

Numero unique de document : CSST12-2014033
Date document :
Direction : INFHEP
Pôle : Maladies Infectieuses
Personne en charge : Nathalie Morgensztejn /Caroline Semaille

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

« Antiviraux dans l'hépatite C » – N° 3

Séance du 04/12/2014

| Nom des participants | Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur) | Présent | Absent /excusé | Copie |
|---------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| ANTONINI Teresa | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| BARDOU Marc | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| BARRE Jérôme | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| COUZIGOU Patrice | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| MASSY-GUILLEMANT Nathalie | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| ROZENBAUM Willy | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| SELLIER Pierre | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| VITTECOQ Daniel | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| DE LEDINGHEN Victor | Expert auditionné par téléphone en amont du CSST | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| PAWLOTSKY Jean-Michel | Expert auditionné par téléphone en amont du CSST | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| POL Stanislas | Expert auditionné par téléphone en amont du CSST | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| BOHER Elsa | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| COROSINE Sonia | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| DEGAND Helene | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| DHANANI Alban | Directeur Adjoint | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| HENRY Sara | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| MANCEL Françoise | Référent ATU | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| MORGENSZTEJN Nathalie | Chef de Pôle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| SEMAILLE Caroline | Directrice | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| | | | | |
| | | | | |

| Points | Sujets abordés | Initiales évaluateur | Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion | Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non | Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non |
|-----------|--|-------------------------|--|--|---|
| 1. | Introduction | | | | |
| 1.1 | Adoption de l'ordre du jour | | | Non | |
| 1.2 | Adoption du CR de | | Sans objet | Non | |
| 2. | Dossiers thématiques | | | | |
| 2.1 | Sans objet | | | | |
| 3. | Dossiers Produits – Substances (National) | | | | |
| 3.1 | Sans objet | | | | |
| 4. | Dossiers Produits – Substances (Europe) | | | | |
| 4.1 | Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir | | Mise en place d'une ATU de cohorte | | |
| 4.2 | Dasabuvir | | Mise en place d'une ATU de cohorte | | |
| 5. | Tour de Table | | | | |

Déroulement de la séance

| | |
|---|-------------------------------------|
| Nom du dossier | Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir |
| Dossier thématique | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Numéro de dossier NL | Sans objet |
| Horaire de passage | |
| Nom du dossier | Dasabuvir |
| Dossier thématique | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Numéro de dossier NL | Sans objet |
| Horaire de passage | |

Les experts suivants ont été auditionnés séparément par l'ANSM (audition par téléphone **en amont du CSST**) :

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance | | |
|-------------------|---------------|---|----------------|----------|---|---|--|
| | | | | | Si DPI > 1 an | Si niveau 1 | Si niveau 2 |
| - V. De Ledinghen | | Activité de consultant | 2 | En cours | Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> | Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> | Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input checked="" type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |
| - S. Pol | | Activité de consultant, Investigateur principal, lien | 2 | En cours | Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> | Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> | Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input checked="" type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |

| | | | | | | | |
|---|--|------------------------|---|----------|--|--|---|
| | | familial | | | DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> | | |
| - JM. Pawlotsky | | Activité de consultant | 2 | En cours | Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> | Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> | Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input checked="" type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |
| Critères de passage | | | | | | | |
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques | | | | | | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire | | | | | | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Caractère innovant du dossier | | | | | | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Impact majeur de santé publique | | | | | | | <input checked="" type="checkbox"/> |

Références documentaires

RCP européen et rapport de synthèse européen d'évaluation du dossier d'AMM

Présentation de la problématique

Contexte :

De nombreux médicaments innovants dans le domaine de la prise en charge de l'hépatite C chronique arrivent sur le marché. Certains sont actuellement disponibles via une AMM ou une ATU de cohorte en France ; d'autres sont en phase finale de développement. Ces molécules vont profondément modifier la prise en charge de l'hépatite C.

Dans ce contexte très rapidement évolutif, une nouvelle option thérapeutique consistant en une association fixe de ombitasvir/ABT-450/ritonavir avec ou sans dasabuvir a fait l'objet d'une demande d'AMM au niveau européen ; un avis positif a été rendu par le CHMP en novembre 2014 et est actuellement en attente de l'avis de la commission européenne. En parallèle, un dossier de demande d'ATU de cohorte a été déposé au niveau national pour ces antiviraux directs.

Un comité scientifique spécialisé temporaire a été réuni pour l'examen de cette demande afin de déterminer le cadre et les modalités de suivi d'un accès précoce à ces nouveaux antiviraux directs.

Le Comité scientifique est constitué d'experts spécialisés dans le domaine de l'hépatite C et de la transplantation hépatique, de cliniciens infectiologues, d'un pharmacologue et d'un représentant d'un centre régional de pharmacovigilance. De plus, des experts ont également été auditionnés, compte tenu de l'intérêt scientifique majeur de leur expertise lié à leur connaissance des nouveaux médicaments innovants dans le traitement de l'hépatite C, de leur utilisation en pratique clinique et du fait de leur qualité de représentant des instances ci-dessous mentionnées.

Les experts suivants ont été auditionnés par téléphone en amont du CSST:

Le Pr Stanislas POL, en tant qu'investigateur coordinateur de la cohorte ANRS CO 22/Hepather ;

Le Pr Victor de LEDINGHEN, en tant que représentant de l'AFEF ;
Le Pr Jean Michel PAWLOTSKY, en tant que représentant du CNR sur les Hépatites B et C.

Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir, en co-administration avec dasabuvir, associe trois agents antiviraux à action directe aux mécanismes d'action distincts, et dont les profils de résistance ne se recoupent pas, pour cibler le VHC à de multiples étapes du cycle viral. L'ombitasvir est un inhibiteur de la NS5A du VHC, le paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3-4A du VHC. Le ritonavir n'est pas actif contre le VHC ; c'est un inhibiteur du CYP3A qui augmente l'exposition systémique au paritaprévir, un substrat du CYP3A. Enfin, le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase ARN-dépendante du VHC codée par le gène NS5B.

Les associations d'antiviraux Abbvie sont associées à des taux de réponse remarquables (>90% de RVS rapportés dans les essais de phase III) et une tolérance globale acceptable au même niveau que les autres associations d'antiviraux disponibles. La démonstration clinique inclut par ailleurs une étude dédiée chez les patients cirrhotiques et une étude chez des patients en rechute post-transplantation. Néanmoins, il est à noter que l'étude chez les patients cirrhotiques n'a inclus que des patients au stade de cirrhose compensée (score de Child-Pugh A) et l'étude en post-transplantation n'a inclus que des patients ayant un score de fibrose Metavir F0 à F2.

D'une façon générale, ces antiviraux apparaissent moins maniables que les antiviraux directs récemment mis à disposition : ils sont contre-indiqués chez les patients avec un score Child Pugh C et des précautions d'emploi sont recommandées chez les patients à un stade Child Pugh B ; le schéma thérapeutique comprend l'adjonction de la ribavirine pour la majorité des patients et les interactions médicamenteuses sont nombreuses (notamment avec les immunosuppresseurs, les antirétroviraux du VIH) en raison notamment de la présence du ritonavir.

Aussi, alors qu'ils avaient considéré le 6 juin que la situation justifiait un accès précoce au sofosbuvir-ledipasvir même s'il y avait des alternatives thérapeutiques, les membres du CSST considèrent que la situation à ce jour n'est plus superposable, dans la mesure où l'on dispose d'encore plus d'alternatives et que les antiviraux d'Abbvie ne présentent pas d'avantage surpassant les antiviraux existant voire sont moins maniables. Le débat du CSST s'est concentré sur les aspects de situation de besoin médical.

Comme les membres du CSST, les experts auditionnés (représentants du CNR, de l'AFEF, de l'ANRS, auditionnés en amont du comité par téléconférence) ont reconnu que la situation de besoin était couverte et ont également souligné la moindre maniabilité des antiviraux d'AbbVie. Cependant, contrairement aux membres du CSST, ils ont considéré qu'une même approche devait être prise dans le traitement d'Harvoni et des antiviraux d'AbbVie afin de permettre un accès précoce le plus large possible à l'innovation thérapeutique.

| | | |
|--|--|---|
| Questions posées | <u>Les questions posées aux membres étaient les suivantes :</u> | |
| | Définition de la population cible de l'ATU de cohorte et schéma thérapeutique à recommander, notamment en termes de durée de traitement, dans le cadre de l'ATU de cohorte | |
| Votes : | | |
| | Nombre de votants sur nombre global | 6 |
| | Nombre d'avis favorables | |
| | Nombre d'avis défavorables | 6 |
| | Nombre d'abstention | |
| Avis relatif aux questions posées | | |
| | <i>Avis majoritaires</i> | Les membres du comité sont unanimement en défaveur de la mise en place d'une ATU de cohorte pour les antiviraux d'AbbVie : situation de besoin couverte, molécules moins maniables. |
| | <i>Avis minoritaires</i> | |
| | | Post minutes : |

| | | |
|-------------------------------|--|-----------------|
| | Le Directeur Général de l'ANSM a décidé de mettre en place une ATU de cohorte pour les antiviraux d'Abbvie au même titre que l'ATU de cohorte d'Harvoni. la décision de l'agence s'inscrit dans le cadre de sa stratégie d'offrir un accès large, équitable et précoce aux traitements innovants | |
| Proposition d'action : | Par | Échéance |
| | | |