



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. VOSEVI – Examen – Extension d’indication

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez la demande d’inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des spécialités agréées à l’usage des collectivités de la spécialité VOSEVI, une association fixe de sofosbuvir 400 milligrammes, velpatasvir 100 milligrammes et voxilaprèvir 100 milligrammes, sous forme de comprimés pelliculés suite à une extension d’indication pédiatrique dans le traitement de l’hépatite chronique chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kilogrammes.

VOSEVI est une association fixe de trois antiviraux d’action directe ayant une activité pangénotypique (actif sur tous les génotypes du VHC). Les trois composants de l’association sont :

- le sofosbuvir, un analogue nucléosidique spécifique du virus de l’hépatite C, inhibiteur de la polymérase NS5B ;
- le velpatasvir, inhibiteur de la polymérase NS5A ;
- le voxilaprèvir, inhibiteur de la protéase NS3A/4A

Pour rappel, dans son avis du 6 décembre 2017, la commission a conclu à un SMR important et une ASMR mineure, de niveau IV, pour VOSEVI dans son indication « traitement de l’infection chronique par le virus de l’hépatite C de génotypes 1 à 6 chez les adultes ». La commission a recommandé une utilisation préférentielle de VOSEVI chez les patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse aux alternatives disponibles, notamment des patients en échec aux AAD actuellement disponibles, en particulier ceux en échec d’un inhibiteur de la NS5A, pour lesquels les options thérapeutiques disponibles sont très limitées et insuffisamment validées, et des patients de génotype 3, en particulier ceux avec cirrhose compensée.

En octobre 2021, la commission a réévalué la spécialité VOSEVI sur la base des résultats finaux de l’étude post-inscription évaluant l’utilisation des antiviraux d’action directe chez les patients adultes atteints d’une infection chronique par le virus de l’hépatite C ayant un stade de fibrose F0 ou F1 de la cohorte HEPATHER de l’ANRS. Ces données ont conforté et abouti au maintien des précédentes conclusions de la commission.

Le présent dossier s’appuie sur une étude de phase 2 évaluant la pharmacocinétique, la tolérance et l’efficacité de l’association sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprèvir, chez des adolescents âgés de 12 à 18 ans infectés par le VHC. Concernant les données pharmacocinétiques, les expositions plasmatiques au VOSEVI ont été comparées aux données collectées 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.

Les rapporteurs internes de ce dossier sont Madame Mallat et Monsieur Mercier.

Aucune contribution des associations de patients n'a été reçue pour ces dossiers.

Concernant le rapport de Madame Mallat sur VOSEVI, je vais la citer.

« La trithérapie par VOSEVI représente, avec MAVIRET et EPCLUSA, la troisième combinaison d'antiviraux d'action directe pangénotypiques et offre l'avantage d'un schéma thérapeutique simple, sans ribavirine, de courte durée, de 8 à 12 semaines, efficace quel que soit le génotype, mis à disposition chez les adolescents.

Compte tenu de l'efficacité d'EPCLUSA et MAVIRET dans la majorité des cas, et comme chez l'adulte, VOSEVI paraît devoir être préférentiellement réservé aux adolescents en échec d'un traitement préalable par AAD, et aux patients cirrhotiques de génotype 3, conformément aux recommandations européennes.

Je suggère comme chez l'adulte un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie. Les critères semblent remplis pour un ISP. »

Pierre Cochat, Président.- Merci. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je n'ai rien à ajouter. La seule chose est que nous sommes maintenant avec deux bithérapies et une trithérapie. La logique serait de réserver cette trithérapie à tous les cas d'échec de la bithérapie. La publication vient de sortir le 3 février dans Hepatology et cela va tout à fait en faveur de l'adoption ou de l'extension du SMR et de l'ASMR, parce que c'est un traitement remarquablement efficace. En effet, à 12 semaines, il y a une éradication virologique. C'est tout à fait remarquable.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Qu'est-ce qui fait que l'on passe de la bithérapie à la trithérapie pour les mêmes enfants ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je ne sais pas qui a développé les trois médicaments. Je crois que c'est GILEAD. En fait, il y a plusieurs types de virus. Dans certains virus, je crois le virus de type 6, il faut l'adjonction du troisième médicament pour avoir l'efficacité. C'est un peu comme les combinaisons d'antibiotiques. C'est l'ajout d'un antibiotique qui permet une couverture la plus large possible, d'où la stratégie de réserver cela aux échecs.

Pierre Cochat, Président.- Notre chef de projet veut intervenir.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour compléter la réponse de Monsieur Mercier, les combinaisons thérapeutiques à base d'antiviraux d'action directe ont globalement une efficacité supérieure à 90 %, mais on observe aussi des échecs et des résistances. En cas de résistance, aujourd'hui, seule la trithérapie VOSEVI a démontré une efficacité chez les patients en échec des autres combinaisons thérapeutiques, surtout lorsqu'il s'agit d'une combinaison qui contient un inhibiteur de la NS5A, pour laquelle nous n'avons pratiquement pas d'alternative.

C'est pour cette raison que la commission l'avait restreint au dernier recours. Par rapport à l'EPCLUSA que vous venez de voir, VOSEVI est EPCLUSA plus un troisième agent. Il n'apporte

donc rien de plus à EPCLUSA lorsque la souche est sensible. En revanche, lorsque la souche est résistante, c'est le seul traitement qui apporte une preuve d'efficacité aujourd'hui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne l'ai pas vu dans les critères d'inclusion de l'étude.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Là, c'est la pédiatrie. Chez l'adulte, c'est le seul médicament où il y avait beaucoup d'études sur les patients résistants. C'est un dossier qui était très dense chez l'adulte. D'ailleurs, c'est le seul à avoir apporté des données aussi robustes chez l'adulte en cas de résistance aux antiviraux d'action directe.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sur l'étude de phase 2 dont vous avez parlé, les enfants inclus n'étaient pas nécessairement en échec.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non. Là, c'est essentiellement de la pharmacocinétique. L'efficacité, c'est vraiment « supportive » dans ces études en pédiatrie en infectiologie.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il s'agit juste de s'assurer que la posologie recommandée est peu près adaptée. On est dans les cibles, en sachant qu'il s'agit d'une maladie rare puisqu'il a été identifié dans la cohorte anglaise 1 045 enfants dont 11 % étaient à début périnatal. C'est-à-dire que cela fait encore moins. C'est une centaine d'enfants qui pourraient bénéficier de cela sur l'ensemble d'un pays.

Pierre Cochat, Président.- Albert, très brièvement ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Puisque nous allons l'aligner sur l'adulte, combien cela rattrape-t-il de résistants, quand on fait la trithérapie ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En termes d'efficacité ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Oui, parce que si nous avons mis un ASMR IV à l'époque, cela veut dire qu'on ne gagnait pas énormément de choses.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- La question des ASMR, c'est parce que ces médicaments sont arrivés de façon incrémentale. Nous avons eu le SOVALDI puis d'autres combinaisons qui ne sont plus utilisées. C'était des ASMR par rapport à des médicaments qui avaient déjà des ASMR. Le SOVALDI avait une ASMR II quand nous l'avons évalué. L'ASMR IV, ce n'est pas dans la stratégie thérapeutique. C'était déjà une bonne valorisation à l'époque, mais qui reconnaît quand même l'efficacité majeure parce que même chez les patients en échec, nous étions à plus de 90 % d'éradication virologique.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Je propose que nous votions également entre alignement et non-alignement.

(Il est procédé au vote.)

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

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Je propose que nous adoptions les deux antiviraux sur table.