



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juillet 2021

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. MAVIRET 100 mg/40 mg (VHC pédiatrique) (preD) (glécaprévir pibrentasvir) (CT-19299) ABBVIE Extension d'indication**

**2. MAVIRET 50 mg / 20 mg\* (VHC) (CT-19330) ABBVIE Inscription (CT)**

**Pierre Cochat, le Président.**- Je propose que l'on passe à MAVIRET. On peut peut-être grouper les deux MAVIRET.

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.**- Concernant ce dossier, nous avons deux départs, Monsieur Brut et Monsieur Bondon, qui ne peuvent pas participer aux débats et aux votes.

**Le chef de projet pour la HAS.**- Pour ce dossier, vous allez examiner deux demandes. Tout d'abord, l'inscription de la spécialité MAVIRET sur une liste villes et collectivités, dans l'extension de l'indication pédiatrique. C'est le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez les adultes et les enfants âgés de trois ans à moins de douze ans, et pesant entre 12 et 45 kilos, ainsi que l'inscription d'une nouvelle présentation de MAVIRET sous forme de granulés enrobés en sachets, dosé à 50 milligrammes de glécaprévir et 20 milligrammes de pibrenstavir adapté à la population pédiatrique.

MAVIRET est une association fixe de deux antiviraux à action directe, administrés en une prise journalière : le glécaprévir, analogue nucléotidique spécifique du VHC est un inhibiteur pangénotypique protéase NS3-NS4A, et le pibrenstavir analogue nucléotidique spécifique du VIC et inhibiteur du complexe de réplication NS5A. MAVIRET est actuellement disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé à 100 milligrammes de glécaprévir et 40 milligrammes de pibrenstavir.

Pour rappel, dans son avis du 6 décembre 2017 relatif à la demande d'inscription initiale, la commission a considéré que le SMR pour MAVIRET était important et que l'ASMR était mineur, ou ASMR de niveau IV, au même titre que les autres combinaisons d'antiviraux à action directe disponibles, tels que eplura, harvoni, viekirax, exviera et zepatier, dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VHC, de génotype 1 à 6.

Dans son avis du 2 octobre 2019 relatif à sa demande d'extension pédiatrique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, atteints d'une affection chronique par le VHC, la commission a considéré que le SMR de MAVIRET était important et que l'ASMR était de niveau IV, comme chez l'adulte, dans la prise en charge de l'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans.

Le présent dossier repose sur une étude de phase II, III, l'étude DORA multicentrique non comparative, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association glécaprévir - pibrenstavir sur plusieurs cohortes de patients âgés de 3 à 18 ans et infectés par le VHC et de génotypes 1 à 6. La population de l'étude comportait 80 enfants, âgés de 3 ans à moins de 12 ans, répartis dans les cohortes deux à quatre en fonction de l'âge et traités par MAVIRET sous forme de granulés enrobés en sachet. Sur la base de ces éléments, le laboratoire sollicite un SMR important, un ISP et une ASMR IV.

Aucune contribution des associations de patients n'a été reçue.

Pour l'expertise de ce dossier, il a été fait appel au Docteur Françoise Degos, à qui je cède la parole pour la présentation de son rapport.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.**- Je vous rappelle juste que l'hépatite C de l'enfant, c'est une maladie qui est généralement transmise par la mère au moment de l'accouchement, que la mère soit porteuse du virus de l'hépatite C ou porteuse de VHC + VIH. C'est complètement asymptomatique chez le nourrisson. C'est détecté par une recherche virologique systématique à 18 mois, chez les enfants de mère porteuse. L'évolution est généralement bénigne. Tant que nous n'avions pas de traitements efficaces et surtout bien supportés chez l'enfant, la coutume des pédiatres était d'attendre de voir l'évolution de la maladie et surtout de ne pas traiter de façon rapide.

La deuxième caractéristique, c'est qu'à peu près la moitié des enfants guérissent spontanément de l'hépatite, ce qui n'était pas le cas chez les adultes. Comme vous le savez, chez qui on avait beaucoup de porteurs chroniques. Enfin, il y a très rarement des cirrhoses.

L'avènement des nouveaux traitements de l'hépatite C qui sont à la fois simples, pangénotypiques et de l'administration relativement courte, a fait modifier un peu l'attitude des pédiatres. Les recommandations à l'heure actuelle sont de mettre en route un traitement avant 12 ans lorsque la maladie est diagnostiquée et que les enfants sont porteurs chroniques du virus de l'hépatite C.

Le traitement de ces enfants jeunes, c'est de prévenir les complications et les maladies extra-hépatiques du virus de l'hépatite C, qui sont exceptionnelles chez l'enfant, mais cela existe. C'est d'améliorer leur qualité de vie parce que ces enfants étaient un peu stigmatisés comme porteurs du virus C, dans la communauté des enfants avec lesquels ils vivaient. Il s'agit aussi de prévenir une transmission ultérieure.

A l'heure actuelle (coupure son)

**Pierre Cochat, le Président.**- On ne t'entend plus Françoise.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.**- Je me suis mise en partage de connexion parce que la connexion ne marche plus. J'en étais au fait que les recommandations de l'ensemble des sociétés savantes, maintenant, ce de mettre en route ce traitement chez les enfants sans attendre qu'ils aient atteint l'âge adulte.

On vous a dit les qualités de MAVIRET : pangénotypique, huit semaines et il a obtenu chez l'adulte et chez l'adolescent SMR important, à une ASMR IV.

Les études qui ont été présentées visaient à la fois à montrer la pharmacocinétique, à évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du traitement et l'efficacité. La pharmacocinétique était bonne. Cela donne une réponse virologique soutenue à 12 semaines chez 96 % des enfants. C'est vraiment bon. Et un échec virologique chez un sujet infecté par le génotype 3 qui est relativement difficile à traiter. Il n'y a qu'une seule résistance sur l'ensemble des enfants qui ont été traités. La tolérance est bonne. Il y a eu des études exploratoires de qualité de vie.

C'est une option thérapeutique de référence en première intention. C'est simple à donner. Le fait d'avoir des granulés permet de le donner chez les petits enfants. C'est celui qui est à recommander.

Autant le MAVIRET actuellement peut être prescrit par les médecins généralistes chez les adultes, autant je pense que chez les enfants, étant donné la rareté de la maladie et le fait qu'il faut vraiment peser les indications, il serait souhaitable que ce médicament reste prescrit dans le cadre d'une RCP. La population cible, d'après la conférence de consensus, est à peu près 0,1 à 0,4 % des enfants, ce qui fait à peu près entre 1 300 et 5 000 patients par an.

Il faut l'aligner sur ce qui se passe chez les adultes et chez les adolescents : ASMR IV et SMR important, ASMR IV et à mon avis, une prescription limitée aux hépatologues en RCP.

Excusez-moi pour la déconnexion.

**Pierre Cochat, le Président.-** Pas de problème. Avez-vous des commentaires ou des questions ?

**Sarah Koné, pour la HAS.-** Pour répondre à la question de Valérie, j'ai demandé pourquoi on ne nous a pas parlé de l'ISP. Le laboratoire en demande un ?

**Le chef de projet pour la HAS.-** Vous aviez proposé un ISP pour les comparateurs les plus importants.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Oui, excusez-moi, avec un ISP. Tout à fait.

**Pierre Cochat, le Président.-** Vas-y Sarah.

**Sarah Koné, pour la HAS.-** Je voulais dire que l'on a deux demandes. On a à la fois ce qui est proposé dans le cadre de l'extension d'indication. Chez les 3 ans à moins de 12 ans, Françoise propose un alignement aux adolescents, aux adultes. Et on a à la fois une inscription d'un complément de gamme qui est une nouvelle présentation pédiatrique.

**Pierre Cochat, le Président.-** Il faut qu'on les vote séparément.

**Sarah Koné, pour la HAS.-** Il faudra faire, soit alignement plus un avis favorable à l'inscription de la nouvelle présentation.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Les granulés chez l'enfant.

**Pierre Cochat, le Président.-** Il y a deux autres questions. Jean-Christophe Mercier.

**M. Mercier, membre de la CT.-** Oui, c'était en écho à la remarque de Françoise sur la restriction éventuellement des prescripteurs. Il n'y a pas beaucoup d'hépatologues pédiatres, parce que l'hépatologie infantile est très restreinte. Par contre, il y a pas mal d'infectiologues pédiatres. Mais peut-être comme l'a fait remarquer mon homonyme Jean-Christophe Lega, il faudrait que ce soit un pédiatre infectiologue et hépatologue, quitte à ce que le renouvellement soit fait par des médecins généralistes une fois que le traitement a été institué. Qu'en pensez-vous ?

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Oui, il faut le faire à la RCP, pour qu'il y ait un avis consensuel, mais par ceux qui ont l'habitude de prendre en charge ces enfants. Si ce sont des hépatologues, c'est bien, si ce sont des infectiologues, parfois, c'est comme ça.

**Pierre Cochat, le Président.-** C'est vrai que ce sont les deux.

**M. Mercier, membre de la CT.-** A Paris, il y a juste un seul service d'hépatologie infantile. Pourquoi pas ?

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Mais il n'y a pas beaucoup d'enfants, Jean-Christophe ?

**M. Mercier, membre de la CT.-** Tout à fait, je l'admets. A Lyon, je ne sais pas.

**Pierre Cochat, le Président.-** C'est pareil.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Ce que je veux dire, c'est autant la prescription de MAVIRET est maintenant faite par les généralistes chez les adultes, autant ce n'est pas raisonnable que ce soit à la main des généralistes pour les enfants.

**M. Mercier, membre de la CT.-** Je suis assez d'accord.

**M. Niaudet, membre de la CT.-** Jean-Christophe, il y a plus d'un service d'hépatologie infantile à Paris.

**M. Mercier, membre de la CT.-** C'est vrai, je le reconnais. La Seine est un élément important.

**Le chef de projet pour la HAS.-** Pour compléter la discussion, la Blue Box précise dans les conditions de prescription et de délivrance, que c'est une prescription hospitalière et une prescription réservée aux spécialistes en gastroentérologie et les pathologies, en médecine interne ou en infectiologie.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** C'est chez l'adulte.

**Le chef de projet pour la HAS.-** Non, chez l'enfant, aussi.

**Le chef de projet pour la HAS.-** Chez l'adulte la prescription a été ouverte aux généralistes, mais avec aussi une recommandation de la HAS sur le parcours simplifié, étant donné la simplicité d'utilisation de ces médicaments. La HAS a défini un parcours simplifié pour les médecins généralistes sans inclure les enfants.

**Pierre Cochat, le Président.-** Cela ne s'applique donc pas aux enfants, ce que viens de dire le chef de projet. La RCP pour les enfants c'est indispensable. François Lacoïn pose le problème du renouvellement par les MG. Cela me paraît logique aussi.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** C'est huit semaines, en plus. C'est vite vu.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ce ne sera pas des vrais renouvellements. Comme l'a indiqué Sarah, je propose que l'on vote pour un alignement pour la première indication de MAVIRET et pour un accord pour le conditionnement 50 / 20 du deuxième MAVIRET, en un seul vote.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Nous avons 20 voix pour l'alignement avec adulte, adolescent, et 20 voix pour l'inscription de la nouvelle forme.

**Pierre Cochat, le Président.-** Très bien. Adoption sur table aussi ?

**Le chef de projet pour la HAS.-** Oui.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Pas de problème.

**Le chef de projet pour la HAS.-** Juste une remarque pour l'ISP, il faudrait voter pour les adolescents. Dans l'avis précédent, il n'y avait pas d'ISP. C'est plus par rapport à la nouvelle doctrine. Vous avez mis en avant le fait que ces médicaments vont participer à l'éradication diverse, mais aussi la réduction de la transmission.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Elisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Nous avons 20 voix pour la reconnaissance d'un ISP.

**Pierre Cochat, le Président.-** OK, très bien. Merci.

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