



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 octobre 2019

## 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. MAVIRET – Extension d'indication**

Mme le Dr DEGOS, Présidente.- C'est [REDACTED] et [REDACTED].

Mme GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné doit entrer et M. Blondon doit sortir.

[...]

Mme le Dr DEGOS, Présidente.- Et nous passons au troisième point, l'extension d'indication de MAVIRET huit semaines chez les adolescents entre 12 et 18 ans.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons fait figurer dans les diapositives les trois spécialités ayant l'AMM chez l'adolescent partir de 12 ans pour le traitement de l'infection chronique VHC. SOVALDI arrivé en 2017, associé à de la ribavirine, avait reçu un SMR important et une ASMR III dans la prise en charge avec des durées de traitement de 12 à 24 semaines. Concernant les génotypes couverts, nous avons indiqué ceux précisés dans la place dans la stratégie des avis de la Commission (surtout le génotype 2 et 3).

Ensuite, nous avons HARVONI, association sofosbuvir/lédipasvir, qu'il faut parfois, selon les génotypes et les antériorités du patient, associer avec la ribavirine, en 2017, qui cible plus de génotypes et qui a des durées de traitement de 12 à 24 semaines (8 semaines dans des cas particuliers de génotype 1 chez les patients naïfs).

Enfin, MAVIRET, qui a eu son AMM chez l'adolescent en mars 2019, est un traitement pangénotypique, génotype 1 à 6, avec des durées de traitement allant de 8 à 16 semaines. 16 semaines, cela concerne principalement les patients prétraités. La plupart du temps, c'est entre 8 et 12 semaines. Nous l'examinons aujourd'hui.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge comme chez l'adulte.

À l'appui de cette demande, il a fourni une étude clinique de phase II/III, une étude de pharmacocinétique, étude M16-123, décrite dans le document préparatoire, chez 47 patients qui ont reçu trois comprimés par jour de MAVIRET (dose retrouvée chez adulte) pendant 8, 12 ou 16 semaines selon le génotype et le statut cirrhotique du patient. Les patients étaient suivis jusqu'à la semaine 144.

Parmi les 47 patients, la majorité était infectée par le génotype 1 (78,7 % des patients). La majorité d'entre eux étaient naïfs de tout traitement (76 %) et n'avaient pas de fibrose ou une fibrose minime (F0/F1) dans 95,7 % des cas. Aucun patient n'avait une cirrhose connue et seuls deux patients étaient co-infectés par le VIH.

Le critère de jugement principal était les paramètres pharmacocinétiques avec, notamment, l'aire sous la courbe, qui retrouve des paramètres pharmacocinétiques comparables à ceux obtenus chez l'adulte infecté par le VHC qui n'était pas cirrhotique. Un critère secondaire d'efficacité était prévu au protocole. Dans la population en ITT, tous les patients ont obtenu une réponse soutenue à 12 semaines. Aucun échec virologie ou rechute sous traitement n'a été observé.

En termes de tolérance, la majorité des enfants (87 %) ont eu au moins un événement indésirable de grade 1. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont rhinopharyngites, infections des voies respiratoires supérieures, céphalée, fatigue, douleur oropharyngée, fièvre... Globalement, le profil de tolérance chez les adolescents était similaire à celui observé dans la population adulte.

Le laboratoire revendique, comme indiqué, un SMR important et une SMR IV comme chez l'adulte.

Nous avons deux contributions patients et le rapport de M<sup>me</sup> Degos.

**M. Le Pr THIERRY.** - Je n'ai vu qu'une contribution.

C'est une contribution de SOS Hépatites, sur un groupe de travail en prenant notamment un patient expert.

Nous commençons par rappeler sur l'impact de la maladie que, chez l'adolescent de 12 ans à moins de 18 mois, l'enfant est essentiellement contaminé par la mère. Ils rappellent que ce n'est pas parce qu'il y a une infection qu'il y a obligatoirement une maladie. Dans environ 20 à 30 % des cas, ils guérissent spontanément avant l'âge de 3 ans et jusqu'à 50 % des cas, dans les contaminations post-transfusionnelles.

Il rappelle les recommandations des sociétés savantes, positives sur la prise en charge.

Il y a quatre remarques : le respect du souhait de l'enfant et de la famille, la diminution des risques de transmission qui est vue comme positive et la limite des pertes de vue à l'âge adulte. Ils recommandent de traiter avant 12 ans, mais pendant les vacances, au calme, sans oublier de se protéger du soleil par sécurité. Et peut-être ce qui est le plus important, ils recommandent de consulter un hépatologue spécialiste des enfants.

L'autre c'est TRT-5. Je ne l'avais pas vu passer. Je lis la conclusion : « Réel intérêt pour le traitement des adolescents. »

**M<sup>me</sup> le Dr DEGOS, Présidente.** - Effectivement, l'hépatite C chez l'enfant, c'est la contamination néonatale. La contamination transfusionnelle, cela n'existe plus. Chez les enfants contaminés chez la mère, il y a une guérison spontanée beaucoup plus fréquente que ce que l'on observait chez l'adulte avant les traitements. Les pédiatres avaient tendance à laisser les enfants sans traitement et voir ce qui se passait, d'autant que jusqu'en 2014, nous avions comme seul

traitement l'interféron qui est extrêmement mal supporté. On avait donc une maladie rare, évoluant peu, guérissant spontanément dans un certain nombre de cas et un traitement très très agressif.

Là-dessus sont arrivés les antiviraux d'action directe. Je ne crois pas que cela ait totalement modifié l'attitude des pédiatres qui restent relativement attentistes. Si le problème se pose entre 12 et 18 ans, comme l'a dit l'association de patients, ce sont les souhaits de l'enfant et de la famille. Je ne fais pas de dessin sur les difficultés de la prise en charge de l'adolescent. Nous pouvons attendre qu'il ait 18 ans et une certaine acceptation d'un traitement si c'est vraiment indispensable.

Enfin, MAVIRET n'est pas recommandé quand il y a une maladie hépatique sévère parce qu'il y a un inhibiteur de protéase. Les pédiatres ne sont probablement tentés de mettre en route un traitement que dans le cas d'une maladie grave.

Dans ce cas, c'est une prescription qui doit leur être laissée dans le cadre d'une réunion pluridisciplinaire, avant transplantation ou dans des cas comme cela, mais ce sont des cas qui doivent se compter sur les doigts de la main actuellement en France.

Ceci étant, il paraît raisonnable de l'aligner sur l'adulte. Nous n'avons pas d'élément pour dire autrement. C'est un traitement très bien supporté et efficace s'il est indiqué. Nous allons laisser aux pédiatres l'initiative de mettre en route le traitement s'ils le jugent nécessaire.

Actuellement, c'est SMR important et ASMR IV. Les indications seront extrêmement rares. Je vous propose de garder SMR important et ASMR IV.

**M. le Pr GUEYFFIER.** - L'ASMR IV est par rapport aux deux autres.

**Mme le Dr DEGOS, Présidente.** L'ASMR IV a été obtenue par rapport aux traitements existants, SOVALDI et HARVONI, puisqu'ils avaient tous deux de la ribavirine qui est beaucoup moins bien supportée que le MAVIRET et que la durée de traitement était supérieure.

**Mme DESSAUCE, pour la CNA.** - Et de mémoire, nous n'avions que des phases II. Cela avait été très rapide.

**Mme le Dr DEGOS, Présidente.** - Avec une phase II, SOVALDI avait eu un ASMR II à la première évaluation. Quand nous avons vraiment une percée thérapeutique, la Commission de la Transparence sait le reconnaître, même avec une phase II.

**M. le Pr NIAUDET.** - Je rappelle que nous avons eu des patients transplantés d'organes enfants qui ont eu l'hépatite C et qui ont très mal évolué. L'incidence actuelle doit être faible, mais c'était une catégorie de patients qui ont beaucoup « morflé » de l'hépatite C.

**Mme le Dr DEGOS, Présidente.** - En particulier chez les hémodialysés et les transplantés, l'hépatite C évoluait de façon beaucoup plus sévère que chez les sujets immunocompétents.

Nous avons perdu des patients, enfants et adultes, d'évolution d'hépatite C, probablement du fait du statut d'immunodépression et de l'infection par le virus C qui a galopé plus vite.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.** - Ils ont ASMR III, tous les deux. Pourquoi un traitement plus efficace pan-génomique n'est pas aligné ?

**M<sup>me</sup> le Dr DEGOS, Présidente.** - C'est IV par rapport à III.

[REDACTED], pour la HAS. - C'est une excellente question que nous nous sommes posée. Quand nous avons vu SOVALDI et HARVONI, c'était l'interféron qui était utilisé. Cela justifiait le III. L'arrivée est concomitante. C'est deux ans après pour MAVIRET. L'ASMR IV chez l'adulte était donnée comme les autres traitements HARVONI, EPCLUSA et VOSEVI, mais EPCLUSA et VOSEVI n'ont pas encore l'extension en pédiatrie.

Si c'est positionné par rapport à HARVONI et SOVALDI, le IV peut se justifier par le fait qu'il est pan-génotypique contrairement aux autres, puisqu'il couvre tous les génotypes avec des durées de traitement plus courtes. Mais les populations sont différentes. Dans la prise en charge, c'était mieux justifié que par rapport à SOVALDI et HARVONI. Quand le patient est sévère, on ne peut pas utiliser MAVIRET, puisqu'il est contre-indiqué chez les patients ayant une cirrhose décompensée ou une insuffisance hépatique modérée.

Les populations vraiment éligibles à ces traitements ne sont pas totalement superposables selon la gravité de l'infection. « Dans la prise en charge », c'est mieux par rapport à SOVALDI et HARVONI.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.** - Ne faut-il pas dégrader les ASMR des deux autres ?

[REDACTED], pour la HAS. - Non, parce que concernant l'intérêt de MAVIRET, des populations particulières peuvent relever de MAVIRET. Par exemple pour les insuffisants rénaux, quand ils ont une clairance inférieure à 30, il faut donner MAVIRET. Les autres combinaisons ne sont pas indiquées. On ne peut pas donner SOVALDI ou HARVONI chez un insuffisant rénal avec une clairance de la créatinine inférieure à 30.

**M<sup>me</sup> le Dr DEGOS, Présidente.** - À cause de la ribavirine.

[REDACTED] pour la HAS. - Oui, et les autres médicaments de la combinaison ne sont pas validés chez les patients insuffisants rénaux. C'est l'atout de MAVIRET.

Par contre, quand la pathologie est grave, pour les patients cirrhotiques, il faut favoriser SOVALDI et HARVONI plutôt que MAVIRET. Soit vous donnez au même type, mais c'est donner une note de III (supérieure à ce qui a été donné à l'adulte) soit c'est IV comme chez l'adulte.

**M<sup>me</sup> le Dr DEGOS, Présidente.** - Il n'y a pas de raison de ne pas l'aligner sur l'adulte. Il n'y a qu'une étude de pharmacocinétique et 44 patients.

**M. le Dr LENGLINÉ.** - Sur ces deux études de pharmacocinétique, je n'ai pas compris la justification du traitement de ces enfants qui avaient une hépatite C qui apparemment guérit spontanément.

**Mme le Dr DEGOS, Présidente.** - Ceux-là ne guérissaient pas spontanément.

**M. le Dr LENGLINÉ.** - D'après ce que j'ai compris, les hépato-pédiatres ne sont pas enclins à traiter les patients du même profil que ceux incluent dans l'étude.

**Mme le Dr DEGOS, Présidente.** - Exact, mais ils ont trouvé des pédiatres pour inclure 47 patients.

[redacted], pour la HAS. - Il faut prendre en compte la stratégie d'élimination du VHC à l'horizon 2025. Peut-être que, à l'avenir, certains pédiatres seront de plus en plus tentés, compte tenu du profil de tolérance qui est meilleur par rapport à l'interféron, de traiter plus tôt que d'attendre plus tard. Au cas par cas, des pédiatres seront tentés de traiter plus tôt.

**M. le Dr LENGLINÉ.** - Si cela guérit spontanément...

**Mme le Dr DEGOS, Présidente.** - Non, la guérison spontanée survient chez les enfants contaminés à la naissance. Vers six ans, s'ils restent porteurs chroniques, ils vont le rester.

[redacted], pour la HAS. - Si c'est indiqué, c'est le traitement à donner.

**Mme le Dr DEGOS, Présidente.** - La firme demande SMR important et ASMR IV comme chez l'adulte. Nous votons pour l'extension d'indication chez l'adolescent entre 12 et 18 ans.

Qui est pour un SMR important ?

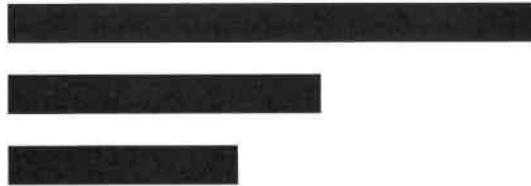
*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : unanimité (18 voix).

Ils demandent un ASMR IV. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR IV : unanimité.



Vous êtes d'accord pour adopter les avis sur l'hépatite C sur table ?

*(Réponse positive)*

Merci beaucoup.