



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 juillet 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. DELSTRIGO – Examen – Extension d’indication / PIFELTRO – Examen – Extension d’indication

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à DELSTRIGO et PIFELTRO. C’est Jean-Christophe qui sera le rapporteur de ce dossier. Nous écoutons le chef de projet.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n’y a pas de déport sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous vous présentons deux demandes d’extension d’indication pédiatrique de :

- PIFELTRO, donc doravirine 100 milligrammes en comprimés ;
- DELSTRIGO, donc doravirine/lamivudine/ténofovir en 100, 300 et 245 milligrammes en comprimés pelliculés.

Ils sont indiqués pour le traitement des adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kilogrammes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir, et ayant présenté des toxicités qui empêchent l’utilisation d’autres traitements qui ne contiennent pas de fumarate de ténofovir disoproxil.

Ces modifications d’AMM ont été obtenues sur la base de données de bioéquivalence pharmacocinétique avec les doses administrées chez l’adulte. Conformément aux recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH, aucune étude d’efficacité n’est requise chez les enfants puisque l’efficacité peut être extrapolée à partir des données d’efficacité de l’adulte à condition que l’exposition soit similaire dans ce groupe d’âge pédiatrique.

Ces deux extensions d’indication aux adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kilogrammes sont fondées sur les résultats d’une étude clinique de phase 1-2 qui a été menée en ouvert et dont l’objectif était d’évaluer la pharmacocinétique et l’efficacité et la tolérance de l’administration de PIFELTRO et de DELSTRIGO une fois par jour chez ces patients.

Au total, l’analyse pharmacocinétique de la doravirine au schéma posologique de l’AMM a montré une exposition plasmatique qui a été conforme aux valeurs cibles et similaire à celle de l’adulte. À ce jour, les résultats d’efficacité recueillis dans l’étude de pharmacocinétique étaient des données exploratoires. Ils suggèrent un profil d’efficacité et de tolérance similaire entre l’adulte et l’enfant.

Compte tenu de ces données d’efficacité et de tolérance qui sont de fait très limitées chez l’adolescent et qui reposent quasiment exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l’adulte, nous vous proposons, en concertation avec le Professeur Mercier, qui est rapporteur sur ces dossiers et que je remercie, un alignement de vos précédentes conclusions chez l’adulte, qui étaient un SMR important uniquement chez les patients ayant une charge virale faible inférieure à 100 000 copies par millilitre lorsqu’un INNTI est indiqué

et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée, une absence d'ISP et une ASMR V dans la stratégie de prise en charge.

Je vais laisser la parole au Professeur Mercier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Plutôt que de lire un rapport qui fait sept pages, je préfère vous présenter cinq diapositives. Comme cela a été indiqué, il s'agit de l'extension d'indication pédiatrique de la doravirine, qui se présente soit isolément - et c'est le PIFELTRO -, soit en association à deux autres médicaments, c'est-à-dire le DELSTRIGO, pour le traitement des adolescents supérieurs à 12 ans et pesant plus de 35 kilogrammes infectés par le VIH sans preuve de résistance.

Environ 1 000 enfants et adolescents sont infectés par le VIH en France, avec moins de 10 nouveau-nés infectés par le VIH grâce au dépistage et au traitement des mères infectées par le VIH, ce qui fait que les nouveaux cas correspondent essentiellement à des enfants migrants. Aux difficultés de prise en charge thérapeutique de l'adolescence, et elles sont nombreuses, s'ajoute le dénuement social et administratif des familles, la plupart d'origine africaine, justifiant une prise en charge multidisciplinaire dans des centres spécialisés.

Se pose le problème de la transition enfant-adulte coordonnée entre des services pédiatriques et des services adultes, mais cela semble avoir beaucoup progressé en France. J'ai fait une enquête à ce propos. Tout ceci vient de Héraud-Bousquet, publié dans BMC Infectious Diseases, et du rapport Morlat publié en février 2018.

Les objectifs du traitement antiviral sont :

- l'obtention d'une charge virale indétectable pour réduire les risques de transmission ;
- de garantir l'absence de mutation de résistance ;
- la restauration immunologique, et cela se suit sur le taux des CD4 ;
- de diminuer les infections opportunistes.

Comme dans toute maladie chronique, le défi est celui de l'observance. Afin de diminuer les risques de résistance, un antiviral doit avoir une barrière génétique élevée, ce qui n'est pas tellement le cas de la doravirine. L'utilisation d'une trithérapie est privilégiée. Ici, vous avez les recommandations françaises qui ont été résumées par le rapport Morlat publié en février 2018 et les major revisions 11,0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2021, qui ont été publiées dans HIV Medicine 2022, actuellement encore « ahead of print ».

L'évaluation de la doravirine a été faite par un avis de la commission de transparence le 3 avril 2019, le rapporteur étant Michel Rozenheim, et on avait conclu à un SMR important, une ASMR V et une absence d'ISP.

Toutefois compte tenu :

- de l'absence de comparaison de la doravirine et de la rilpivirine ;

- d'une faible barrière génétique de la doravirine,
- des incertitudes sur l'efficacité de la doravirine chez les patients ayant une charge virale élevée ;

la CT considère que la doravirine, isolément ou combinée, est une option thérapeutique de deuxième intention et n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients en échec virologique.

Je me suis plu à mettre ici l'ensemble des antirétroviraux commercialisés. Vous voyez qu'il y en a un paquet, tout en un ou à combiner. Vous avez DELSTRIGO qui se trouve là et vous avez PIFELTRO qui est là, mais il y en a bien d'autres. En fait, tout cela est un peu une affaire de spécialiste.

L'extension d'indication pédiatrique repose sur une étude de phase 1-2, MK-1439-027, qui évalue la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance dans deux cohortes d'adolescents infectés par le VIH :

- une cohorte 1, avec des adolescents contrôlés par dolutégravir et RAL ;
- une cohorte 2 avec 45 patients, avec DELSTRIGO, qui est la combinaison de tout cela.

Vous voyez que dans la cohorte 1 il y a la pharmacocinétique à J1 et une évaluation de la tolérance à la semaine 2. Dans la cohorte 2, on évalue l'efficacité, la pharmacocinétique et la tolérance à la semaine 24, et il y a un suivi jusqu'à 96 semaines.

Ceci a concerné 8 centres dans 3 pays, USA, Thaïlande et Afrique du Sud, avec la cohorte 1 et la cohorte 2. Les résultats sont les suivants. Les paramètres pharmacocinétiques confirment la pertinence de la posologie administrée de 100 milligrammes de doravirine (PIFELTRO) et des posologies de 100, 300 et 500 milligrammes. Vous avez vu que dans la demande d'extension d'indication, c'est 100, 300 et 245 milligrammes, je ne sais pas vraiment pourquoi. L'efficacité virologique et immunologique est conforme à ce qui était observé chez l'adulte. Les profils de sécurité et de tolérance sont cohérents.

Ma proposition est un alignement avec l'adulte, donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR 1. Je vous propose donc de voter l'alignement et je suis prêt à répondre à toutes vos questions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Jean-Christophe. Y a-t-il des questions ou des commentaires ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je crois que l'ami Thierno va m'aider.

Michel Clanet, Vice-Président.- Tu nous as tous convaincus.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Vous avez été très convaincants.

Michel Clanet, Vice-Président.- Thierno, voulez-vous ajouter quelque chose ?

Thierno Diatta, pour la HAS.- En fait, cela a été dit. La limite de cette classe thérapeutique est la barrière génétique de résistance qui est très faible en comparaison aux options de première ligne aujourd'hui, à savoir les inhibiteurs de protéase, mais aussi les dernières générations d'inhibiteurs de l'intégrase, comme le dolutégravir, que vous avez vu récemment et que vous avez valorisé en termes d'ASMR à un niveau II alors que le laboratoire demandait une ASMR IV.

Ce médicament est aujourd'hui l'option de référence chez l'adulte, mais aussi chez l'enfant en raison de sa forte barrière génétique de résistance, mais aussi de son profil de tolérance très bon comparé aux autres, aux inhibiteurs de protéase, qui nécessitent par exemple l'absorption de ritonavir, que vous connaissez bien, dont les interactions médicamenteuses ont été bien discutées quand nous avons vu le PAXLOVID dans la Covid-19. C'est le booster que l'on utilise généralement avec les inhibiteurs de protéase et qui limite maintenant leur intérêt, notamment en raison de la population VIH vieillissante. Il expose aussi à des problèmes de tolérance.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse étaient les options de référence en alternative aux inhibiteurs de protéase, mais cette classe expose à des problèmes de résistance en cas d'échec. Généralement, en cas d'échec, il y a un taux de résistance qui est très élevé. C'est d'ailleurs ce qui a conduit à restreindre l'AMM de la rilpivirine chez les patients ayant des charges virales faibles, inférieures à 100 000 copies.

La doravirine est l'alternative à la rilpivirine chez l'adulte. Il ne s'est pas comparé à la rilpivirine, mais il s'est comparé plutôt au darunavir et à l'efavirenz, qui était le premier représentant de la classe, sur des études de non-infériorité, mais il y avait très peu de patients avec des charges virales élevées supérieures à 100 000 copies dans les études, ce qui avait conduit la commission à restreindre son utilisation chez les patients ayant des charges virales faibles. Cette restriction est d'autant plus importante dans la population adolescente, puisque comme l'a souligné Monsieur Mercier, les difficultés d'observance sont encore plus importantes dans cette population. On a un risque d'échec et donc de résistance plus élevé dans cette population.

Il y a une petite particularité quand même pour la combinaison fixe de DELSTRIGO par rapport à la molécule libre. Le DELSTRIGO contient du ténofovir disoproxil, qui est un médicament qui présente une certaine néphrotoxicité et une toxicité osseuse. Vous avez vu que dans l'avis nous avons aussi souligné cet aspect pour montrer que cette combinaison doit être utilisée chez l'adolescent uniquement lorsque l'on ne peut pas envisager une autre combinaison qui n'en contient pas, d'autant que le laboratoire GILEAD a développé récemment une nouvelle forme de ténofovir qui est le ténofovir alafenamide, qui semble avoir une toxicité osseuse et rénale moindre que la forme traditionnelle, le ténofovir disoproxil fumarate.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci de ces compléments d'information.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Thierno, tu es d'accord sur le fait qu'il y a un panel de médicaments extraordinaire et que lorsqu'on les combine avec une prise quotidienne, c'est mieux que d'avoir trois médicaments à prendre.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est vrai que dans le VIH, maintenant, on privilégie de plus en plus les combinaisons fixes. Les experts du VIH sont maintenant en faveur d'une utilisation des combinaisons fixes en lieu et place des molécules séparées. Quand on regarde dans la stratégie thérapeutique, on a le BIKTARVY, qui est une trithérapie en combinaison fixe en un comprimé par jour. Le dolutégravir existe aussi en trithérapie en un comprimé par jour. La doravirine en forme libre va trouver une place quand même plus restreinte par rapport à ces combinaisons fixes qui sont privilégiées actuellement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Je propose, comme Jean-Christophe le suggère, d'aligner sur l'adulte. Nous votons donc pour ou contre l'alignement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous avons 18 votants et 18 votes pour un alignement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous adoptons ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Est-ce que nous n'avons pas le dossier PIFELTRO ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous l'avons voté en même temps.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Au temps pour moi.

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