avait V. Parce que dans l'histoire de ces produits, le raltegravir était le premier inhibiteur de l'intégrase qui a été mis à disposition. La commission lui avait d'abord donné une ASMR III chez les patients en impasse thérapeutique et une ASMR V chez les patients naïfs. Mais ce produit avait du mal à trouver une place dans l'arsenal thérapeutique, parce que sa barrière génétique de résistance est très faible. En cas d'échec au raltegravir, on développe une résistance. Il était réservé plutôt pour la gestion des interactions médicamenteuses, ou les patients qui ont des troubles cardiovasculaires.

Le dolutegravir, quand il est arrivé, a révolutionné pratiquement la stratégie, en remplaçant d'abord les inhibiteurs d'intégrase qui étaient utilisés dont le raltegravir. Il est venu aussi remplacer les inhibiteurs de protéase qui étaient les traitements de référence du VIH à l'époque. Maintenant, c'est devenu la référence au niveau mondial. Les inhibiteurs d'intégrase, maintenant, c'est dolutegravir, son alternative c'est le bictegravir, et quand on ne peut pas faire appel à ces produits, on va utiliser d'autres options.

Pierre Cochat, le Président.- Pour le vote, cela va être un peu compliqué. Je vais le reprendre avec vous pour avoir votre accord sur les modalités du vote. Nous allons voter l'ISP, ce n'est pas trop difficile. Le SMR, on va en voter deux pour les patients sans résistance, puis pour les patients avec résistance, donc un vote en miroir. Ensuite on pourra voter l'ASMR dans l'indication dont on vient de parler, ou l'on propose un deux. Ensuite l'ASMR en termes de complément de gamme.

La revendication du laboratoire pour le complément de gamme était une ASMR V. Clairement, je me demande si l'on ne propose pas une ASMR IV. Ils ont fait une formulation qui est adaptée à cette tranche d'âge.

Le chef de projet pour la HAS.- Pour préciser pour le complément de gamme, je pense que c'est plus dans les populations en âge plus élevé qui sont déjà couvertes par les autres présentations. Mais dans la population qui est couverte uniquement par ce complément de gamme, c'est-à-dire les tranches d'âge plus jeunes, c'est la même ASMR que vous allez voter.

Pierre Cochat, le Président.- Il faut mettre un V, tu penses.

Le chef de projet pour la HAS.- Il faut mettre un V dans les populations couvertes par les autres présentations qui sont disponibles. En revanche dans les populations, dans la tranche d'âge la plus jeune qui est couverte par son complément de gamme, là, vous pouvez voter l'ASMR qu'on vous propose.

Pierre Cochat, le Président.- Tu veux dire par là qu'il n'y a pas de présentation adaptée à cette tranche d'âge spécifiquement ?

Le chef de projet pour la HAS.- Oui. Le complément de gamme justement, c'est la présentation de 5 milligrammes que vous voyez qui est plus adaptée aux populations les plus jeunes. Mais elle a aussi l'AMM chez les populations les plus vieilles.

Pierre Cochat, le Président.- C'était ma question.

Le chef de projet pour la HAS.- Pour les sujets les plus vieux qui sont couverts par les autres présentations disponibles de dolutégravir, là, c'est complément de gamme, c'est V.

Pierre Cochat, le Président.- Pour être sûr que j'ai bien compris, la présentation dont on parle s'adapte aussi bien aux tout-petits, des moins de trois kilos jusqu'aux moins quatre semaines, les nouveau-nés, qu'aux plus grands. On est d'accord ? OK.

Michel Clanet, le Vice Président.- Dans le complément de gamme, faut-il que l'on dissocie l'âge et que l'on considère que pour les enfants, si l'on veut voter ASMR II, il faut également voter ASMR II pour le complément de gamme ? Et voter ASMR V pour le complément de gamme dans les autres situations ? C'est compliqué.

M. Blondin, membre de la CT.- Que demande l'industriel exactement ? Parce que vous ne l'avez pas dit ou j'ai oublié.

Pierre Cochat, le Président.- Nous l'avons déjà dit, tu as raison Hugues. L'industriel va être agréablement surpris parce qu'il demande un SMR important, un ISP, une ASMR IV pour l'extension pédiatrique et V pour le complément de gamme. On discute de mettre mieux que IV dans l'extension pédiatrique.

M. Guillot, membre de la CT.- On ne va pas valoriser deux fois, si l'on valorise déjà chez le tout petit. A ce moment pour la formulation pour les âges plus élevés, c'est du V et basta, surtout si l'on le valorise chez le tout-petit.

Le chef de projet pour la HAS.- J'ai une remarque, Pierre. Si l'on se réfère à la doctrine de la commission, tout complément de gamme doit être valorisé par l'absence de progrès thérapeutique. C'est bien écrit noir sur blanc. « *La CT peut être amenée à conclure à l'absence de progrès, notamment dans les situations suivantes : un médicament générique, un biosimilaire ou venant en tant que complément de gamme.* »

Pierre Cochat, le Président.- Donc on met V.

M. Guillot, membre de la CT.- La doctrine est sage.

Pierre Cochat, le Président.- On laisse à V, je suis d'accord.

Le chef de projet pour la HAS.- Le plus simple, c'est que l'extension de l'indication, c'est jusqu'à 6 ans. Les moins de 6 ans, vous votez pour l'ASMR, et au-delà de 6 ans, c'est le complément de gamme.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Nous allons tout de même voter deux ASMR, vous en êtes d'accord ? OK. Un ASMR pour la valorisation pédiatrique qui sera bien, II ou III comme vous le voudrez, et un ASMR par rapport au complément de gamme.

Je reprends : vous aurez à vous prononcer sur cinq choses : ISP, SMR pour les patients sans résistance, SMR pour les patients avec résistance, ASMR dans l'indication pédiatrique chez les tout-petits, et ASMR en tant que complément de gamme.

Le chef de projet pour la HAS.- Pour faire simple pour vous, mettez SMR et le miroir. Le miroir, on va l'exclure ce sont les patients qui ont des mutations de résistance. Utilisez juste insuffisant dans le miroir, on fera comme dans la population plus âgée, pour le miroir insuffisant, c'est-à-dire les patients qui ont des résistances.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- On vote d'abord chez les patients sans résistance ISP, SMR et ASMR ; ensuite, on fait en miroir chez les patients avec résistance ; ensuite, pour le complément de gamme ?

Le chef de projet pour la HAS.- Exactement, c'est mieux.

Pierre Cochat, le Président.- OK, on y va.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Chez les patients sans résistance, nous avons 20 voix pour, la connaissance d'un ISP, une voix pour une absence d'ISP, une abstention. Concernant le SMR, 21 voix pour un SMR important, une abstention. Concernant l'ASMR, 9 voix pour une ASMR III, 12 voix pour une ASMR II, une abstention. Chez les patients avec résistance, 21 voix pour un SMR insuffisant et une abstention. Concernant le complément de gamme, nous avons 20 voix pour une ASMR V, une voix pour une ASMR IV et une abstention. C'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR de niveau II pour les patients sans résistance et SMRI en miroir, et ASMR V pour complément de gamme.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci. Je propose qu'on passe à TRIMBOW à nouveau.

Le chef de projet pour la HAS.- Excusez-moi, Pierre. Est-ce que c'est possible... ?

Pierre Cochat, le Président.- Sur table aussi ? Je n'ai pas osé.

Le chef de projet pour la HAS.- Cela ne vous pose pas de problème ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, cela ne nous pose pas de problème. Mais je n'osais pas le proposer.

Le chef de projet pour la HAS.- On pourra gérer.

Pierre Cochat, le Président.- L'infection est à la fête. OK, merci.

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