



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 janvier 2020

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. DOVATO – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne ne doit sortir.

██████████, pour la HAS.- C'est une demande d'inscription d'une nouvelle combinaison fixe à base de deux antirétroviraux bien connus, le dolutégravir, médicament de la classe des inhibiteurs de l'intégrase qui fait actuellement partie des options de référence, associé à la lamivudine, médicament de la classe des inhibiteurs nucléosidiques qui fait également partie des médicaments de référence dans le cadre des trithérapies conventionnelles.

La combinaison est développée en bithérapie dans le traitement de l'infection dans le VIH chez les patients naïfs de traitement aussi chez le patient virologiquement contrôlé par une trithérapie qui souhaite changer pour passer à une bithérapie. Les deux molécules sont disponibles en France depuis 2014 pour le dolutégravir et depuis 2011 pour la lamivudine.

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la prise en charge et un ISP.

Le dossier s'appuie sur deux études de phase III de non-infériorité versus la trithérapie conventionnelle chez les patients naïfs de traitement et une étude de phase III développée chez les patients virologiquement contrôlés par une trithérapie et qui souhaitent changer pour une bithérapie.

Pour l'expertise du dossier, j'ai sollicité le Docteur Rosenheim, rapporteur de la Commission.

M. le D^r ROSENHEIM.- Merci. Je vais faire cela rapidement.

C'est un changement de paradigme, comme nous disons, puisque la trithérapie est le dogme depuis 95 et, pour certains, avant. Il est proposé chez les patients naïfs une bithérapie. C'est un dossier particulier. On ne valorise pas des produits qui existent déjà sur le marché mais une stratégie.

C'est une association de dolutégravir et de DOVATO. Dans le dossier, nous avons l'impression d'être quelques années en arrière puisqu'on a deux études de phase III, comme jadis, quand l'EMA était plus rigoureuse. On a deux études de non-infériorité dolutégravir et 3TC, commercialisés avant 2011. Je pense que les génériques ont été commercialisés en 2011. C'était avant, je pense.

██████████, pour la HAS.- 2001.

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui, peut-être.

On a deux études en double insu, avec un critère de jugement à la semaine 48 de traitement. Le critère principal de jugement, c'était un critère de substitution qu'est la charge virale. C'est un critère de substitution pour la mortalité. Dans l'infection à VIH, nous avons la chance d'avoir un critère de substitution pour la mortalité, la charge virale, et

même un critère de substitution pour la morbidité, le nombre de CD4, puisqu'en fonction du nombre de CD4, nous pouvons parfaitement prédire ce qui va arriver au patient.

Nous pourrions nous passer de faire deux études de phase III, mais elles sont faites, comme toujours dans l'infection à VIH.

Le critère de jugement était la proportion de patients atteignant moins de 50 copies à la semaine 48. La borne de non-infériorité étant fixée à 10 %, dans les deux études, la non-infériorité est établie, aussi bien dans la population per protocole, qui doit être la population pour l'analyse principale dans les études de non-infériorité contrairement à ce qu'affirme la firme de son dossier, et l'analyse de sensibilité dans la population en ITT permet également d'établir la non-infériorité.

Il a été fait ce que les firmes appellent une stratification qui n'en est pas une selon moi : une analyse en fonction du nombre de CD4 à l'entrée et de la charge virale à l'entrée dans l'étude.

Pour la charge virale supérieure à 100 000 copies à l'inclusion, la non-infériorité n'a pas été établie dans une des deux études, l'étude GEMINI I, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à -12,8 %. Elle a été établie également dans l'étude GEMINI II et dans les deux études poolées, mais nous devons tenir compte de l'étude. Quand on faisait deux études de phase III, c'était bien pour avoir un risque alpha à 0,025 % plutôt qu'à 0,05 %. Nous aurions pu prendre un intervalle de confiance à 97,5 % dans les données fusionnées. Cela n'a pas été fait. Je pense qu'il faut tenir compte de ce signal.

Dans la sous-population des patients ayant un nombre de CD4 inférieur à 200 dans l'inclusion, dans l'ensemble des études, même dans l'étude fusionnée, la non-infériorité n'a pas été établie avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance de 13,4 %.

Il n'y a pas eu de mutation de résistance même chez les patients en échec virologique.

J'ai oublié de vous dire que le bras comparateur était dolutégravir + 3TC + ténofovir sous forme de TDF, disoproxil. Le critère de jugement secondaire le plus important, c'était l'indélectabilité à la semaine 96. La non-infériorité a été établie dans l'ensemble des populations de l'étude, y compris dans la population fusionnée. Ce qui me chagrine un peu est que la borne supérieure de l'intervalle de confiance est à 0. Il y a des auteurs qui considèrent que dans cette situation, quand l'ensemble de l'intervalle de confiance est inférieur à 0, la non-infériorité n'est pas vraiment établie. Je pense que si nous sortions de l'étude les patients de moins de 200 CD4 et ceux de plus de 100 000 copies, la borne supérieure serait supérieure à 0.

Il n'y a aucune autre différence parmi les autres critères de jugement secondaires. Je ne les liste pas. Ils sont nombreux. Vous pouvez les voir dans le rapport.

Chez les patients prétraités, le tango a du succès. Nous avons aussi une étude TANGO comme dans les antibiotiques. On a une étude de non-infériorité ouverte, puisque dans le bras comparateur, la trithérapie était laissée à la volonté du prescripteur mais devait contenir du ténofovir alafénamide pour des raisons commerciales.

Les patients étaient randomisés soit pour poursuivre leur thérapie soit pour avoir l'association dolutégravir 3TC. Le critère de jugement principal, c'est la proportion de patients détectables à la semaine 48 avec une borne de non-infériorité à +4 %. Dans l'analyse principale population per protocole et intention de traiter, la non-infériorité est établie.

Une analyse exploratoire était prévue en fonction du nombre de CD4 à l'inclusion. J'ai dû refaire un calcul, puisqu'ils différenciaient moins de 200 et entre 200 et 250. Dans les deux cas, la non-infériorité n'était pas établie avec de petits effectifs. J'ai poolé tout le monde, la non-infériorité n'est pas établie. Là, c'est l'inverse. C'est la proportion de patients qui ne sont pas indétectables. Pour moins de 350 CD4, la borne inférieure est à 23 %.

En conclusion, pour l'étude sur les patients prétraités, où nous avons déjà un médicament la JULUCA (association de dolutégravir et de rilpivirine), la non-infériorité a été établie, mis à part chez les patients ayant de moins de 350 CD4 lors de l'inclusion, c'est un peu rare, puisque les patients devaient avoir une charge non détectable stable depuis au moins un an. Il est rare qu'avec une charge indétectable depuis un an, on ait moins de 350 CD4. Personnellement, je pense que ce sont des patients qui ne sont pas vraiment observants et qui prennent la trithérapie soit de façon intermittente soit un mois avant l'examen d'avoir des examens complémentaires pour ne pas être « grondé » par le docteur.

Il y a une étude pharmacocinétique, car dans l'étude, on n'a pas utilisé la forme combinée, mais d'une part le dolutégravir et d'autre part le 3TC. L'étude de pharmacocinétique a permis de conclure à l'équivalence entre les médicaments sous forme séparée et sous forme associée avec, curieusement, sous forme associée, l'intervalle de confiance du rapport de concentration toujours supérieur à 1. On a l'impression que l'exposition aux deux produits est plus importante dans la forme associée.

Il y a eu une étude par rapport à un régime en graisse. On a considéré que le produit pouvait être pris indépendamment des repas comme les deux produits.

Du point de vue tolérance, quelque chose que l'on connaît avec le dolutégravir, ce sont des effets indésirables d'ordre neuropsychiatrique. Ils sont présents dans les deux bras avec une incidence de 6 %. Sans surprise, on a vu une diminution du débit de filtration glomérulaire dans le bras trithérapie qui comportait du ténofovir, connu pour sa néphrotoxicité. Il y a également une augmentation des marqueurs du métabolisme osseux dans ce bras. Le ténofovir est aussi connu pour sa toxicité osseuse.

Il y a également eu une diminution du débit de filtration glomérulaire, mais le dolutégravir est connu pour diminuer la sécrétion de créatinine sans pour autant qu'il y ait insuffisance rénale. Entre les deux bras, il n'y a pas de différence sur les autres effets indésirables à S48. Chez les patients prétraités, il y a troubles psychiatriques plus fréquents dans le bras dolutégravir.

Le problème du dolutégravir, ce sont les malformations du tube neural. Il y a eu une étude observationnelle chez les nouveau-nés au Botswana. Cela s'est passé au Botswana, car c'est le premier pays qui a décidé de remplacer l'efavirenz par le dolutégravir. Il y a une première analyse non planifiée qui a porté sur 89 000 nouveau-nés et qui a généré un signal montrant

un risque d'anomalie de fermeture du tube neural. Ce sont des malformations qui surviennent quand l'exposition a lieu tôt au cours la grossesse. Il a été réalisé une nouvelle analyse planifiée en 2019. Il y a eu près de 120 000 enfants examinés à la naissance. Il y a plus d'anomalies du tube neural lorsque le traitement comportait du dolutégravir à la conception par rapport à une la trithérapie qui ne comportait pas de dolutégravir. La différence de 0,20 % avec intervalle de confiance à 95 % qui va de 0,01 à 0,59.

Malgré tout, je veux souligner l'importance du dolutégravir. Nous arrivons une charge virale inférieure à 90 % à S48 et à 96 % à S96. Par comparaison, il y a un essai récent de doravirine dans une trithérapie versus une trithérapie avec du darunavir, l'antiprotéase de référence. Il y avait 84 % dans le bras doravirine, 80 % des patients du bras darunavir indétectables à S48 ; à S96, c'était 73 et 66. Donc un pouvoir antiviral du dolutégravir important peut-être lié à la puissance intrinsèque du produit, à la barrière génétique élevée qui évite les résistances et à la bonne tolérance favorisant la bonne observance, qui est la clé de ce traitement.

Cette démonstration de non-infériorité de DOVATO par rapport à une trithérapie est un apport majeur dans la prise en charge de ces patients, pas parce qu'il y a une meilleure acceptabilité par les patients naïfs de deux molécules au lieu de trois. Il y a peut-être une meilleure observance. Du fait qu'il y a une molécule de moins, il y a probablement moins d'effets indésirables du traitement. Il y a une moindre toxicité parce qu'on a une molécule de moins. Cela permet d'épargner une classe d'antirétroviraux, donc en cas d'échec, cela permet d'avoir plus de possibilités. Il y a un moindre risque d'interaction médicamenteuse, puisqu'on a un médicament de moins. On a moins besoin d'un suivi biologique des effets indésirables, puisque par exemple pour le ténofovir, il faut faire des dosages de créatinine de temps en temps.

En plus, comme me l'a fait remarquer [REDACTED], cela va changer complètement l'évaluation des trithérapies associées telles que nous avons pu les voir. La seule indication des trithérapies associées telles que nous avons pu les voir, ce sera la non-indication ou la contre-indication de DOVATO.

En conclusion, l'AMM inclut les enfants à partir de 12 ans, bien que dans les études, les patients doivent avoir 18 ans et plus pour être inclus. Nous avons beaucoup de données sur le dolutégravir et 3TC dans la population des 2-18 ans et même chez les enfants plus jeunes. Je propose de donner un SMR dans la population à partir de 12 ans selon le libellé de l'AMM.

Le SMR important me semble peu discutable chez les patients infectés par le VIH-1 à partir de l'âge de 12 ans, naïfs de traitement. Je pense qu'il faut en plus faire une restriction : ayant moins de 200 CD4 et moins de 100 000 copies de charge virale. Je ne pense pas qu'en pratique, un médecin raisonnable traiterait un patient ayant moins de 200 CD4 ou plus de 100 000 de charge virale par une bithérapie. Il commencerait raisonnablement par une trithérapie pour passer à une bithérapie quand la charge virale serait contrôlée. Cela dit, il y a toujours des intrépides, donc je pense qu'il est préférable de le préciser. Bien sûr, c'est sans résistance connue ou suspectée à l'une des deux molécules.

Le SMR important me semble également peu discutable chez les patients infectés par le VIH à partir de l'âge de 12 ans, prétraités, ayant de façon stable une charge virale supérieure

inférieure à 50 copies depuis au moins un an, plus de 350 CD4 et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.

À mon avis, chez les patients naïfs, pour les raisons que j'ai exposées, une ASMR II, importante, serait justifiée, mais la firme demande une ASMR faible, IV. Je ne vois pas pourquoi ne pas accéder à sa demande. Je propose donc d'attribuer une ASMR IV.

Pour les patients prétraités, je propose d'attribuer une ASMR V comme JULUCA où nous avions attribué une ASMR V en remplacement chez les patients prétraités.

Reste le problème des femmes en âge de procréer. Je propose la formulation suivante : « Il a été mis en évidence, en cas de traitement par dolutégravir en début de grossesse, une augmentation du risque d'anomalie de fermeture du tube neural de 0,20 % par rapport à une trithérapie ne comportant pas de dolutégravir. En conséquence, la Commission ne recommande pas DOVATO chez les femmes en âge de procréer. Lorsque la prescription de DOVATO est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il peut être prudent de réaliser un test de grossesse avant une première prescription de DOVATO. »

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci Michel. Résurrection du 3TC !

M. le D^r ROSENHEIM.- Il n'est jamais mort. Dans le domaine des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, c'est le seul survivant. DDI, DDC, D4T sont morts. Le 3TC ou le FTC qui est un clone fait par Gilead du 3TC.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Si on peut éviter le ténofovir à long terme avec le risque rénal et osseux que cela comporte, je pense que c'est une avancée majeure.

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour les patients, avoir une bithérapie plutôt qu'une trithérapie, c'est une avancée.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que cela a été pris en compte dans les guidelines, cette bithérapie ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Il faut demander à [REDACTED].

[REDACTED] pour la HAS.- Les guidelines européennes ont été actualisées récemment. Vous les avez en annexe du document préparatoire. Ils la mettent maintenant comme une alternative aux trithérapies. Les recommandations américaines ont été actualisées récemment. Là aussi, ils l'intègrent parmi les options de référence en alternative aux trithérapies à base de dolutégravir.

M. le P^r GUEYFFIER.- La borne de non-infériorité de 10 %, c'est habituel ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui. En général, dans ces cas-là, les bornes de non-infériorité sont imposées par la FDA. De même, le fait chez les patients prétraités, non pas de regarder les succès mais de regarder les échecs avec une borne de + 4 %, c'est imposé par les autorités de réglementation.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Sans autre question, vous avez été parfaitement éclairés.

Nous avons une contribution de patients.

M. Le P^r THIERRY.- C'est une contribution du TRT-5, qui est un collectif inter-associatif réunissant 11 associations. Comme c'est une contribution très complète, comme c'est parfaitement aligné sur ce qu'a dit Michel Rosenheim, je vais juste lire la synthèse.

Le TRT-5 pense que la combinaison pourrait prendre une place importante dans les futures stratégies thérapeutiques pour les naïfs, donc un intérêt non négligeable pour les personnes débutant un traitement et pourra bien convenir aux personnes déjà traitées.

Ils insistent sur deux choses : la facilité de prise, indépendamment de l'alimentation, etc. C'est vu de façon positive.

Ils citent d'éviter de le prescrire aux femmes enceintes et en désir de grossesse. Ils ajoutent que les médecins devraient avertir leurs patients d'une possible prise de poids engendré par le dolutégravir.

M. le D^r ROSENHEIM.- J'ai regardé cela après avoir lu la contribution. Cela m'avait échappé. La prise de poids à S96 est de l'ordre de 2 kg, ce qui est une prise de poids modérée.

M. Le P^r THIERRY.- L'idée est d'informer les patients de cette prise de poids.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il faut conclure que le ténofovir est un anorexigène. Attention, il y a un antécédent.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Sans autre question, nous passons au vote.

La firme demande un SMR important chez les patients infectés par le VIH à partir de l'âge de 12 ans...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce n'est pas la firme. Elle demande un SMR important dans toute l'indication qui est là.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Elle demande un SMR important dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine VIH-1 chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase, ou à la lamivudine.

Michel suggère de restreindre cette indication aux patients de plus de 12 ans, naïfs de traitement ayant plus de 200 CD4, charge virale inférieure à 100 000 et sans résistance connue ou suspectée chez les patients de plus de 12 ans, prétraités, ayant de façon stable une charge virale inférieure à 50 depuis au moins un an, plus de 350 CD4, et sans résistance connue.

Comme l'a expliqué Michel, c'est soit en première intention ayant une maladie peu grave soit en relais d'une trithérapie quand il y a une charge virale ou des CD4 très altérés.

Il demande un SMR important, un ASMR IV et un ISP.

Qui est pour un SMR important ?

M. le D^r BLONDON.- Nous ne distinguons pas ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Les deux indications se complètent.

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité

Ils demandent un ASMR IV. Qui est pour ?

M. le D^r BLONDON.- Pour quelle indication ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour les prétraités, il faut faire comme JULUCA, ASMR IV.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord. On sépare.

Chez les naïfs avec plus de 200 CD4 et une charge virale inférieure à 100 000, qui est pour un ASMR IV ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 15 voix

ASMR V : 1 voix

Dans la deuxième indication, en relais, chez les patients infectés par VIH-1, prétraités, ayant de façon stable une charge virale inférieure à 50 copies depuis au moins un an et plus de 350 CD4, sans résistance connue, Michel suggère ASMR V comme JULUCA. La firme demande un ASMR IV.

Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanime.

La firme demande un Intérêt de Santé Publique. Qui est pour, dans l'indication 1, patients naïfs ayant une infection peu grave ?

M. le D^r ROSENHEIM.- « Infection peu grave » pour le VIH, cela me semble un peu...

M^{me} DEGOS, Présidente.- Qui est pour l'intérêt de santé publique ?

(Il est procédé au vote.)

Reconnaissance d'ISP : 1 voix

Absence d'ISP : 13 voix

Abstention : 2

Dans la deuxième indication, pour les patients prétraités, qui est pour l'ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Reconnaissance d'ISP : 1 voix

Absence d'ISP : 15 voix

Il y a un vote en miroir, en dehors des indications 1 et 2, chez les naïfs avec charge virale supérieure à 100 000 ou moins de 200 CD4.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ceux qui n'entrent pas.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est SMR insuffisant.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est cela. Qui est pour un SMR important ? Modéré ? Faible ? Insuffisant ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité

[REDACTED], pour la HAS.- J'avais une remarque sur l'ISP chez le naïf. C'est un peu en contradiction avec la reconnaissance de progrès en termes de réduction de la morbidité.

M. le P^r CLANET.- Dans la doctrine, M^{me} [REDACTED], est-ce une amélioration significative du parcours de soin ?

M. le D^r ROSENHEIM.- J'ai du mal à répondre. Il n'y a pas vraiment d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. La seule morbidité que cela évite, c'est celle liée à la troisième molécule. C'est un peu tiré par les cheveux.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il y a une amélioration, mais elle n'est pas majeure.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Êtes-vous d'accord pour adopter sur table ? Je vais relire ce qui a été décidé, puisque vous ne reverrez plus le projet d'avis.

Dans les items du SMR, vous avez considéré que la maladie était grave dans les deux indications, que le rapport efficacité/effets indésirables était important, que ce médicament avait une place dans la stratégie thérapeutique, qu'il existe des alternatives et que ce médicament n'a pas d'ISP. Il est pris au remboursement dans deux indications avec un SMR important : la première est les patients affectés par VIH 1 à partir de l'âge de 12 ans naïfs, ayant plus de 200 CD4, une charge virale inférieure à 100 000 copies/ml et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules. Dans cette indication, vous avez voté un ASMR de niveau IV considérant que le médicament apporte une amélioration.

Dans l'indication 2, chez les patients prétraités, vous avez voté un SMR important et une ASMR de niveau V. Pour les considérants de l'ASMR, compte tenu de la non-infériorité

démontrée de cette bithérapie par rapport aux trithérapies conventionnelles chez des patients naïfs et chez des patients prétraités dont la charge virale est indétectable et sans antécédent d'échec ou de résistance en termes de réponse immunovirologique, de la barrière génétique de résistance élevée de cette association (absence de résistance observée dans les études), d'un profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses relativement favorables, de la réduction de l'exposition médicamenteuse, ce qui devrait améliorer la toxicité à long terme liée aux trithérapies à base de trois ou quatre antirétroviraux, de la transposabilité des résultats limitée chez les patients ayant un taux de CD4 bas (inférieur à 200) et ceux ayant une charge virale très élevée (supérieure à 100 000) et de l'absence de comparaison de cette bithérapie à la bithérapie JULUCA indiquée chez les patients prétraités virologiquement contrôlés.

Cela justifie le V.

M. le D^r ROSENHEIM.-Il faut rajouter les précautions en fonction de la grossesse.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui. On vous proposait de le mettre dans la stratégie thérapeutique : rappeler qu'il a une place là où vous avez voté un AMM important et rappeler qu'en l'absence d'AMM et de donnée, cela n'a pas de place dans la stratégie actuelle des patients en échec virologique et résistant aux inhibiteurs de l'intégrase et/ou aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, et que compte tenu des données actuelles de risque de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au premier trimestre de grossesse, vous ne recommandez pas DOVATO chez les femmes en âge de procréer.

Dans vos recommandations, lorsque la prescription du dolutégravir est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural et de la nécessité de suivre de contraception efficace. Il peut être prudent de réaliser un test de grossesse avant une première prescription de dolutégravir.

M. Le P^r THIERRY.- Et il y a aussi la remarque de TRT-5.

M. le D^r ROSENHEIM.- En mettant que c'est de l'ordre 2 kg.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je propose de le rajouter dans résumé/discussion plutôt que dans recommandations.

Je pense que c'est bien de l'ajouter dans l'avis puisque ça a été rapporté par les patients, sauf si c'est un risque spécifique sur lequel alerter. Je n'ai pas l'impression que c'est vos discussions.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est dans la recommandation, informe sur le risque.

M. le P^r CLANET.- Sur les possibilités d'une prise de poids.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans la partie recommandation, on informe sur la possibilité d'une prise de poids qui était soulignée par les associations de patients. Nous le relient au fait que les patients l'ont fait remonter.

