



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 : TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg (abacavir dolutégravir lamivudine) (CT-20234) ViiV HEALTHCARE SAS

Examen extension d'indication : TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg ((VIH) Adultes - Ados et Enfants 25 kg)) (abacavir (sulfate d') dolutégravir sodique lamivudine) (CT-20235) ViiV HEALTHCARE SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à TRIUMEQ avec les mêmes intervenants, la chef de projet et Jean-Christophe Mercier. Les deux dossiers en même temps et là aussi, on fera un seul vote global.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Une chef de projet, pour la HAS.- Nous évaluons la spécialité TRIUMEQ, abacavir lamivudine, en 50, 600 et 300 mg en comprimé pelliculé dans le cadre de sa demande d'extension de l'indication dans le traitement de l'infection par le VIH chez les adultes, les adolescents et les enfants faisant moins de 25 kg. Et l'inscription d'une nouvelle présentation, TRIUMEQ en 5, 60 et 30 mg comprimés orodispersibles dans le cadre du traitement de l'infection du VIH chez les enfants pesant au moins 14 kg à 25 kg. Il s'agit d'une trithérapie en association fixe composée de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, abacavir/lamivudine, et un inhibiteur de l'intégrase, le dolutégravir.

Cette demande fait suite à l'obtention d'une extension d'indication pédiatrique en date du 20 février 2023. TRIUMEQ a déjà une AMM chez l'adolescent qui date du 2 septembre 2014.

Pour cette demande, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR II dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Pour rappel, les conclusions de la précédente évaluation du TRIUMEQ en 50, 600 et 300 mg en comprimé pelliculés datant du 17 avril 2014 dans le traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans faisant au moins 40 kg étaient un SMR important, une ASMR V par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe et pas d'ISP.

Conformément aux recommandations européennes, on a juste besoin d'une étude de PK pour extrapoler les données de l'adulte.

Cette demande repose sur l'étude IMPAACT 2019 de phase I/II non comparative, multicentrique évaluant les paramètres pharmacocinétiques, l'efficacité, la tolérance, l'adhérence et la palatabilité du dolutégravir/abacavir/lamivudine chez 36 enfants pesant au moins 14 kg et moins de 40 kg, infectés par le VIH et naïfs ou non du traitement antirétroviral.

Les critères de jugement principaux sont les résultats des paramètres pharmacocinétiques, l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, de 0 à 24 heures, la concentration maximale plasmatique et la concentration plasmatique à 24 heures.

Les critères de jugement sont les réponses virologiques et immunologiques aux semaines 24 et 48, la tolérance jusqu'à la semaine 48, l'acceptabilité et la palatabilité du traitement à l'étude déclarée par le parent/tuteur, les mutations de résistance aux ARV (génotypiques et phénotypiques) au moment de l'échec virologique.

Nous n'avons pas d'étude sur la qualité de vie. Concernant à la tolérance, les effets indésirables les

plus fréquents sont des infections et des toxicités rénales.

L'analyse pharmacocinétique de l'association au schéma posologique de l'AMM a montré une exposition plasmatique conforme aux valeurs cibles et similaires à celles de l'adulte infecté par le VIH. Les résultats d'efficacité recueillis dans l'étude PK suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance similaire entre l'adulte et l'enfant.

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

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- On ne va reprendre la prise en charge des enfants affectés par le VIH. On va juste dire que le dolutégravir, qui est un inhibiteur de l'intégrase de seconde génération, a prouvé qu'il est remarquablement efficace chez l'adulte avec HIV. Il y a une méta-analyse publiée dans le *BMC Infectious Diseases* 2021 qui fait l'ensemble des rapports faits sur le dolutégravir, qui montre bien que c'est un médicament de première ligne très efficace.

Dans son avis du 17 décembre 2014 chez l'adulte et l'adolescent, la CT avait valorisé TRIUMEQ, qui est une association de dolutégravir/abacavir/lamivudine, chez les adultes infectés par HIV par un SMR apportant et une ASMR V sans ISP.

De façon parallèle, le dolutégravir a prouvé être plus efficace, tant en première qu'en deuxième ligne, tant cliniquement que virologiquement par rapport à un traitement antiviral standard. Il y avait plusieurs combinaisons auxquelles le dolutégravir a été comparé chez 707 enfants et adolescents d'âge moyen 12,2 ans, minimum 2,9 ans, maximum 18 ans et de poids moyen 30 kg, poids minimum 14 kg, poids maximal 85 kg. Cela a été publié dans *The New England Journal of Medicine* 2021, étude ODYSSEY Trial Team.

Dans ce contexte, l'extension d'indication pédiatrique de TRIUMEQ sous deux formes, en comprimé pelliculé 50, 600 et 300 mg chez les enfants qui pèsent de 25 à 40 kg et d'une nouvelle forme pédiatrique dosée à 5, 60 et 30 mg en comprimé orodispersible qui doit être beaucoup plus facile à prendre chez les enfants qui pèsent de 14 à 25 kg, voire éventuellement chez les enfants plus petits s'il y avait besoin.

Cela est fondé sur une étude de phase I/II comparative qui a étudié trois cohortes : la cohorte un de 15 enfants de 14 à 20 kg, la cohorte deux ayant inclus 10 enfants de 20 à 25 kg et une cohorte trois de 11 enfants pesant plus de 25 kg. L'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association du dolutégravir/abacavir/lamivudine.

Le critère de jugement principal était pharmacocinétique. On a identifié l'aire sous la courbe de 0 à 24 heures, la concentration plasmatique maximale, la concentration plasmatique à 24 heures, pic et résiduel. Les critères secondaires comprenaient les réponses virologiques et immunologiques aux semaines 24 et 48, la tolérance, l'acceptabilité et la palatabilité.

Par conséquent, on conclut que l'analyse pharmacocinétique montre que c'est à peu près conforme à ce qui est observé chez l'adulte. Compte tenu de ces données disponibles très limitées qui reposent sur l'extrapolation des résultats observés précédemment chez l'adulte, on ne peut que suggérer que la CT valorise l'extension pédiatrique de TRIUMEQ par un SMR important et une ASMR V sans ISP, bien que le comprimé orodispersible puisse être considéré comme un petit avantage, mais ne justifiant certainement pas d'une ASMR II comme demandé par le laboratoire.

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

M. DIATTA, pour la HAS.- Je voudrais compléter pour comprendre la demande du laboratoire d'une ASMR II. J'aimerais rappeler, comme je l'ai dit tout à l'heure, que le dolutégravir, c'est la nouveauté dans cette combinaison fixe. Les deux autres médicaments de l'association, l'abacavir et le lamivudine, existe déjà en combinaison. C'est la spécialité KIVEXA depuis très longtemps. La nouveauté, c'est le dolutégravir dans la spécialité TIVICAY qui a déjà été valorisée par la commission en 2014. La commission l'avait positionnée comme option de référence dans le VIH, ce qui a été conforté par les études suivantes, mais aussi les recommandations internationales qui ont évolué et qui en font maintenant le traitement de référence de l'infection du VIH dans la classe des inhibiteurs de l'intégrase, sachant que les premières générations d'inhibiteur de l'intégrase, à savoir le raltégravir et l'élvitégravir, avaient des barrières génétiques de résistance très faibles, ce qui limitait leur place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux inhibiteurs de protéase.

Aujourd'hui, avec l'arrivée du dolutégravir et le bictégravir que vous venez de voir, ils sont devenus les options thérapeutiques de référence dans la prise en charge de l'infection du VIH. L'avantage du dolutégravir, c'est que c'est une molécule qui couvre toutes les populations du VIH, de la naissance jusqu'aux formes multirésistantes. C'est l'atout de cette molécule. Lorsque vous avez vu le TIVICAY dans l'extension de l'indication pédiatrique, le laboratoire revendiquait une ASMR IV, vous avez donné à l'unanimité une ASMR II pour valoriser cette molécule qui aujourd'hui est l'option thérapeutique de référence dans le VIH, avec un dossier assez robuste à tous les stades de l'infection.

La combinaison fixe, c'est juste l'association du dolutégravir, la forme libre qui est déjà valorisée, plus abacavir/lamivudine qui sont déjà disponibles. C'est juste une formulation pharmaceutique. L'innovation a déjà été valorisée par la commission, d'où la proposition d'un SMR important, d'une ASMR V et pas d'ISP par rapport au TIVICAY qui a déjà été valorisé par la commission.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Cela pose le problème de la valorisation et ensuite, pas dans la stratégie.

M. DIATTA, pour la HAS.- Là, c'est plus par rapport au TIVICAY, la valorisation par rapport au TIVICAY chez l'adulte. Ils sont arrivés pratiquement au même moment. On a valorisé la forme libre. Dans l'association fixe, la commission a voté une ASMR V par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association. Ce qui est important, c'est de disposer des formes libres pour concevoir des schémas thérapeutiques, notamment pour la gestion des résistances. On peut utiliser le dolutégravir avec d'autres molécules, pas seulement celles qui sont dans le TRIUMEQ.

Il est important de rappeler que le dolutégravir peut maintenant être utilisé en bithérapie. C'est la seule molécule qui a démontré son efficacité en bithérapie dans le VIH par rapport à une trithérapie. On ne peut l'utiliser qu'avec le lamivudine chez l'adulte. On peut espérer avoir la bithérapie chez l'enfant pour épargner l'abacavir en troisième molécule, une molécule qui nécessite d'être testée avant d'utiliser la combinaison puisqu'il y a des problèmes d'hypersensibilité. Il faut faire un test HLAB avant de prescrire cette molécule pour exclure les patients qui sont HLA positifs. Quand on aura la bithérapie, ce sera peut-être un réel avantage en pédiatrie. Je pense que l'ASMR pourra être discutée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Je propose qu'on passe au vote sur la base de ce que propose Jean-Christophe, un alignement sur l'adulte : SMR important, une ASMR V et pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

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

- ISP : 20 voix contre l'ISP.

Commission de Transparence

Examen inscription : TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg (abacavir dolutégravir lamivudine) (CT-20234) ViiV HEALTHCARE SAS

- SMR : 20 voix pour un SMR important.
- ASMR : 20 voix pour une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on l'adopte sur table si vous êtes d'accord.

Une chef de projet, pour la HAS.- Très bien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

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