



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 avril 2022

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. EPCLUSA – Examen – Extension d'indication / EPCLUSA – Examen – Inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à EPCLUSA.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez ce jour l'inscription sur les listes ville et hôpital d'EPCLUSA, qui est l'association sofosbuvir-velpatasvir, 200 milligrammes / 50 milligrammes et 150 milligrammes / 37,5 milligrammes sous forme de granulés enrobés en sachet suite à une extension d'indication pédiatrique dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients âgés de 3 ans et plus. Vous examinez également l'inscription de ces deux nouvelles présentations adaptées à l'usage pédiatrique.

EPCLUSA est une association fixe de deux antiviraux d'action directe qui ont une activité pangénotypique active sur tous les génotypes du VHC. Pour rappel, la commission a conclu pour EPCLUSA en 2016 à un SMR important et une ASMR de niveau IV dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC, et en 2020 à un SMR important et une ASMR de niveau IV dans la prise en charge des enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 17 kilogrammes infectés par le VHC, donc comme chez l'adulte.

Plus récemment, en octobre 2021, la commission a réévalué la spécialité EPCLUSA, cette fois 400 et 100 milligrammes en comprimés sur la base des résultats finaux d'une étude post-inscription qui avait été conduite dans la cohorte HEPATHER de l'ANRS et qui évaluait l'utilisation des antiviraux d'action directe chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le VHC avec un stade de fibrose F0 ou F1. Ces données ont conforté et ont abouti au maintien des précédentes conclusions de la commission.

Aujourd'hui, ce dossier d'extension d'indication pédiatrique s'appuie sur une étude de phase 2 qui évalue la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité de l'association sofosbuvir-velpatasvir chez 41 enfants âgés de 3 à 6 ans infectés par le VHC.

Concernant les données de pharmacocinétique, les expositions plasmatiques ont été comparées aux données chez l'adulte et n'ont pas révélé de différence cliniquement pertinente. Sur la base de ces données, le laboratoire revendique un SMR important, un ISP et une ASMR IV, comme chez l'adulte. Comme le disait Monsieur Cochat, les rapporteurs internes sont Monsieur Mercier et Madame Mallat.

Madame Mallat n'est pas présente aujourd'hui mais nous avons son rapport écrit. Nous n'avons pas eu de contribution d'associations de patients.

Je peux peut-être lire le rapport de Madame Mallat ou ses conclusions. Je cite.

« L'ensemble des données est en faveur d'une extension d'indication d'EPCLUSA à l'enfant de 3 à moins 6 ans afin d'offrir dans cette tranche d'âge une deuxième combinaison pangénotypique à dose fixe en une prise, très efficace et bien tolérée, en accord avec les dernières recommandations des sociétés savantes. L'indication thérapeutique doit néanmoins être posée au cas par cas au sein d'une RCP. Je suggère, comme chez l'enfant de plus de 6 ans et chez l'adulte, un SMR important et un ASMR IV. Les critères semblent remplis pour un ISP. »

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous pouvons éventuellement remettre dans son contexte l'histoire de l'hépatite C chez l'enfant. Il y a une étude assez remarquable qui a été faite par nos amis anglais qui montre que finalement, une pathologie hépatique ne se développe que chez 32 % des enfants avec un délai médian de 33 ans. On est donc en train de prévenir les complications à long terme.

La majorité des hépatites chroniques C ont été transmises par voie verticale, c'est-à-dire soit in utero, soit dans la période périnatale. Au fond, la majorité de ces enfants sont complètement asymptomatiques jusqu'au moment où va survenir à bas bruit une cirrhose ou un carcinome hépatique. Il y a eu énormément de progrès dans la prise en charge thérapeutique, et nous avons l'association de deux antiviraux directs, sous la forme de sofosbuvir-velpatasvir, qui est EPCLUSA, ou sous la forme de glécaprévir/pibrentasvir, MAVIRET, qui avait déjà été évalué.

En fait, nous avons une demande d'extension qui repose sur une phase 2a comparative en ouvert, multicentrique avec 28 centres et qui était internationale. Les critères d'inclusion, de traitement et le critère de jugement principal sont des paramètres uniquement pharmacocinétiques pour conclure que finalement, les AUC_{0-24h} max pour sofosbuvir et velpatasvir étaient plus élevés chez l'enfant mais que cela n'avait pas vraiment beaucoup d'incidence.

Il y avait 39 % d'événements indésirables qui étaient principalement des vomissements ou des médicaments recrachés par l'enfant. La conclusion était qu'il convenait d'aligner cette extension pédiatrique sur l'évaluation de l'adulte, à savoir un SMR important, une ASMR IV et probablement pas d'ISP. En fait, nous sommes sur une extension pédiatrique avec une toute petite étude d'équivalence pharmacocinétique qui porte sur 26 enfants, si mes souvenirs sont exacts.

Pierre Cochat, Président.- Il me semble qu'il y avait un ISP sur l'adulte. Non ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Pour le dossier précédent d'EPCLUSA, nous l'avions revu dans une autre tranche d'extension pédiatrique un peu plus haut. À ce moment, la commission avait décidé d'octroyer un ISP. Auparavant, dans l'ancienne doctrine, on découpait les ISP par tranche d'âge mais avec la nouvelle doctrine, nous avons dit que c'était le médicament, globalement, qui était concerné par l'ISP. A ce moment-là, nous avons octroyé à EPCLUSA un ISP.

Pierre Cochat, Président.- Cela s'appliquerait donc aussi à cette tranche d'âge.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est une extension d'ISP.

Pierre Cochat, Président.- C'est cela. Y a-t-il des commentaires ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je fais juste une précision. Comme le dossier EPCLUSA s'inscrit un peu dans le process de DELTYBA que nous avons vu tout à l'heure et que VOSEVI est dans la même chose, voulez-vous que nous présentions VOSEVI en même temps ? Comme cela, nous faisons un vote d'alignement.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Absolument. Je fais juste une précision parce que mon voisin m'a posé la question de savoir quelle était la durée de traitement. Elle est de 12 semaines. Il y a une éradication virologique au bout de 12 semaines, ce qui est vraiment tout à fait remarquable. C'est-à-dire que quelque part, on est proche d'éradiquer les conséquences de l'hépatite C avec un traitement court et bien toléré.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Nous allons peut-être voter, puis nous passerons ensuite à VOSEVI. Nous votons sur l'alignement ou non. Je vous rappelle que l'alignement se ferait sur un SMR important, une ASMR IV et un ISP.

(Il est procédé au vote.)

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour l'alignement.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

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