



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 octobre 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. VOLIBRIS - Examen — Extension d'indication/VOLIBRIS — PIS — Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à VOLIBRIS avec une experte externe.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Elle ne sera pas là aujourd'hui car elle avait un imprévu, nous avons juste son rapport. Il y a Monsieur Daubert en interne.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Nous te laissons la parole.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Madame Castaigne ne peut pas assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Ovaert en situation de conflit d'intérêts.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd'hui l'extension d'indication pédiatrique de VOLIBRIS, l'ambrisentan, pour les dosages de 5 et 10 milligrammes et l'inscription d'un nouveau dosage de 2,5 milligrammes, qui est adapté à cette population pédiatrique.

Pour le contexte, l'ambrisentan est un antagoniste sélectif des récepteurs à l'endothéline. L'extension d'indication est donc seul ou en association dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients adolescents et les enfants âgés de 8 ans à 18 ans en classe fonctionnelle II et III.

Pour rappel, VOLIBRIS est déjà autorisé et a déjà été évalué par la commission chez l'adulte dans une indication similaire, en monothérapie en 2011 et en association au tadalafil en 2017. Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, pas d'ISP et un ASMR IV.

Pour ce qui est de la stratégie thérapeutique, je laisserai Monsieur Daubert vous la détailler un peu plus, mais il faut savoir qu'il y a de nouvelles guidelines qui sont sorties de la Société européenne de cardiologie en 2022 et que la stratégie chez l'enfant et l'adolescent est extrapolée de celle de l'adulte. Actuellement, en France, nous avons le bosentan et le sildénafil qui sont disponibles, qui ont l'AMM et qui sont indiqués chez l'enfant. Tous les deux sont indiqués à partir de 1 an et ils ont un SMR modéré. Le bosentan est également un antagoniste des récepteurs à l'endothéline et le sildénafil est un inhibiteur des PDE5.

Les données cliniques de ce dossier reposent majoritairement sur une étude de phase 2b qui a été randomisée, en ouvert, et qui a évalué deux dosages d'ambrisentan sur une durée de 24 semaines chez 41 patients. Le laboratoire a également fourni une analyse intermédiaire de la phase d'extension de cette étude qui a été réalisée chez 38 enfants. Ils ont également fourni une analyse d'extrapolation bayésienne et une modélisation pharmacocinétique.

Les résultats de l'étude de phase 2b sont des résultats purement exploratoires. Après 24 semaines de traitement, ils ont évalué le périmètre de marche, le délai d'aggravation clinique de l'hypertension artérielle pulmonaire et le changement de classe fonctionnelle. Monsieur Daubert vous les explicitera un peu mieux.

Sur ce dossier, on peut dire qu'il y a des résultats qui sont uniquement dans une étude non comparative avec son analyse intermédiaire de phase d'extension. Elle porte sur un effectif qui est réduit de 41 patients. Il n'y a pas de critère de jugement principal unique et d'hypothèse statistique à tester. Les données ne permettent pas d'apprécier la taille d'effet.

Il n'y a pas de données de morbidité et pas de données robustes sur la qualité de vie, qui est un critère clinique particulièrement pertinent pour ces patients. En revanche, le profil de tolérance semble similaire à celui que l'on connaît chez l'adulte. Il y a une cohérence des résultats qui ont été observés chez l'enfant par rapport à ceux de l'adulte grâce aux analyses d'extrapolation.

Je vous rappelle très rapidement les résultats qui ont été montrés chez l'adulte. Il y a eu une démonstration d'une amélioration modeste par rapport au placebo d'environ 30 à 60 mètres sur le périmètre de marche pour ce qui est de la monothérapie. Il y a eu une démonstration d'une diminution du risque de survenue du premier événement de morbidité s'agissant de l'association avec le tadalafil par rapport à la monothérapie.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Caroline Ovaert, qui nous a fait un rapport écrit parce que malheureusement elle n'est pas présente aujourd'hui. Je lirai ses conclusions après la présentation de Monsieur Daubert, que nous avons également sollicité.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT. - Comme il s'agit d'une extension pédiatrique, j'aurais personnellement préféré que l'expertise pédiatrique soit présentée avant celle d'un cardiologue d'adultes. Ceci dit, cela n'a pas été possible et je vais donc introduire le sujet. L'hypertension artérielle pulmonaire, qui je le rappelle est une maladie des artérioles pulmonaires, est très rare chez l'enfant, puisque son incidence est estimée à moins de 1 par million d'enfants et par an.

Ceci dit, malgré sa rareté, la HTAP représente l'essentiel des hypertensions pulmonaires persistantes. J'insiste sur le mot « persistantes » car il y a des hypertensions pulmonaires néonatales relativement fréquentes qui régressent spontanément dans les premiers jours de vie. Cela représente donc l'essentiel de l'hypertension pulmonaire de l'enfant. Elle se distingue de la HTAP de l'adulte sur plusieurs points :

- des étiologies moins diversifiées, puisque la plupart sont idiopathiques ou familiales;
- un pronostic plus sévère puisque dans les cohortes qui ont été récemment réactualisées, la survie est comprise entre 70 % et 90 % à 3 ans et entre 60 % et 90 % à 5 ans.

La stratégie de prise en charge, comme cela a été expliqué à l'instant, vient d'être définie dans les ESC guidelines qui ont été publiées il y a quelques semaines. Que disent ces guidelines ? La première chose, c'est qu'en l'absence d'étude de phase 3 chez l'enfant et donc de preuve robuste, il est recommandé d'extrapoler les algorithmes de l'adulte à l'enfant en adaptant la stratégie au niveau de risque individuel qui est calculé à partir de scores proches de ceux utilisés chez l'adulte.

Concernant les médicaments de la HTAP, les guidelines prévoient, comme chez l'adulte, une évaluation première de la vasoréactivité pulmonaire par un test au NO afin d'identifier les

quelques potentiels répondeurs à un traitement par inhibiteur calcique. En cas de test négatif chez les patients à risque faible ou intermédiaire, il est recommandé d'introduire un traitement soit en monothérapie par un agoniste des récepteurs à l'endothéline ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5, soit d'emblée, comme on le fait couramment chez l'adulte aujourd'hui, par une bithérapie associant ces deux molécules. Chez les patients à risque élevé, un traitement par agoniste de la prostacycline injectable est recommandé en première intention.

Actuellement, le choix des médicaments est très limité chez l'enfant puisque seuls trois produits ont une AMM : un inhibiteur de la PDE5, le REVATIO, et deux anti-endothélines, le bosentan (TRACLEER) et celui que nous voyons aujourd'hui, l'ambrisentan (VOLIBRIS).

De quelles preuves cliniques disposons-nous avec VOLIBRIS chez l'enfant ? Le laboratoire a fourni les résultats de deux études, AMB112529 et AMB114588, qui ont été réalisées dans la population cible de l'AMM.

L'étude AMB112529 est décrite comme une étude de phase 2b mais sans hypothèse de départ. Elle peut donc être considérée comme une étude observationnelle de cohorte avec comparaison rétrospective de patients qui ont reçu de faibles doses, de 2,5 milligrammes, en une prise unique par jour versus des patients qui ont reçu les doses habituelles que l'on donne chez l'adulte, c'est-à-dire 5 à 10 milligrammes. L'étude a inclus 41 patients âgés entre 8 et 16 ans, avec un suivi moyen de 24 semaines. L'étude d'extension a concerné 38 patients avec un suivi maximum de 8 ans.

Les résultats de ces deux études suggèrent une efficacité similaire à l'adulte, avec en particulier une augmentation moyenne du périmètre de marche de 41 mètres. Les autres données sont très difficilement interprétables. Il est à noter, dans l'étude d'extension, des taux de survie globale de 94 % à 3 ans et 91 % à 4 ans, ce qui est remarquable et tout à fait inhabituellement élevé dans cette situation. Aucun signal de tolérance n'a été observé, en particulier sur le plan hépatique. Vous savez que les anti-endothélines ont traditionnellement une tolérance médiocre en particulier sur le plan hépatique. Cela ne semble pas être le cas de VOLIBRIS et cela avait déjà été observé chez l'adulte.

Les investigateurs ont par ailleurs réalisé une analyse d'extrapolation bayésienne visant à étudier l'efficacité d'ambrisentan et la cohérence avec les données de phase 3 adulte, et une modélisation pharmacocinétique avec analyse de simulation de dose.

Comme ce dossier repose en partie sur une extrapolation adultes-enfants, je voudrais revenir brièvement sur la robustesse des preuves dont nous disposons chez l'adulte, pas seulement avec VOLIBRIS mais d'une façon plus générale avec les médicaments de la HTAP. Je voudrais tout d'abord rappeler que les médicaments de la HTAP actuellement disponibles sont des vasodilatateurs non spécifiques qui exercent leur action par différentes voies de signalisation, mais qu'aucune n'est véritablement sélective de la vascularisation pulmonaire. C'est peut-être en train de changer car dans un des tout derniers numéros du New England a été publiée une étude clinique sur un médicament innovant, le sotatercept, qui agit sur les mécanismes intimes de la maladie dans les HTAP familiales, c'est-à-dire à peu près 10 % des HTAP de l'enfant et de l'adulte, mais les données sont encore très préliminaires. Il faut donc retenir le message que les médicaments de la HTAP actuels sont des vasodilatateurs non spécifiques.

Si on revient à ces produits, jusqu'à un passé récent ils étaient évalués sur un critère intermédiaire, le plus souvent la variation du périmètre de marche en 6 minutes, avec typiquement une augmentation moyenne comprise entre 20 et 50 mètres par rapport au placebo. Il n'y a jamais eu de comparaison directe entre produits actifs, tout au plus quelques études d'association.

Pendant longtemps, la commission de transparence a accordé des SMR importants systématiques et des ASMR parfois avantageux aux produits concernés, ceci jusqu'à la fin des années 2000, où la communauté scientifique a commencé à s'interroger sur la validité du critère intermédiaire (périmètre de marche de six minutes), d'autant que dans les études, nous disposions de quelques données de morbidité. Les données ne suggéraient pas de corrélation entre l'amplitude du bénéfice fonctionnel et le risque de survenue d'événements cliniques majeurs.

Lors d'une révision de classe en 2011, la commission de transparence a abaissé le SMR et l'ASMR de la plupart des médicaments de la HTAP dont celui de VOLIBRIS, et le SMR est devenu modéré.

Cette figure empruntée à Olivier Sitbon explique les limites majeures des études anciennes ici représentées en bleu. Elles avaient toutes des effectifs réduits, au maximum 300 ou 400 individus, et des suivis courts de 16 à 24 semaines et n'avaient donc pas la puissance pour évaluer la morbidité. Les temps changent, les dernières études ont été conçues comme des études d'outcome, avec des effectifs beaucoup plus importants, allant au-delà de 1 000 patients, et des durées de suivi beaucoup plus longues, jusqu'à 96 semaines.

C'est une évolution intéressante et importante qui a au moins le mérite de montrer que, contrairement à ce que l'on disait jusqu'à présent, ce type d'étude est possible dans la HTAP et doit donc devenir le standard dans la HTAP.

Ces études d'outcome récentes ont utilisé comme critère principal des composites hétérogènes et complexes qui associaient le décès toutes causes et jusqu'à six événements différents d'aggravation ou de probation de la HTAP analysés en délais de premier événement.

Ces trois essais ont été positifs sur le critère primaire composite. Néanmoins, la CT n'a pas suivi puisqu'elle leur a accordé des SMR faibles ou modérés et des ASMR V. Les réserves exprimées concernaient l'hétérogénéité des composites avec des événements de nature et de poids variables d'un essai à l'autre, à savoir le fait que le bénéfice était constamment porté par le composant le plus faible, l'absence d'effet sur la mortalité et enfin, pour l'un d'entre eux, des problèmes [inaudible 1:48:33].

Au total, l'évolution se fait dans le bon sens mais il existe encore, à l'évidence, un besoin de rationalisation, d'homogénéisation et de simplification des critères d'évaluation. Un composite à sept composantes, c'est quand même extrêmement difficile à gérer en pratique.

Concernant le produit que nous évaluons aujourd'hui, et malgré les réserves que je viens de formuler sur les méthodes d'évaluation des médicaments de la HTAP incluant VOLIBRIS, il me semble raisonnable, comme cela a été fait pour les deux autres produits disponibles,

TRACLEER et REVATIO, de prendre ce produit au remboursement avec un SMR modéré, comme chez l'adulte, et une ASMR V dans la stratégie.

Je voulais profiter un peu de cette occasion pour rediscuter des méthodes d'évaluation des médicaments de la HTAP, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, et vous montrer qu'il y a des évolutions qui se font dans le bon sens mais qui ne sont sans doute pas encore suffisantes et qu'aujourd'hui, nous sommes obligés de raisonner le plus souvent sur les données d'études anciennes basées encore sur un critère intermédiaire.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci beaucoup. Le chef de projet va nous lire le rapport de l'autre experte.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne vais pas vous le lire en entier parce que beaucoup de choses ont été dites mais je vais prendre les principaux points.

Concernant les résultats, pour elle il y a un profil bénéfice/risque similaire à celui observé chez l'adulte, avec l'amélioration de la capacité à l'effort avec le test de marche et les symptômes avec la classe fonctionnelle. Il n'y a pas de différence entre les deux doses, pas de gain supplémentaire lors de l'extension du traitement, avec près de 50 % des patients qui nécessitaient une addition d'un autre traitement. Pour elle, la représentativité de la population étudiée est conforme aux malades qui sont vus dans la pratique pédiatrique. Les critères diagnostiques sont également conformes.

Les critères de jugement sont cliniquement pertinents et la différence observée est pertinente également. Elle fait une petite comparaison au bosentan par rapport à la posologie. Le bosentan se prend deux fois par jour alors que l'ambrisentan se prend une fois par jour, ce qui peut être un avantage en termes d'observance, notamment dans cette population pédiatrique. Concernant la toxicité hépatique, chez l'adulte le bosentan semble avoir une hépatotoxicité plus élevée que l'ambrisentan de par un mécanisme d'action légèrement différent.

Pour conclure, la balance bénéfice/risque serait favorable avec une amélioration de la capacité à l'effort bien qu'il y ait une absence de comparaison par rapport au bosentan. L'ambrisentan a sa place dans l'algorithme thérapeutique de la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la population de l'AMM avec une mention toute particulière pour les enfants qui ont présenté une hépatotoxicité avec le bosentan et aux enfants avec des problèmes de compliance thérapeutique.

La population cible, selon les extrapolations épidémiologiques, serait inférieure à 200 patients en France.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci beaucoup. Il n'y avait pas d'association. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vous n'en avez pas parlé mais j'ai vu dans le dossier qu'ils avaient inclus 41 enfants, qu'ils prévoyaient d'en inclure 66 mais que l'étude a été arrêtée prématurément par les autorités compétentes en raison de résultats toxiques observés chez le rat juvénile. Quels sont ces événements qui ont quand même poussé les autorités compétentes à interrompre l'essai ? De quoi s'agit-il et pourquoi ne le discutez-vous pas ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Qu'ils aient déjà réussi à inclure 41 enfants dont 38 dans l'étude d'extension me semble assez remarquable compte tenu de l'extrême rareté de la maladie.

J'ai lu cette mention dans le dossier du laboratoire, mais je n'ai pas eu les détails de la toxicité qui avait été observée chez l'animal. Je ne pense pas qu'elle ait été de nature et de degré suffisants pour retirer ensuite l'autorisation de mise sur le marché de ce produit. Dans l'expérience clinique, les spécialistes d'hypertension artérielle pulmonaire, qu'il s'agisse là encore d'enfants ou d'adultes, nous disent que ce produit est utile car sa tolérance est meilleure que celle de l'autre anti-endothéline disponible, en l'occurrence le TRACLEER et qu'en particulier le risque de toxicité hépatique est extrêmement réduit.

C'est de la pratique clinique, ce ne sont pas des preuves, mais comme ce produit est déjà disponible depuis une quinzaine d'années, nous disposons d'un recul important et tous les spécialistes, adultes et pédiatres, nous font part de ce sentiment de très bonne tolérance du produit.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est pour cela que je vous pose la question, parce qu'il y a une incohérence entre ce que vous décrivez comme étant quelque chose qui est mieux toléré que les autres produits, notamment sur le plan hépatique, et le fait que l'on interrompt une étude. Les autorités compétentes qui interrompent une étude pour des faits d'intolérance, ce n'est pas tous les matins.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il y a certainement eu un signal chez l'animal. Je n'ai pas la connaissance exacte de la nature de ce signal. En tout cas, il n'a pas remis en cause la mise à disposition de ce produit par les autorités compétentes, j'en déduis donc que le signal n'avait pas une portée considérable et en tout cas n'a pas été jugé de nature suffisante pour remettre en cause la commercialisation de ce produit.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce sont des suppositions.

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Merci pour ton analyse, Jean-Claude. Le Bureau proposait de s'aligner sur les autres produits, comme le suggère d'ailleurs Jean-Claude, avec un SMR modéré et une ASMR V. Je propose que nous démarrions le vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour un SMR modéré et 22 voix pour une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Dans le planning, nous l'avons une deuxième fois avec une PIS.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il n'y a pas besoin de le refaire. Nous l'avons fait en même temps, il s'agit de l'inscription du nouveau dosage adapté.

Céline Eiden, membre de la CT.- Pour répondre à Sylvie, je crois qu'il y avait une tératogénicité et une atrophie tubulaire testiculaire chez les animaux. C'est écrit dans les RCP. Peut-être que

c'était par rapport à cela qu'il y a eu des études un peu plus poussées par rapport à cela chez l'animal, mais visiblement cela n'a pas été retrouvé chez l'homme.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Si les données animales reposaient sur de l'histologie testiculaire, je ne suis pas sûr qu'on l'ait fait chez l'homme. Peut-être qu'il reste une incertitude à ce niveau-là.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y a pas de précaution chez les femmes ou les adolescentes en âge de procréer ?

Céline Eiden, membre de la CT.- Si, il y a une précaution.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est quand même très inquiétant, ça remet un peu en cause ce que nous avons dit avant. C'est un peu embêtant de le savoir après le vote. Cela s'adresse à des enfants, donc si cela peut être susceptible d'entraîner une stérilité masculine, cela pose un gros problème.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais nous avons quand même un BR positif qui a été établi en amont. Je pense donc que l'ANSM a dû étudier cela de près. Je ne sais pas s'il y a quelqu'un de l'ANSM pour intervenir sur ce point.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- La seule chose que je peux vous dire c'est que les études datent un peu. Le début du recrutement de cette étude date de 2011 et l'AMM date de 2021, donc cela a dû être caractérisé.

Michel Clanet, Vice-Président.- Tout cela n'est-il pas présenté dans l'EPAR ? Je pense que cela doit être discuté dans l'EPAR dans le détail. Je pense que l'ANSM doit nous rassurer là-dessus. Ils ne donnent pas l'AMM comme cela avec des risques. Tout cela doit être dans l'EPAR, il suffit de le reprendre.

Céline Eiden, membre de la CT.- Oui, cela a sûrement été pris en compte.

Pierre Cochat, Président.- Est-ce qu'il y a quelqu'un de l'ANSM aujourd'hui ?

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Oui. Je n'ai pas de réponse à vous apporter sur cet aspect. Je sais qu'au niveau du PGR, il y a un risque qui est mentionné au niveau de la fertilité masculine. Après, je peux poser la question en interne mais je n'ai pas eu de retour par rapport à ce produit ou de signal particulier sur cet aspect. Je peux poser la question en interne.

Pierre Cochat, Président.- Penses-tu pouvoir avoir la réponse pendant la réunion, Jacqueline ?

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Je vais essayer de l'obtenir. Je vais envoyer un message.

Pierre Cochat, Président.- Ce serait bien parce que cela pourrait remettre en question les choses mais il faut que cela vienne de l'ANSM en amont.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Est-ce que chez l'adulte il y a des préconisations de préservation de sperme ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- À ma connaissance, non.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Est-ce que cela ne doit pas se poser, dans cette situation ?

Pierre Cochat, Président.- Si, si la toxicité était démontrée, mais a priori l'ANSM ne l'a pas mentionnée.

Céline Eiden, membre de la CT.- Il est écrit qu'il a clairement été mis en évidence un effet délétère sur le nombre de spermatozoïdes dans une étude.

Pierre Cochat, Président.- Chez l'homme ou chez l'animal ?

Céline Eiden, membre de la CT.- C'est dans le RCP au niveau de la fertilité masculine. Au début, le paragraphe commence sur des données chez l'animal. Il faudrait retourner sur l'EPAR. Cela a dû être vu et mentionné. Il y a une étude qui s'appelle l'étude APHS. Je ne sais pas si le chef de projet l'a. Ils citent cette étude.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je suis en train de rechercher mais je n'ai pas les données devant moi.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Cet élément est susceptible de me faire revenir sur mon vote.

Pierre Cochat, Président.- Moi aussi. Nous n'allons pas revenir sur le vote, mais nous pouvons suspendre la validité de ce vote tant que nous n'avons pas de confirmation de l'ANSM, si vous êtes d'accord.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous pouvons voir de nouveau ce produit en tout début d'après-midi, Jacqueline, si tu as la réponse.

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- J'envoie un mail.

Pierre Cochat, Président.- Peut-être que le chef de projet peut éplucher l'EPAR.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

(La séance se poursuit.)

Pierre Cochat, Président.- Je vais donner la parole à Jean-Claude Daubert qui a des informations sur VOLIBRIS. Nous revenons en arrière.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- À la suite de la question de Sylvie, j'ai relu avec attention l'EPAR, qui donne des informations très précises sur les données précliniques et sur les mesures de gestion du risque qui en ont résulté. En ce qui concerne la tératogénicité, elle est confirmée chez les animaux. Dans le plan de gestion des risques, il est dit que les femmes enceintes ne doivent pas prendre de VOLIBRIS et que les femmes en âge de procréer doivent

utiliser une contraception fiable, donc les mesures habituelles dans ce type de situation, même si ce sont des données purement expérimentales.

En ce qui concerne la spermatogénèse, les choses sont beaucoup moins évidentes. Il y a effectivement une atrophie tubulaire testiculaire qui a été observée chez certains animaux, mais uniquement chez la souris. Par contre, elle n'a pas été observée dans les autres espèces, en particulier le rat mâle et le chien, ce qui fait que cet effet secondaire potentiel n'est finalement pas pris en considération par l'EMA, qui n'a pas émis de recommandation particulière sur ce point.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci beaucoup.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, il y a deux sujets. Le premier sujet était celui que Madame Chevret avait énoncé sur l'arrêt de l'étude. L'arrêt de l'étude vient des résultats qui ont été observés chez le rat juvénile. Cela ne concernait pas les problématiques d'atrophie tubulaire testiculaire. C'était une autre problématique qui est la diminution du poids du cerveau sans changement morphologique ni neurocomportemental.

L'étude a été arrêtée en mai 2013. Du coup, le laboratoire a conduit une autre étude toxicologique chez le rat. Il a pris un rat de cinq semaines ce qui correspond à un rat qui a environ 8 ans ou plus chez l'homme. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de problématique chez ces rats. Du coup, l'EMA a conclu dans son EPAR que les données non cliniques disponibles ne permettaient pas d'établir la pertinence clinique de cette observation chez le patient âgé de plus de 8 ans, qui est l'indication de l'AMM.

Pour revenir sur cet arrêt de l'étude, elle a été arrêtée en 2013 et le temps de démontrer tout cela et que le CHMP et le PDCO reconnaissent qu'il n'y avait pas de souci pour que les études soient conduites, on était déjà en 2019. Du coup, les 41 patients de base qui avaient été inclus avaient tous terminé l'étude. Il a donc été conclu entre le laboratoire et l'EMA qu'au regard du recrutement assez difficile et du fait que tous les patients avaient déjà fini l'étude, la taille de 40 patients suffisait et que c'était un échantillon assez raisonnable. C'est pour cela qu'elle n'a pas été réinitiée.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Isabelle ?

Isabelle Deloffre, pour la DGS.- Pour la DGS, je reviens sur EVUSHELD et la question sur la mise à disposition en ville. Je fais appel à mon collègue, qui peut apporter des éléments d'information.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Là, on traite tous les dossiers en même temps, cela devient un peu compliqué pour la sténotypie, sous ton contrôle, Pierre.

Isabelle Deloffre, pour la DGS.- Il n'y a pas de problème, je suis désolée du décalage. Je ferai cela par mail.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est mieux, si cela ne vous ennuie pas. Jacqueline, c'était pour VOLIBRIS ?

Jacqueline Haddad, pour l'ANSM.- Oui, puisque j'ai également eu un retour de la direction médicale qui gère ce dossier. Effectivement, il n'y a pas eu de cas rapporté chez l'homme au dernier PSUR, mais comme il est mentionné au niveau du RCP, le risque n'est pas confirmé chez l'homme à ce stade et c'est la raison pour laquelle c'est mentionné dans le PGR. Sinon, le chef de projet a mentionné ce qui a déjà été rapporté par la direction médicale.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour résumer, le risque tubulaire est encore un risque potentiel. C'est un risque qui a été évalué chez l'adulte majoritairement. Il n'a pas été retrouvé chez l'enfant. Ils l'avaient pris en compte. Pour ce qui est de l'arrêt de l'étude, cela concernait autre chose et l'EMA a écarté le risque pour les patients de plus de 8 ans. En dessous de 8 ans il y a peut-être des questions qui se posent, mais ce n'est pas l'indication de l'AMM.

Pierre Cochat, Président.- Oui parce qu'en dessous de 8 ans, probablement qu'en même.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ils ont prévu une étude en cours pour les patients de 2 à 8 ans. Ce sera un autre sujet pour une autre fois.

Pierre Cochat, Président.- Sur ces bases-là, je propose que nous nous en tenions à ce que nous avons dit tout à l'heure pour VOLIBRIS si vous en êtes d'accord. Merci.

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