



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mai 2023

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. Examen Inscription (CT) : BIKTARVY 30 mg/120 mg/15 mg (bictégravir sodique emtricitabine ténofovir alafénamide (fumarate de)) (CT-20206) GILEAD SCIENCES

Examen extension d'indication : BIKTARVY ((VIH-1) patients adultes et pédiatriques - 25 kg) (bictégravir sodique emtricitabine ténofovir alafénamide (fumarate de)) (CT-20207) GILEAD SCIENCES

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à BIKTARVY.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le P^r COCHAT, Président.- La chef de projet va nous le présenter et le rapporteur est Jean-Christophe Mercier.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez les spécialités BIKTARVY 50, 200 et 25 mg comprimé pelliculé dans le traitement des enfants et des adolescents pesant au moins 25 kg infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir, et aussi l'inscription d'une nouvelle présentation, le BIKTARVY en 30, 120 et 15 mg comprimé pelliculé dans le traitement de l'infection par le VIH chez les patients pédiatriques âgés d'au moins deux ans et pesant de 14 à moins de 25 kg, sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

Il s'agit d'une trithérapie en association fixe composée de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide et le BIKTARVY appartenant à la classe des inhibiteurs de l'intégrase de deuxième génération. Cette demande fait suite à l'obtention d'une extension d'indication pédiatrique en date du 21 novembre 2022. BIKTARVY avait déjà une AMM chez l'adulte et l'adolescent datant du 21 juin 2018. Pour ce dossier, nous avons directement rédigé le projet d'avis sur le modèle de PIFELTRO et DELSTRIGO, deux traitements du VIH ayant une extension pédiatrique.

Pour cette demande, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR IV en comparaison avec le traitement actuel indiqué dans cette population et un ISP.

Pour rappel, le rapport Morlat 2018 indique la stratégie thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent en France. On retrouve deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse avec un troisième agent qui peut être un inhibiteur de protéase, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de l'intégrase.

Pour rappel, les conclusions de la précédente évaluation de BIKTARVY en 50, 200 et 25 mg comprimé pelliculé en date du 5 septembre 2018 étaient dans le traitement des adultes infectés par le VIH, sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des intégrases, l'emtricitabine ou le ténofovir. Les conclusions étaient un SMR important, une ASMR V dans la prise en charge des patients infectés par le VIH naïf ou virologiquement contrôlé et pas d'ISP.

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 car 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'âges pédiatriques. Seules les données de pharmacocinétiques peuvent être

utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Cette demande repose sur l'étude GS-US-380-1474 de phase II/III non comparative, multicentrique, multi-cohorte, d'une durée de 48 semaines et réalisée chez 122 enfants répartis par âge et par poids dans trois cohortes.

Les critères de jugement principaux sont les résultats des paramètres pharmacocinétiques. On retrouve l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps pendant l'intervalle de dosage et la concentration observée du médicament à la fin de l'intervalle posologique.

Les critères de jugement secondaires sont l'efficacité immuno-virologique, donc la réponse virologique et la réponse immunologique aux semaines 24 et 48, la tolérance jusqu'à la semaine 48 et la palatabilité à la semaine 4, 24 et 48.

Il n'y a pas d'étude de qualité de vie. Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquents sont : infections des voies respiratoires supérieures, toux, rhinopharyngites, rhinorrhées, diarrhées, vomissements, toxicité rénales et prise de poids.

L'analyse pharmacocinétique de l'association *dolutégravir/abacavir/lamivudine*, le schéma physiologique de l'AMM, a montré une exposition plasmatique comparable à la valeur cible et similaire à celle de l'étude et les résultats d'efficacité recueillis dans l'étude de pharmacocinétique suggèrent un profil d'efficacité similaire.

Je passe la parole au Professeur Mercier pour présenter ses conclusions sur ce dossier.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT. - Merci beaucoup. Je crois qu'il est assez intéressant de regarder la population pédiatrique concernée. On estime que 1 500 enfants environ sont infectés par le VIH en France et la grande majorité des nouvelles infections concernent des enfants migrants provenant des zones de forte endémie. Comme ces enfants grandissent, l'évolution de l'infection pédiatrique est marquée par une proportion croissante d'adolescents.

Il y a un article qui vient de sortir dans le BEH 2022, qui estime le nombre de patients jeunes enfants infectés par le VIH à 581 nouveaux cas entre 2010 et 2021, sur 11 ans. Ces 581 nouveaux cas correspondent à moins de 1 % des découvertes pendant la même période chez les adultes :

- Chez 54 % des enfants dont le lieu de naissance était connu, 51 % étaient nés en Afrique subsaharienne, 32 % en France et 17 % dans d'autres pays. C'est plutôt un VIH d'importation.
- Chez 49 % des enfants dont le mode de transmission était connu, 90 % avaient été contaminés par transmission mère-enfant, 5 % par transfusion sanguine dans un autre pays et 4 % lors de rapports hétérosexuels.
- Chez les enfants contaminés par transmission mère-enfant, près d'un tiers était né en France. Ces derniers n'avaient bénéficié d'aucune prophylaxie antirétrovirale dans 28 % des cas et la séropositivité de leur mère n'avait été découverte qu'après l'accouchement dans 46 % des cas.

On peut conclure qu'il conviendrait d'améliorer le dépistage des femmes enceintes, ce qui permettrait de réduire encore le nombre de contaminations par transmission mère-enfant.

Dans *Pediatrics* du mois de mai, une étude un peu provocatrice vient de sortir prétendant que le CDC envisage l'élimination de la transmission materno-fœtale de l'infection HIV. En effet, le nombre de naissances vivantes de mères HIV a diminué aux États-Unis de 4 587 en 2010 à 3 525 en 2019 et le nombre de nouveau-nés avec une infection HIV de 74 en 2010 à 32 seulement en 2019. Si on compare ces chiffres américains aux chiffres français, de deux choses l'une, ou il y a des trous dans la raquette américaine, parce qu'il y a un certain nombre de migrants, ou au contraire, il y a une particulière efficacité de la prise en charge aux États-Unis. Voilà le contexte.

La prise en charge des enfants affectés par le VIH est comme chez l'adulte :

- maintenir une charge virale plasmatique < 50 copies/ml et ainsi, réduire considérablement le risque de transmission et de mutation de résistance ;
- optimiser les résultats immunologiques en rétablissant le taux de lymphocytes T CD4 > 500/mm³ ;
- diminuer le risque de morbi-mortalité tout en maintenant la qualité de vie.

Il faut rappeler historiquement que la morbi-mortalité de l'enfant, lorsqu'il n'était pas traité, environ 15 % des enfants infectés développaient une forme évolutive précoce avec surtout une encéphalopathie, alors que les autres enfants suivaient un profil similaire à l'adulte de sida, c'est-à-dire une immunodéficience.

Comme cela a été dit par la chef de projet, les recommandations françaises du rapport Morlat 2018 préconisent l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), et un troisième agent qui peut être au choix soit un inhibiteur de protéase (IP), soit un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (NNTI), soit un inhibiteur d'intégrase (INI), en initiation de traitement.

Par conséquent, le BIKTARVY est une trithérapie qui associe deux INTI : l'emtricitabine (FTC), le ténofovir alafénamide (TAF) et un nouvel inhibiteur de l'intégrase qui s'appelle le bictégravir qui n'a jamais été évalué sauf chez l'adulte de façon indépendante, mais toujours en combinaison.

Je rappelle que dans l'avis du 5 septembre 2018, la Commission de Transparence avait attribué à ce médicament chez l'adulte, dans sa grande sagesse, un SMR important et une ASMR V sans ISP. La demande d'extension de BIKTARVY dans la tranche d'âge > 6 ans pesant moins de 25 kg et le nouveau dosage pédiatrique plus faiblement dosé en comprimé pelliculé, qui n'est peut-être pas si facile à prendre, chez les enfants d'au moins 2 ans et pesant de 14 à 25 kg a été testé dans 22 centres en Afrique du Sud, Ouganda, Thaïlande et USA. C'est une étude qui a été menée en 2016 et 2018 et publiée dans *The Lancet Child & Adolescent Health* de juillet 2021. Je n'ai pas pu la retrouver dans sa forme complète, je n'ai retrouvé que l'abstract.

Dans cette étude, on identifie deux cohortes : une cohorte n°1 de 50 adolescents âgés de 12 à 18 ans et une cohorte n°2 de 50 enfants âgés de 6 à 12 ans, selon deux phases, ce qui doit expliquer le fait qu'il y a trois ou quatre cohortes en fonction dans le rapport.

On a évalué les paramètres pharmacocinétiques et la sécurité à court terme à la semaine deux et la semaine quatre, phase A. Après confirmation de ces données, les patients ont reçu leur dose respective de BIKTARVY jusqu'à la semaine 48, phase B, qui a permis d'évaluer l'efficacité.

Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de BIC, FTC, TAF et TFV, les acronymes pour les différents constituants, sont similaires à ceux observés chez l'adulte, avec une variation inférieure à 27 % du rapport géométrique moyen. Bien que les résultats d'efficacité soient des critères d'évaluation secondaires, ces données étaient cohérentes avec le maintien de la suppression virologique : 100 % à la semaine 24 et 90 % à la semaine 48 chez les enfants traités avec les doses proposées de BIKTARVY.

Compte tenu de l'extrapolation des résultats observés précédemment chez l'adulte, il n'est pas attendu d'impact de BIKTARVY en termes de réduction de la morbi-mortalité ou d'amélioration de la qualité de vie chez l'enfant et l'adolescent par rapport aux autres options thérapeutiques actuelles de première ligne qui sont laissées à des spécialistes.

Je suggérerai volontiers que la CT, dans sa grande sagesse, attribue à BIKTARVY un SMR important et une ASMR V sans ISP comme chez l'adulte dans cette extension d'indications chez l'enfant et l'adolescent.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Jean-Christophe. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ?

Thierno, si je peux t'interroger sur le problème des associations fixes proposé ici, mais qui n'est pas forcément un avantage.

M. DIATTA, pour la HAS.- Les associations fixes restent un avantage pour la simplification thérapeutique. Au lieu de prendre les trois composants de l'association séparément, ils permettent d'avoir un comprimé par jour. Aujourd'hui, pratiquement toutes les options thérapeutiques de première ligne sont disponibles en combinaison fixe et en forme libre. L'avantage de disposer de formes libres de ces combinaisons, c'est plus pour la gestion des échecs thérapeutiques parce que dans le VIH, le besoin thérapeutique, ce sont surtout des formes multirésistantes. Il faudrait que le virus soit sensible aux différents composants de l'association. Il faut tester avant de donner le traitement. La limite du BIKTARVY, c'est qu'il n'est pas disponible en forme libre alors que c'est une excellente molécule qui est une alternative au dolutégravir que nous allons voir dans le dossier suivant. Il n'est pas disponible en forme libre, ce qui ne permet pas de l'utiliser pour les combinaisons thérapeutiques en cas d'échec thérapeutique, puisqu'on ne peut pas concevoir un schéma avec d'autres molécules en dehors du ténofovir ou de l'emtricitabine qui est dans la composition. Chez les patients sensibles aux trois composants, il n'y a aucun doute sur l'efficacité de la molécule parce que ces médicaments ont une activité virologique très puissante, supérieure aux inhibiteurs de l'intégrase de première génération, à savoir le raltegravir ou l'elvitégravir.

Je voudrais rappeler que la révolution dans cette classe a été apportée par le dolutégravir en 2014 avec un dossier très robuste à tous les stades, pratiquement l'infection chez les patients naïfs, les patients prétraités et les patients lourdement prétraités. La commission l'avait valorisé à l'époque par une ASMR IV chez les patients naïfs ou légèrement prétraités et une ASMR III chez les patients lourdement prétraités. D'ailleurs, la commission avait proposé d'utiliser préférentiellement le dolutégravir comme option de référence dans le VIH. On était pionniers à le proposer et on a été critiqués, j'aimerais le rappeler, puisqu'on était les premiers à l'envisager. Aujourd'hui, la stratégie de la pratique telle qu'elle a été présentée dans le rapport Morlat a beaucoup évolué. Aujourd'hui, les inhibiteurs de l'intégrase restent les options de référence dans le VIH au niveau international. L'OMS recommande aussi, au niveau international, de privilégier cette place thérapeutique qui présente un avantage d'avoir une activité virologique très puissante, une très bonne tolérance et un très bon profil d'interactions médicamenteuses. En termes d'efficacité, il n'y a pas de doute sur l'intérêt de cette molécule chez l'enfant. La limite, c'est que le bictégravir n'est pas disponible en forme libre. On peut le regretter. Il serait intéressant que le laboratoire mette à disposition la forme de cette molécule pour

la gestion des échecs en alternative au dolutégravir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Un commentaire de pédiatres et il y a plusieurs pédiatres dans la salle et en distanciel. À l'adolescence, le gros problème, c'est l'adhérence thérapeutique. Lorsque l'on a un seul comprimé à prendre le matin en se lavant les dents, cela permet d'éviter les oublis, chose que les adolescents sont particulièrement prédisposés à envoyer tout balader en disant qu'après tout, ils sont grands et qu'ils ne se sentent pas malades. Franchement, c'est peut-être la meilleure façon.

J'ai une question à Thierno. Il semblerait que l'association de trois médicaments permet d'éviter autant que faire se peut les résistances, comme en antibiothérapie. Est-ce vrai ?

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est un débat, mais cela n'a pas été prouvé jusqu'à présent. C'est vrai que cela permet une simplification thérapeutique, c'est évident. Avaler un comprimé versus parce qu'il y a un risque d'oubli, cela pourrait avoir un impact sur les échecs et la résistance, mais cela n'a pas encore été prouvé. Avant, c'étaient deux comprimés par jour, un matin et un soir, plusieurs comprimés à prendre matin et soir. Aujourd'hui, la plupart des combinaisons disponibles c'est une seule prise par jour. On a dépassé l'étape des deux plus. Avaler deux comprimés versus un comprimé, je ne suis pas sûr que ce soit un réel avantage sur le plan thérapeutique. C'est la position.

En plus, pour l'élvitégravir, il y a un élément à noter dans cette combinaison, c'est qu'il y a du ténofovir qui est une molécule néphrotoxique et qui a une toxicité sur le métabolisme phosphocalcique. Chez l'enfant, cela peut être une limite, cette molécule. Ce risque a déjà été soulevé par la Commission de la Transparence depuis très longtemps. La nouvelle forme de ténofovir qui est dans cette combinaison fixe est une forme améliorée. Il semble qu'elle soit moins néphrotoxique que l'ancienne forme qu'est le ténofovir disoproxil fumarate. On n'a pas aujourd'hui assez de recul pour dire qu'elle est vraiment moins neurotoxique que l'ancienne forme. Cela a été suggéré sur les paramètres rénaux, mais là, on n'a pas de différence démontrée sur l'incidence des insuffisances rénales avec cette nouvelle combinaison. Le risque rénal vient d'être intégré dans le RCP avec cette nouvelle forme. C'est un élément à prendre en compte dans l'utilisation de cette molécule chez l'enfant. Il faudrait suivre les paramètres rénaux et phosphocalciques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dominique.

M^{me} le D^r TREGOURES, membre de la CT.- J'ai une petite question. Je voulais savoir si les comprimés étaient adaptés pour les enfants, la taille. Je sais que pour les adultes, ils sont gros et ne sont pas sécables. Est-ce que cela a bien été prévu ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Contrairement au TRUMEQ que l'on va voir juste après, le BIKTARVY, la forme destinée aux enfants entre 14 et 25 kg, ce sont des comprimés pelliculés, donc non sécables. Ce n'est pas une forme adaptée, mais dans le programme de développement, ils ont prévu de mettre à disposition des formes orodispersibles.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est une question très pertinente. Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Un petit commentaire. Comme le deuxième médicament est moins dosé, est-ce que le comprimé, bien que pelliculé, est plus petit à avaler ? Je ne sais pas parce que je n'en ai pas vu et je n'en ai pas avalé moi-même. Je ne sais pas. Je ne peux pas répondre à la question.

M^{me} le D^r TREGOURES, membre de la CT.- C'est surtout pour la compliance.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait. Il est certain que si le comprimé est gros, cela passe mal.

M^{me} le D^r TREGOURES, membre de la CT.- C'est souvent un problème.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Pour le petit dosage, cela va de l'enfant de deux ans – bonjour pour leur faire avaler les comprimés pelliculés – jusqu'à 14 ans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Même à deux ans, cela pose presque un problème réglementaire.

M^{me} le D^r TREGOURES, membre de la CT.- C'est normalement à partir de six ans, les comprimés.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Normalement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Réglementairement, c'est six ans. Sauf orodispersible.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- C'est le problème pour BIKTARVY manifestement, dans le petit dosage chez les petits-enfants.

M. le P^r COCHAT, Président.- S'il y a des gens de l'ANSM, ils peuvent intervenir là-dessus. J'ai été très surpris, même au niveau de l'AMM, qu'on ait pu avoir l'AMM de comprimés pelliculés sur des enfants de deux ans. Quelqu'un peut intervenir côté ANSM ?

M^{me} HADDAD.- Bonjour. Je n'ai pas d'élément de réponse. Je ferai suivre à la cellule pédiatrique.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vraiment surprenant. Est-ce qu'on a la certitude que ces comprimés orodispersibles seront développés rapidement ou pas ? On a un délai ou un calendrier ?

M^{me} HADDAD.- Je n'ai pas plus d'éléments aujourd'hui. Je poserai la question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame la chef de projet, vous n'avez pas l'information non plus ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Je vais regarder dans le tableau qu'ils ont fourni. C'est T4 2023.

M. le P^r COCHAT, Président.- À titre personnel, cela me gêne beaucoup parce que j'adhère à tout ce qui a été dit sur le plan virologique, sans aucune réserve, mais cette formulation non adaptée à l'enfant, alors qu'on s'adresse à des enfants à partir de deux ans, me gêne personnellement beaucoup.

M^{me} le D^r BIDEN, membre de la CT.- Quand je regarde, il est écrit que ce sont des bâtonnets sécables, qu'on peut diviser pour faciliter la prise.

M. le P^r COCHAT, Président.- Mais deux ans quand même, un petit comprimé solide, il y a des risques de fausses routes. Cela me gêne.

M^{me} le D^r BASSE, membre de la CT.- Est-ce que cela n'a pas été pensé ? Est-ce qu'il ne faut pas voir l'aspect, la taille ? On discute sans avoir vu les choses. On ne peut pas décider sans avoir vu le truc.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC, membre de la CT.- La palatabilité des comprimés a été évaluée. Dans la cohorte

1 et 2 des plus petits, il n'y a pas eu d'insatisfaction. L'ensemble des enfants ont pris les médicaments. Il a été considéré qu'il n'y avait pas de souci particulier. La question a été mesurée de manière rigoureuse dans l'étude.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'empêche qu'il y a un problème réglementaire. Tout dépend, comme dit Clémence, comment sont ces comprimés. Les comprimés à deux ans, en principe, ce n'est pas réglementaire. Je suis tout à fait de l'avis de Dominique.

Thierno.

M. DIATTA, pour la HAS.- Le côté réglementaire est normalement géré en amont puisqu'ils ont l'AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord, c'est géré par l'ANSM.

Le Bureau était de l'avis de Jean-Christophe, aligner sur l'adulte avec un SMR important, pas d'ISP et une ASMR V. Je propose qu'on vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- 20 votants :

- ISP : 20 voix contre l'ISP.
- SMR : 20 voix pour un SMR important.
- ASMR : 20 voix pour une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne l'ai pas précisé, mais on votait sur les deux items BIKTARVY puisque cela correspond à des dosages différents. Le vote concernait les deux produits. On va faire pareil pour le suivant. Je propose qu'on adopte BIKTARVY sur table si la chef de projet est d'accord.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, parfait.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien.