



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 septembre 2024

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. TRIUMEQ — Examen — Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à TRIUMEQ, qui va être présenté par le chef de projet avec comme rapporteur Jean-Christophe Mercier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous présenter l'extension d'indication pédiatrique de TRIUMEQ en comprimés orodispersibles.

TRIUMEQ est une association fixe de deux INTI et d'un inhibiteur d'intégrase en comprimé orodispersible. L'inscription est demandée en ville et à l'hôpital. L'AMM concernée est le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant d'au moins 6 kilogrammes à moins de 25 kilogrammes. Cet examen ne concerne que les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant d'au moins 6 kilogrammes à moins de 14 kilogrammes.

Au niveau de l'historique, en 2014, il y a eu l'AMM chez l'adulte et chez l'adolescent à partir de 12 ans et pesant au moins de 40 kilogrammes. En 2023, il y a eu une extension d'indication chez l'enfant d'au moins 3 mois et pesant de 14 kilogrammes à moins de 40 kilogrammes. En 2024, l'examen concerné est l'extension d'indication chez l'enfant d'au moins 3 mois et pesant de 6 kilogrammes à moins de 14 kilogrammes.

La commission avait donné une ASMR V et un SMR important lors des précédentes évaluations en 2014 et 2023. Au niveau des revendications du laboratoire, ce sont les mêmes, à savoir un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP.

Au niveau de la stratégie thérapeutique chez les enfants, les recommandations françaises préconisent l'association de deux INTI et un troisième agent, un inhibiteur d'intégrase, en initiation de traitement. C'est le traitement de référence. Chez l'enfant et l'adolescent, l'objectif général est le même que chez l'adulte : la réduction de la charge virale en dessous d'un seuil de détection le plus bas possible, seul garant de l'absence de sélection de mutation de résistance et d'une efficacité virologique, immunologique et clinique à long terme.

Les données disponibles pour cette extension d'indication, c'est l'étude IMPAACT 2019, qui est une étude de phase 1-2, multicentrique et non comparative. Le critère de jugement principal était la mesure des paramètres pharmacocinétiques suivants : la moyenne géométrique de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à 24 heures, la concentration plasmatique maximale et la concentration plasmatique à 24 heures pour l'association du médicament, tous collectés à la semaine 1.

Au niveau des critères de jugement secondaires, on retrouvait l'efficacité immunovirologique, la sécurité et la tolérance, la palatabilité et l'acceptabilité du traitement ainsi que les mutations de résistance aux antirétroviraux.

Au niveau des résultats de cette étude et des points de discussion, selon les recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH, il n'y a pas besoin d'étude d'efficacité chez les enfants, car elle peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte. Seules les données de pharmacocinétique peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Dans cette étude, l'analyse pharmacocinétique de cette association a montré une exposition plasmatique qui était conforme aux valeurs cibles et qui était similaire à celle de l'adulte infecté par le VIH.

Au niveau des critères de jugement secondaires, qui sont des données exploratoires, on retrouve un profil d'efficacité et de tolérance qui est similaire entre l'adulte et l'enfant. Cependant, le nombre d'enfants exposés au cours de l'essai clinique était très limité.

L'expert est le Professeur Jean-Christophe Mercier, qui n'a pas pu être présent aujourd'hui. Je vais parler de son rapport. Les conclusions de son rapport étaient identiques aux résultats décrits précédemment. Il a dit aussi qu'il n'était pas attendu d'impact de TRIUMEQ en termes de réduction de la morbidité ou d'amélioration de la qualité de vie par rapport aux options thérapeutiques actuelles de première ligne. Il suggère donc un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP.

Merci à tous.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il des commentaires ou des questions ? Thierno, veux-tu intervenir ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, je vais compléter. C'est vrai que nous sommes là dans un élargissement de la population cible en pédiatrie. Vous l'avez déjà vu chez les enfants plus âgés donc nous vous proposons un alignement, mais pour ce qui concerne la molécule elle-même, TRIUMEQ est une association fixe de trois composants avec le dolutégravir qui est une des molécules les mieux évaluées dans le traitement de l'infection par le VIH.

Le dossier initial en 2014 comportait au moins 5 études comparatives versus les meilleures options thérapeutiques disponibles à l'époque. Contre les inhibiteurs de protéase, il a démontré sa supériorité. Contre les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, il a aussi démontré sa supériorité par rapport à ÉFAVIRENZ qui était l'option de référence à l'époque, ceci en raison peut-être d'une meilleure tolérance par rapport à cette combinaison.

Il a aussi démontré sa non-infériorité par rapport aux médicaments de sa classe thérapeutique, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. C'était le raltégravir qui était le chef de file à l'époque. Il était non-inférieur, mais supérieur au raltégravir chez les patients résistants aux autres classes thérapeutiques.

C'est pour cette raison que la commission l'avait positionné dès 2014 comme une des options de référence dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Vous étiez les premiers à le positionner ainsi, ce qui avait été d'ailleurs critiqué par certains experts estimant que nous n'avions pas assez de recul pour le positionner comme option de référence.

Aujourd'hui, le recul vous donne raison puisque le dolutégravir est aujourd'hui le traitement de référence des infections par le VIH à tous les stades, de l'enfant jusqu'à l'adulte, mais aussi chez les patients naïfs ou prétraités.

Cette molécule a démontré aussi qu'elle est non inférieure en bithérapie par rapport à une trithérapie. C'est-à-dire qu'avec cette combinaison, on peut supprimer l'abacavir chez l'adulte et on a une efficacité qui est non inférieure à la trithérapie. Ce qui est attendu chez l'enfant

aujourd'hui, c'est que ces enfants puissent bénéficier aussi de la bithérapie, comme chez l'adulte, ce qui permet d'épargner le troisième composant de la trithérapie pour les options futures. Voilà ce que je voulais ajouter.

D'ailleurs, le dolutégravir est aujourd'hui utilisable dès 4 semaines, et chez l'enfant, lorsqu'il a obtenu l'AMM à partir de 4 semaines, le laboratoire a revendiqué une ASMR de niveau IV. Vous lui avez donné une ASMR de niveau II pour saluer quand même le développement de cette molécule qui est devenue le traitement de référence de l'infection par le VIH.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres commentaires ou questions ? Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est juste un commentaire. Je voulais dire qu'il n'y a pas que les données de pharmacocinétiques dans ce dossier. Il y a quelques données d'efficacité virale et c'est important de les prendre en compte parce qu'on pourrait très bien imaginer qu'on ait une même pharmacocinétique, mais que pour des questions d'immaturité de je ne sais quelle enzyme, on puisse avoir une efficacité virale différente. Je pense qu'on ne peut pas dire qu'il suffit qu'il y ait des similitudes de pharmacocinétique, mais c'est juste un petit commentaire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il est fondamental. Je suis tout à fait d'accord avec ce que tu dis.

M. DIATTA, pour la HAS.- Tu as raison. On regarde la pharmacocinétique, mais on regarde aussi les données des critères secondaires d'efficacité qui sont généralement évalués dans ces essais de pharmacocinétique. Généralement, c'est du même ordre que ce que l'on voit chez l'adulte.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que c'est bien que ce soit quand même démontré même si, effectivement, l'effectif est extrêmement faible.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est toujours observé dans les essais, Pierre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait, mais c'est bien de le préciser.

J'ai un commentaire que j'ai déjà fait en Bureau, mais que je refais. Je ne sais pas s'il y a des gens de l'ANSM, mais je suis toujours très embêté par l'adjonction d'un âge à un poids en pédiatrie, parce qu'il ne va jamais, et là encore moins que d'habitude. Quand on dit 3 mois et 6 kilogrammes, j'ai sous le nez la courbe des enfants normaux du carnet de santé officielle, et le poids moyen des filles de 3 mois est de 5,750 kilogrammes. Je dis bien le poids moyen, et on considère qu'il y a une fourchette de plus ou moins 2 déviations standards pour définir la normalité du poids par rapport à un âge. Si on prend les filles, là encore, les filles de 3 mois normales pèsent entre 7 kilogrammes et 4,5 kilogrammes.

Si l'on s'en tient à cela, cela veut dire que toutes les filles qui sont en dessous de la stricte moyenne ne peuvent pas être traitées. Là, c'est caricatural, parce qu'on élimine 50 % de la population des enfants de 3 mois en mettant ce poids. En plus, on peut soupçonner que les enfants de 3 mois VIH+ soient plutôt en dessous du poids normal, donc je trouve que cela n'a pas de sens.

En plus, le poids n'impacte pas grand-chose en termes de pharmacologie, c'est l'âge qui est plutôt associé aux maturations enzymatiques et pour moi le poids est plutôt délétère quand il est précisé. Cela arrive souvent. Les non-pédiatres ne l'ont peut-être pas remarqué, mais souvent, on a 12 ans et 40 kilogrammes. Je fais le même commentaire, 12 ans et 40 kilogrammes, c'est une moyenne qui n'est pas juste et on écarte beaucoup d'enfants comme cela. Je ne sais pas ce qu'on peut faire vis-à-vis de cela, mais cela m'agace à chaque fois. Je trouve que si c'est respecté à la lettre, c'est vraiment profondément faux. C'est en contradiction totale avec les données du carnet de santé.

Mme HADDAD, pour l'ANSM.- Je ferai remonter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je veux bien parce que pour un pédiatre, c'est difficile.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Je soutiens cette demande.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je m'en doutais. Merci, Patrick. Si Jean-Christophe était là, il la soutiendrait certainement aussi. C'est d'autant plus vrai que les enfants sont jeunes. Quand il y a un poids moyen arrondi au supérieur, c'est faux.

M. DIATTA, pour la HAS.- Je suis totalement d'accord. C'est même incompréhensible pour cette combinaison puisque les trois composants de l'association sont utilisables dès la naissance. Je ne comprends pas pourquoi ils ont restreint à 3 mois pour l'association fixe. C'est probablement lié à la cohorte de l'étude. Dans l'étude, ce sont les enfants à partir de 3 mois, mais cela peut être confusionnant puisque dans la pratique, c'est une combinaison qui est utilisable dès 4 semaines avec le dolutégravir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. S'il n'y a pas d'autre commentaire, nous allons voter.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- J'avais une question pratique. Je vois que ce sont des comprimés orodispersibles. Comme cela s'adresse à des tout petits de 3 mois, j'aurais voulu savoir si on pouvait les diluer dans le lait. D'autre part, avez-vous des retours au niveau du goût ? On sait bien que c'est compliqué de faire avaler des médicaments à des tout petits.

Un chef de projet, pour la HAS.- Au niveau des comprimés orodispersibles, il est marqué qu'ils utilisent un godet doseur avec l'eau et les comprimés. Pour les enfants qui ne peuvent pas utiliser le godet doseur, il y a une seringue qui est utilisée. Après, au niveau du goût, apparemment, dans l'étude d'acceptabilité et de palatabilité, il ne semblait pas y avoir trop de soucis pour que les enfants le prennent, en tout cas. C'est ce qui était remarqué dans l'étude. Après, pour le lait, je ne sais pas du tout, pour le coup. Il faudra peut-être leur demander.

M. le Pr COCHAT, Président.- Personnellement, je ne sais pas non plus. Thierno, as-tu des informations là-dessus ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Non.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Merci. Ce serait bien, quand même, d'avoir des réponses aux questions de Dominique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ok.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- C'est important pour les parents, qui se posent toujours des question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Absolument. Je propose que nous passions au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Vous avez voté à l'unanimité pour l'alignement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Point très important, il paraît que le café vient d'arriver et comme nous avons un peu d'avance, nous nous donnons cinq minutes pour ceux qui sont en distanciel, qui peuvent aussi se faire un petit café, et nous reprenons. Nous remercions Stéphanie qui a activé les choses.

M. DIATTA, pour la HAS.- Pierre, nous avons la réponse concernant le lait. C'est possible de l'utiliser, quand c'est possible.

Un chef de projet, pour la HAS.- Là, ce serait plutôt dans le sens où dans le RCP il est écrit « eau potable ». Quand c'est possible avec le lait, c'est précisé. Là, ce ne serait qu'avec de l'eau potable.

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, mais quand c'est possible, tu as dit. Non ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, dans le RCP c'est écrit « dans l'eau potable ».

M. le Pr COCHAT, Président.- Comme le lait est gras, il y a pas mal de produits qu'il faut donner indépendamment du lait.

M. DIATTA, pour la HAS.- D'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- « Doit être dispersé dans de l'eau potable ». En général, quand c'est possible avec du lait, ils l'écrivent.

M. DIATTA, pour la HAS.- Après, il faut savoir que le dolutégravir n'est pas impacté par la prise de nourriture. Contrairement à d'autres antirétroviraux, ce n'est pas impacté par l'alimentation.

Mme le Dr EIDEN, membre de la CT.- C'est un médicament qui passe par le lait maternel, mais je n'ai pas non plus l'information.

M. DIATTA, pour la HAS.- Sa prise n'est pas impactée par la prise de nourriture, contrairement à d'autres antirétroviraux.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok.

(La séance se poursuit.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose une adoption sur table pour TRIUMEQ.
Quelqu'un s'y oppose-t-il ?

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