



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mars 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. DECTOVA 10 mg/ml — Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons à la grippe.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ces dossiers, tous les membres peuvent participer aux débats et au vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sarah va appeler le docteur Lina. Je rappelle le contenu d'intervention du docteur. Le bureau a jugé utile de prévoir une intervention du professeur Lina sur la prise en charge globale de la grippe, la maladie, et non pas une évaluation précise sur les médicaments. C'est une information générale sur la maladie de la grippe et les différentes modalités mise en œuvre en France. Ce n'est pas une expertise sur l'évaluation des médicaments.

(M. Lina est joint au téléphone.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le professeur Lina va faire une présentation sur slide. Nous allons la recevoir et la diffuser.

[REDACTED], pour la HAS.- Je ne sais pas s'il a préparé des slides.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pardon, ce sont des slides de [REDACTED]. J'ai mal compris l'information.

M. le P^r LINA.- Bonjour à tous. Désolé du retard. Les journées sont compliquées.

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Merci de nous avoir rejoints. La situation est compliquée. Merci doublement. Nous sommes contents de pouvoir vous écouter sur la stratégie dans la grippe. Ensuite, nous jugerons de l'intérêt des médicaments et de leur évaluation en termes de SMR et ASMR, mais vous avez la primauté sur le traitement antiviral de la grippe.

M. le P^r LINA.- En pratique, l'expérience de la grippe endémique en 2009, nous donne les intérêts et les limites de la prise en charge de la grippe d'un point de vue thérapeutique en parlant spécifiquement des inhibiteurs de neuraminidase, mais d'autres molécules sortent, notamment le baloxavir marboxil, le pimodivir, qui sont des molécules complémentaires.

Nous savons aujourd'hui que, dans le cadre de ces infections qui sont, pour la majorité des cas, des infections simples et de courte durée, pour lesquelles une guérison urologique est observée en cinq jours et une guérison clinique entre cinq et 10 jours, selon si on compte la toux ou pas comme symptôme, le traitement utilisé est purement symptomatique dans la majorité de ces infections. Il est exceptionnel d'utiliser les antiviraux dans ces contextes. Seules quelques prescriptions se font. Il n'y a pas de travail montrant un vrai bénéfice et un gain en termes de durée de maladie sur des gripes simples.

Les habitudes prises en France par rapport à l'utilisation des antiviraux dans le contexte de la grippe concernent les gripes avec des formes suffisamment importantes pour justifier une hospitalisation. Cette hospitalisation peut être liée à deux choses. Premièrement, l'état

clinique du patient, notamment la notion de comorbidité. Puis, les patients présentant d'emblée des formes considérées comme plus sévères, puisque accompagnées de signes d'alerte, celui le plus important étant l'essoufflement.

Parmi les patients avec comorbidité avec sur-risque en cas d'infection grippale, nous nous appuyons sur les patients dans les recommandations vaccinales. Actuellement, sur la prise en charge thérapeutique, il est accepté de dire que les patients justifiant d'une hospitalisation pour les deux raisons que j'ai données, il est légitime de proposer un traitement antiviral essentiellement à base de TAMIFLU, puisque les autres ont disparu. Ce traitement antiviral a pour objectif de réduire le risque de surinfection bactérienne, de réduire le risque de passer dans un stade plus grave de la maladie, et de faire un séjour en réanimation.

Cela a un bénéfice mesuré en termes de réduction de la durée des symptômes. Potentiellement, certaines études ont montré une réduction de la mortalité.

Nous voyons que ces produits ont un certain nombre de limites, notamment lorsque nous avons affaire aux patients immunodéprimés. Chez ces patients, la mise en place du traitement antiviral ne permet souvent pas de contrôler l'infection. Nous observons chez ces patients des excrétions virales parfois extrêmement prolongées. Nous voyons aussi des mutations de résistance entre le troisième et le cinquième jour du traitement. Ceci survient essentiellement quand il y a des infections avec virus H1N1, et l'apparition d'une substitution appelée H275Y qui confère un haut niveau de résistance aux antiviraux. Cette émergence chez les immunodéprimés est observée presque systématiquement.

Le risque de résistance est aussi observé de temps en temps sur le H3N2, mais elle est moins fréquente. Sur les virus B également, mais également moins fréquente.

Sur la tolérance des antiviraux, nous considérons qu'elle est excellente. Nous observons, comme effet secondaire principal, les troubles gastro-intestinaux, notamment des douleurs abdominales, parfois des nausées et des vomissements, et un peu de diarrhée. Dans certaines études, c'était à peine plus que le placebo. Vous le retrouverez. D'autres, c'était plus fréquent. Un patient sur cinq ou six présente ces effets secondaires, qui cessent à l'arrêt du traitement.

Il est évoqué des problèmes psychiatriques chez les adolescents. Il est difficile d'avoir une réponse claire. Des études en méta-analyse semblaient montrer qu'il n'y avait pas de sur-risque particulier.

Dans l'esprit de certains cliniciens, l'utilisation du zanamivir chez les patients hospitalisés, pour des formes graves ou avec des pathologies sous-jacentes qui risquent de les amener vers des formes graves, fait partie, pour ceux qui connaissent bien la grippe, de ce que l'on considère comme le standard of care, utilisé de façon régulière, pas de façon systématique, mais pas mal de patients sont traités comme cela.

Le zanamivir par voie intraveineuse est aussi en développement. Il est intéressant, parce qu'il permet de se substituer à l'oséltamivir pour les patients graves, notamment quand on veut administrer par voie intraveineuse, même si nous savons que l'oséltamivir passe très bien et qu'il n'y a pas de problème de bio-disponibilité, même si les patients ne s'alimentent plus, parce que cela passe très bien dans les sondes de gavage.

En revanche, la valeur ajoutée du zanamivir par rapport à l'oséltamivir, c'est sa résistance à l'émergence de résistance aux antiviraux. C'est un produit plus robuste, dans le sens où les fréquences de résistance observées au cours des traitements sous zanamivir sont très nettement inférieures à ce qui est observé avec oséltamivir.

Dans certaines formes graves, cela peut être une molécule de recours, permettant de basculer sur un produit ayant une efficacité qui n'est pas intrinsèquement supérieure à celle de l'oséltamivir, mais pour lequel il y a un risque d'émergence de résistance significativement inférieure à ce que l'on observe avec l'oséltamivir, tant pour le H1N1, que pour le H3N2. Cette molécule a son intérêt dans ces conditions, car on peut avoir une première ligne thérapeutique et commencer avec de l'oséltamivir et si une résistance se développe basculer vers le zanamivir.

Dans le périmètre des inhibiteurs de la neuraminidase, il y a deux autres produits qui existent, mais qui ne sont pas commercialisés en France, qui sont le peramivir et le laninamivir.

Le peramivir a un profil qui ressemble beaucoup à celui de l'oséltamivir. Il est administré par voie injectable et non par voie orale. La Corée, le Japon et les États-Unis ont une AMM. Le produit est disponible dans ces pays. Plein d'autres pays ont pu le choisir de ne pas le prendre. Le profil de tolérance est sensiblement le même que celui d'oséltamivir. Le profil d'émergence de résistance est sensiblement le même. Il n'y a pas de valeur ajoutée.

Le deuxième produit, c'est le laninamivir, beaucoup plus proche que le zanamivir. Pour faire simple, c'est une double molécule de zanamivir. C'est par voie inhalée qu'il est administré. On ne donne qu'une dose, parce qu'il a une durée de vie extrêmement longue. Il a un bon profil de tolérance, et vis-à-vis de la résistance d'émergence de résistance. Il est assez bas. Seul le Japon l'utilise pour l'instant.

Voilà pour le périmètre des inhibiteurs de la neuraminidase. En développement, il y a des inhibiteurs de la polymérase. La polymérase virale contient trois sous-protéines, la protéine acide et deux protéines basiques un et deux. Les deux molécules dont je vais parler, le pimodivir, développé par Johnson et Johnson et le baloxavir marboxil qui vient de chez Gilead, ne ciblent pas les mêmes protéines, mais elles ont le même spectre d'action in fine. C'est un blocage d'une fonction de la polymérase et de la synthèse des ARN, messagers ou néo ARN viraux.

Les premières données que l'on a vues sur le baloxavir marboxil, pro-drogue, qui est administrable par voie orale... Il y a longtemps que je n'ai pas relu... De temps en temps, je peux avoir une imprécision, je suis désolé. Elle a un intérêt virologiquement, elle permet, dans les modèles observés in vitro, in vivo et chez l'homme, d'entraîner une réduction de la charge virale extrêmement rapide, puisqu'il a été observé jusqu'à quatre logs de réduction de la charge virale dans un prélèvement nasal, 24 heures après l'administration du traitement, sachant qu'il est monodose, et que nous avons une bonne efficacité virologique largement supérieure à celle observée avec le l'oséltamivir et le zanamivir.

En revanche, nous avons observé que la molécule induit le risque d'apparition de résistance, et notamment pour les virus H3N2, plus que pour les virus H1N1, avec la mutation, la I38T,

observée régulièrement lorsque l'on fait le screening des virus détectables chez les personnes infectées.

À l'instar de ce qui a été observé avec l'oséltamivir et la résistance H275Y, ces virus résistants sont potentiellement transmissibles également. Il y a eu des cas de transmission de virus résistant d'une personne traitée à une personne en contact avec la personne malade.

La résistance est estimée jusqu'à 30 % de certains enfants traités avec le baloxavir marboxil, et lorsqu'il s'agissait du virus H3N2. Une question posée, c'était de savoir si le traitement monodose n'était pas quelque chose qu'il fallait éventuellement rediscuter pour mettre une deuxième dose à J3 ou J4. Le laboratoire n'envisage pas cette option pour l'instant.

Nous voyons aussi, de temps en temps, quand la résistance apparaît, un rebond virologique, une ré-ascension de la charge virale à J3, J4, chez les patients, lorsque cette résistance émerge. Finalement, c'est par le biais de ce rebond virologique qu'il a été observé que ces mutations de résistance pouvaient apparaître de façon fréquente.

Plusieurs études ont été faites pour voir si une résistance de fond existait dans les virus qui circulent au jour le jour avant l'utilisation du Baloxavir marboxil. Il n'y a pas, ou de façon très exceptionnelle, de virus présentant cette mutation I38T, qui pourrait être amenée à générer rapidement la sélection d'un variant résistant qui pourrait diffuser de façon abondante dans la population générale.

Concernant la deuxième molécule, le pimodivir, nous sommes encore dans des essais de phase 3. Il y a encore des informations à récupérer sur la tolérance des produits. Nous n'avons pas de données précises sur les profils de résistance, même s'il y en aura. Il y en aura. Les données disponibles dans la littérature ne sont pas assez robustes pour avoir un avis sur le risque de résistance. En termes d'efficacité, nous savons que nous nous attendons à avoir une efficacité virologique moins bonne que celle observée avec le Baloxavir marboxil et qui ressemblerait à celle observée avec l'oséltamivir.

L'ensemble de ces produits, en termes d'efficacité clinique, se ressemblent beaucoup. Même en cas de forme grave, le bénéfice clinique obtenu par ces molécules est de l'ordre de un jour par rapport à la durée moyenne des symptômes des personnes non traitées. La vision peut être jugée un peu courte. Il y a les autres bénéfices à explorer aussi, en termes de risques de surinfection bactérienne, risque d'admission en réanimation, et décès. Je n'ai pas vu de données suffisamment riches pour emporter des convictions sur l'ensemble de ces marqueurs. Voilà ce que je souhaitais vous dire. Si vous avez des questions, je suis prêt à répondre.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Votre intervention colle parfaitement à ce que nous souhaitons, recadrer la maladie et les circonstances dans lesquelles nous devons prescrire un médicament antiviral, puis nous allons étudier différents médicaments en les évaluant avec nos critères habituels. Merci beaucoup pour cette mise au point.

M. Le Pr MERCIER.- Merci pour votre intervention. Dans la grippe peu sévère, vous avez très bien dit, finalement, cela raccourcit un peu les symptômes, mais cela a-t-il un impact clinique significatif ? Est-ce que cela vaut le coup ?

M. le P^r LINA.- Il faut être carré, objectivement. Dans la grippe banale, simple, le bénéfice attendu avec les inhibiteurs de la neuraminidase, je n'ai pas de données pour le marboxil, mais il semble que ce soit à peu près pareil, le bénéfice clinique est de l'ordre en moyenne d'un jour par rapport à la durée normale de la maladie.

Par ailleurs, nous savons aussi que le délai de prescription des inhibiteurs de la polymérase ou de la neuraminidase impacte sur l'efficacité clinique. Des essais ont été faits, où les produits étaient administrés dès le début des symptômes. Nous voyions que le bénéfice était plus important que ce que nous avons en pratique, dans la vraie vie.

Si vous donnez une heure après l'apparition du symptôme des inhibiteurs de la neuraminidase, vous pouvez avoir la durée de la maladie qui ne fait plus qu'un jour et demi à deux jours. Si nous dépassons six et 12 heures, nous retombons sur des chiffres qui ressemblent à ceux que nous avons vus. Nous perdons deux jours, puis un jour de durée de maladie.

Par rapport à la réalité de la mise en œuvre du traitement, imaginer que dans la grippe simple, l'on puisse avoir un bénéfice clinique supérieur à un jour est illusoire. Nous entrons dans ce que vous disiez. Dans la grippe peu sévère, le bénéfice attendu n'est pas très important.

M. Le P^r MERCIER.- Pour avoir été dans le passé réanimateur, puis urgentiste, nous sommes confrontés avec un petit nombre de malades, mais qui sont très frappants, qui évoluent vers une grippe maligne du type SDRA, et pour lequel nous avons envie de faire quelque chose, surtout dans une période endémique où nous sommes en train de revivre la paranoïa de la grippe 2009.

Dans ce que nous avons vu et évalué, la forme zanamivir intraveineuse plus ou moins associée avec de l'oséltamivir, malheureusement, ne donnait aucune différence.

M. le P^r LINA.- Au contraire, il y avait un antagonisme. Il n'est pas recommandé de combiner oséltamivir et zanamivir. C'est un essai que nous avons fait, je ne sais pas si vous l'avez vu, nous l'avons publié avec Xavier Duval, il y avait une inhibition lorsque l'on associait les deux molécules.

Aujourd'hui, c'est consensuel. On n'administre pas en même temps oséltamivir et zanamivir. Mais nous pouvons les utiliser en séquence, soit commencer avec oséltamivir, plus simple d'administration et continuer avec le zanamivir, notamment en IV dans les formes graves. Nous avons eu un doute sur le profil de sécurité du zanamivir IV. On disait qu'il pouvait provoquer des lésions hépatiques. Nous sommes rassurés, mais c'est une molécule de deuxième ligne.

M. Le P^r MERCIER.- Quand les bras ont été comparés à deux posologies de zanamivir, de mémoire, 300 mg et 600 mg, cela ne fait pas de différence avec les 75 mg per os d'oséltamivir dans les formes sévères.

Nous en arrivons au bout de notre analyse à nous demander si ces médicaments sont efficaces. Dans le seul essai qui a été fait pour répondre à la question de savoir si, oui ou non,

cela a un intérêt pour traiter une forme grave de grippe, la réponse est qu'il n'y avait aucune différence. Nous sommes un peu ébranlés dans la poursuite de ces médicaments.

Votre avis d'expert serait-il que si ces médicaments n'étaient plus pris en charge, ceci poserait des problèmes ?

M. le P^r LINA.- Aujourd'hui, des réanimateurs qui connaissent bien la grippe, qui sont amenés à voir des patients sous SDRA, ou des patients qui font des formes qui ne sont pas forcément nécessitant de l'Ecmo, mais qui peuvent être des formes très sévères, ils ont le sentiment que les inhibiteurs des neuraminidases ont un rôle modeste, mais permettent d'avoir une meilleure gestion des patients.

Des méta-analyses ont montré que, notamment durant la pandémie de 2009, mais cela a été conforté par des études après, il y a un bénéfice qui n'est pas un bénéfice en termes de durée de maladie, mais en termes de complication associée à la maladie. Je pense que ce serait un message très compliqué que de dire que, finalement, après avoir utilisé ces produits pendant pratiquement une dizaine d'années, on se dit que cela ne marche pas que cela ne fait rien.

Comme je vous le disais, le Baloxavir marboxil, ayant un impact très important sur la charge virale des patients, n'a pas de différence en termes de profil d'efficacité clinique par rapport à l'oséltamivir. Si vous dites que l'oséltamivir n'est pas une valeur ajoutée, vous ne pouvez pas retenir le Baloxavir. Vous ne serez pas cohérents.

Les molécules ont des limites, mais ont leur intérêt. Il manque aujourd'hui une composante de la prise en charge thérapeutique de ces patients, qui est la réponse de l'hôte, et la compréhension de ce qu'il convient de faire pour moduler la cascade cyclothyrique qui apparaît. Ces antiviraux ne sont jamais que des antiviraux. Ils ne peuvent faire que ce qu'ils peuvent faire, à savoir inhiber la réplication du virus et éventuellement sa transmission aux cellules à côté. Ils ne peuvent pas lutter contre le phénomène inflammatoire installé du fait de l'infection virale.

Ces molécules, malgré le fait qu'elles ont une valeur ajoutée modeste, doivent faire partie de l'ensemble de l'arsenal thérapeutique mis en œuvre pour contrôler les gripes sévères et en particulier celles en réanimation. Si jamais on n'avait plus ces produits, nous serions probablement moins bien armés pour lutter contre ces gripes graves que lorsque nous les avons.

M. Le P^r MERCIER.- C'est votre sentiment, mais l'essai randomisé publié en 2017 n'apporte pas de preuve que ceci apporte quelque chose. Le sentiment, je l'ai ressenti de nos amis réanimateurs, mais nous n'avons pas sur la table un essai, mais le zanamivir par voie intraveineuse a été développé à la demande de la FDA, justement pour répondre à la question. Quelque part, cet essai randomisé, c'est 97 centres dans 26 pays et au bout du bout, nous n'avons aucune différence. C'est difficile pour l'expert ou le rapporteur que je suis. C'est pourquoi je voulais entendre votre opinion.

M. le P^r LINA.- Si vous avez bien suivi mon avis personnel vis-à-vis du zanamivir IV, c'est que ce n'est pas une molécule de première intention, certainement pas. Par ailleurs, l'expérience de l'utilisation de l'oséltamivir chez les patients qui font des formes graves, ce sont des méta-

analyses avec toutes les limites, non pas des essais. Bien sûr, je suis parfaitement conscient des biais et de tout ce qui peut conduire à une interprétation partiellement erronée de tous ces résultats, mais cela réduit le risque de surinfection bactérienne, de formes plus graves et dans certains cas, réduire les risques de décès.

Or, ces molécules sont fragiles vis-à-vis du H1N1. Il donne des formes graves chez les adultes modérément âgés, le groupe d'âge de 50 à 70 ans. Nous voyons les formes les plus graves d'infection avec H1N1, plus qu'avec les personnes âgées qui gardent une immunité très ancienne qui les protège partiellement.

Avec ce virus résistant, nous sommes démunis. Pouvoir allumer la cartouche zanimivir pour passer un cap est probablement intéressant. Cela va correspondre à un niveau de prescription de l'ordre de quelques centaines de doses par an en France. Une centaine de traitements par an en France, mais cela peut être malgré tout utile. C'est un sentiment, mais il est très personnel, de nouveau.

M. LE PRÉSIDENT.- Mais c'est un sentiment d'expert. Nous vous remercions. Vous êtes assez formel sur cette stratégie. Vous avez parlé des immunodéprimés. Qu'est-ce que vous avez dit ?

M. le Pr LINA.- Comme leur réponse immunitaire ne leur permet pas d'éliminer le virus, l'antiviral, ce sont des viraux statiques. Pour éliminer le virus, il faut un système immunitaire performant. Les patients immunodéprimés ne sont pas capables d'éliminer le virus, mais il se met en place une pression de sélection avec l'utilisation de l'oséltamivir qui fait qu'à J5 du traitement, apparaissent des résistances aux inhibiteurs de la neuraminidase, notamment lorsqu'est utilisé l'oséltamivir pour l'infection H1N1. Nous l'observons pour tous nos patients immunodéprimés qui sont mis sous oséltamivir de façon systématique.

À ce moment, il n'y a plus d'effet thérapeutique de l'inhibiteur de la neuraminidase. Si nous pouvons basculer sur le zanamivir, cela peut permettre de passer un cap.

M. Le Pr SAINT JEAN.- Je suis médecin gériatre. Vous avez évoqué la problématique de l'émergence de résistance virale liée à l'utilisation des médicaments. Ces virus mutés ont-ils une agressivité plus marquée que les virus sauvages ou est-ce que cela ne change pas grand-chose ?

M. le Pr LINA.- La résistance n'est pas associée à de la virulence. C'est différent. Le virus ne présente pas de caractère de virulence ajoutée lorsqu'il devient résistant. C'est comme si vous me demandiez si le pneumocoque résistant à la pénicilline était plus dangereux que celui sensible à la pénicilline. Cette résistance ne génère pas de pathogenèse additionnelle, mais cela complique la prise en charge thérapeutique. Il n'y a pas de virulence associée à la résistance.

M. Le Pr SAINT JEAN.- Dans les recommandations, c'est proposé dans les populations gériatriques et les institutions, cela ne repose sur aucune donnée de littérature, ce qui aurait été facile à faire, vu la fréquence du sujet et le fait que les médicaments sont disponibles depuis 20 ans. Je voudrais votre sentiment sur l'utilisation qui fait partie des recommandations dans les maisons de retraite et les hôpitaux gériatriques.

M. le P^r LINA.- La question est double et elle est très bonne. C'est quelque chose que je n'ai pas abordé. En termes de prise en charge individuelle, je suis d'accord avec vous, les données que nous avons sur l'intérêt individuel de l'oséltamivir chez une personne âgée ne sont pas très robustes. C'est plus par un phénomène d'entraînement par rapport à ce que l'on voit vis-à-vis des autres groupes à risque, que nous administrons l'oséltamivir sur l'individu âgé qui présente une grippe, en se disant que cela peut permettre d'éliminer le virus plus rapidement et de passer un cap.

Là où nous sommes plus sûrs de l'effet, c'est la maîtrise des épidémies dans les EHPAD. Nous avons des données expérimentales, mesurées avec Santé Publique France, et qui sont assez robustes pour montrer que, lorsque l'épidémie commence dans une EHPAD, la stratégie proposée pour la prise en charge, c'est à partir du moment où on a démontré que c'est un virus qui circulait que les patients étaient traités. Nous donnions des inhibiteurs de la neuraminidase à dose préemptive et non pas demi-dose prophylactique, qui n'est pas aussi bonne. Avec une action rapide, nous cassions immédiatement la dynamique de l'épidémie, permettant d'éviter une épidémie étendue dans les EHPAD. Avant l'utilisation des inhibiteurs de neuraminidase, il y avait parfois 60 % des patients qui pouvaient être infectés.

C'est un bénéfice montré et démontré pour oséltamivir. Parlez-en à Daniel Lévy-Bruhl, de Santé Publique France. C'est une stratégie qui nous permet de réduire l'impact des épidémies de grippe dans les EHPAD. C'est un effet qui est lié à l'utilisation de l'oséltamivir plus le renforcement des mesures d'hygiène et des mesures barrières.

Par rapport à votre question sur la gériatrie, en prise en charge individuelle, probablement que l'effet est marginal. En prise en charge d'une épidémie au sein d'une structure de soin, nous avons montré que c'était efficace et utile.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous allons vous libérer et vous souhaiter bon courage. Nous allons continuer l'évaluation des médicaments.

M. le P^r LINA.- N'hésitez pas, si vous avez des questions, je pourrais répondre par écrit. Si vous souhaitez parler, pas de problème.

(L'expert raccroche)

██████████ nous te cédon la parole.

██████████, pour la HAS.- Vous allez examiner trois antiviraux ayant une indication dans la grippe. Nous allons commencer par l'inscription. Les champs d'évaluation sont un peu différents. Il y a deux produits vus dans le cadre du renouvellement d'inscription, qui sont le zanamivir par voie inhalée, le RELENZA, et TAMIFLU, l'oséltamivir par voie orale. Nous les verrons dans le cadre du renouvellement d'inscription.

Nous allons commencer par examiner le zanamivir par voie injectable, la spécialité Dectova, du laboratoire GSK, qui sollicite une inscription dans l'indication de son AMM, à savoir le traitement de la grippe chez l'adulte et l'enfant âgé de six mois et plus dans le cadre d'une infection grippale compliquée et pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit lorsque le virus

de la grippe présente une résistance connue ou suspectée aux autres antiviraux, soit lorsque le traitement par voie injectable est nécessaire.

Cela correspond à un cadre très particulier, qui correspond à celui évoqué par le professeur Lina, soit une indication dans le cadre d'un traitement curatif des infections compliquées quand les autres inhibiteurs de neuraminidase ne peuvent pas être utilisés, soit par leur voie d'administration, soit par le fait de suspicion de résistance.

Voilà pour l'indication de ce produit. Tous les antiviraux utilisables dans la grippe ont une précision dans leur indication qui indique qu'ils doivent être utilisés dans le cadre des recommandations officielles. En France, elles sont émises par le Haut Conseil de la Santé Publique. Il a émis une recommandation en mars 2018 sur l'utilisation de ces produits dans le cadre des épidémies saisonnières grippales.

La place du Dectova, du zanamivir IV, n'est pas évoquée dans ce document du HCSP qui date de mars 2018, puisque le produit ne disposait alors pas encore d'une AMM. Il convient aussi de noter que l'AMM a été octroyée en 2018, mais le produit était déjà disponible en France via une ATU, depuis novembre 2009. Dectova avait une ATU en France et pouvait être utilisé.

Au cours des dix dernières années, une vingtaine de patients par an étaient traités avec ce produit en France.

Autre point, l'autorisation de mise sur le marché a été obtenue sous des circonstances exceptionnelles que nous évoquerons dans les données cliniques. Elles sont un peu particulières. L'AMM sera revue régulièrement. Trois pays avaient donné un avis défavorable à l'obtention de l'AMM. Nous allons y revenir.

Pour ces dossiers, nous avons deux rapporteurs internes, Jean-Christophe Mercier et le professeur Olivier Saint-Jean à qui je céderai la parole.

Nous avons reçu les rapports écrits qui vous ont été transmis, de Michel Rosenheim en tant qu'expert extérieur.

Avant de céder la parole, pour Dectova, les données particulières dont je parlais, c'est le fait que l'AMM repose sur une étude de phase 3, comparative avec trois bras. Un bras zanamivir IV à 600 mg qui correspond à la posologie de l'AMM de Dectova, un bras avec le zanamivir IV à 300 mg, qui n'a pas obtenu l'AMM, et un troisième bras avec l'oséltamivir, le TAMIFLU, à 75 mg. C'était une étude comparative de ces trois bras, en double aveugle randomisé, et c'était une étude de supériorité.

L'objectif était de démontrer la supériorité du zanamivir 600 mg. C'est ce qu'évoquait le professeur Mercier, l'étude n'a pas atteint l'objectif principal, démontrer en matière de délai de réponse clinique la supériorité du zanamivir 600 mg sur l'oséltamivir voie orale ou 300 mg de zanamivir.

Pour les données cliniques, je laisse la parole aux experts et je compléterai en fonction de ce qui vous semble utile.

M. Le P^r MERCIER.- Je vous ai fait un rapport qui m'a demandé un peu de temps, et grâce à des copier-coller, cela a permis de mettre des figures.

Les conditions de l'essai, il faut les rappeler. Devant l'urgence thérapeutique, un plan de développement a été négocié qui a abouti à cette forme intraveineuse. Si vous regardez les figures 2 et 3 de la publication du Lancet Respiratory Medicine 2017, les courbes de réponse clinique ou de baisse du titre viral sont exactement superposées. Nous n'avons pas de bras placebo. C'est un peu comme dans les cancers. Nous avons une PFS. Est-ce que cela fait une différence sur la survie ? La réponse est non. Il n'y a rien. Il n'y a vraiment rien, aucune différence. C'est objectivement ce que nous constatons.

J'ai bien entendu ce qu'a dit l'expert. Il y a des sentiments de, mais nous sommes très gênés aux entournures. Le zanamivir intraveineux n'apporte rien par rapport à l'oseltamivir per os, en termes de réponse virale, de réponse clinique et pronostique. Olivier, as-tu une opinion différente de la mienne sur ce sujet ?

M. Le P^r SAINT JEAN.- Non, la variable de résultat qui a été conçue par les promoteurs de l'essai est composite avec une pression systolique supérieure à 90, l'absence d'oxygène, la température. C'est une drôle de variable, très composite. Je ne pense pas que l'on puisse en tirer quelque chose.

Quand nous regardons quelques résultats sur quelque chose qui pourrait avoir du sens, le temps d'utilisation d'oxygénothérapie, il n'y a pas de différence entre les trois groupes. L'absence d'effet de bras placebo nous gêne considérablement, si ce n'est qu'il n'y a aucun autre travail de référence permettant de dire que le TAMIFLU ait le moindre effet. Je partage ton opinion qui est que cet essai ne nous apporte rien. Nous ne pouvons pas en conclure quoi que ce soit sur l'efficacité du médicament, donc pas d'efficacité démontrée.

M. Le P^r MERCIER.- Les critères durs que sont la mortalité globale, la durée de séjour en hospitalisation, la durée de séjour en réanimation, c'est la même chose entre les trois bras. Cela ne fait rien sur la survie et la mortalité entre les trois bras, et cela ne fait rien sur des critères de morbidité.

M. le D^r KOUZAN.- A-t-il eu une évaluation de l'efficacité en fonction du délai de traitement par rapport à l'apparition des symptômes ?

M. Le P^r MERCIER.- Oui.

M. Le P^r SAINT JEAN.- À ma connaissance, cela ne sort pas.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a un problème de puissance. 626 patients ont été inclus sur 97 institutions dans 26 pays sur je ne sais plus combien d'années. Peut-être qu'avec 2000 patients, quelque chose serait sorti. Mais à 600 patients, rien n'est sorti.

M. Le P^r SAINT JEAN.- Sur la précocité, cela ne sort pas.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED], sur l'avis de Michel Rosenheim.

██████████, pour la HAS.- Il indique qu'il n'y a pas eu de différence statistiquement significative pour aucune des variables dont l'analyse était prévue au protocole et il conclut en disant que Dectova n'a pas démontré sa supériorité chez des patients atteints de grippe sévère par rapport à l'oséltamivir, que ceci ne permet pas de conclure à la non-infériorité, puisque telle n'a pas été la conception de l'étude, laquelle ne comportait également pas la possibilité de passer de la supériorité à la non-infériorité et que cette absence de preuve implique selon lui un SMR insuffisant et donc une absence d'ASMR.

M. Le P^r MERCIER.- C'étaient nos deux conclusions sur le zanamivir IV, avec la seule réticence, c'est l'opinion d'expert de Bruno Lina que nous respectons. Mais objectivement, il n'y a rien.

M. Le P^r GUILLOT.- Je vais me faire l'avocat du diable. Il est vrai que nous sommes en difficulté avec cet essai, qui est bizarrement fichu, qui ne montre pas ce qu'il a voulu montrer. Après, faut-il partir de l'idée que le TAMIFLU a une petite efficacité ?

M. Le P^r MERCIER.- C'est le zanamivir intraveineux.

M^{me} XXXXXXXX, pour la HAS.- Oui, c'est la supériorité par rapport à TAMIFLU. Je pense que c'est ce que Michel voulait indiquer dans son rapport. Il s'est posé la question que vous vous posez. C'était une étude de supériorité par rapport à TAMIFLU. Si TAMIFLU a une petite efficacité... Nous ne savons pas s'il est inférieur. C'est ce que dit Michel.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est bien la grosse difficulté. La seule chose qui a un peu d'intérêt, c'est le fait qu'il soit disponible par voie veineuse et non pas orale. Dans les situations où la voie orale est impossible, la mise dans une sonde de gavage est difficile, la voie intraveineuse pourrait avoir un intérêt. Ce sont les questions que je me pose. Mais cela ne repose pas sur grand-chose. Une étude de supériorité qui ne montre pas de supériorité ne montre rien du tout.

N'y a-t-il pas une perte de chance par rapport aux patients qui sont en difficulté de supprimer la voie veineuse ? C'est la question que je pose.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu es un bon avocat. On peut se poser la question et nous n'avons pas la réponse.

M. le D^r VANIER.- Pour la question de savoir si ce n'était pas contre placebo et que du coup, l'on se compare au TAMIFLU, lorsque l'on regarde les résultats de TAMIFLU, ce n'est pas grandiose. Je trouve sidérant de discuter pour savoir si un truc pour lequel il n'y a pas de preuve qui est prescrit uniquement quand le premier truc ne sert à rien, on le prescrit pour que cela ne serve à rien... Je suis vraiment sidéré de discuter de manière aussi complexe que cela le dossier et voir même que Dectova ait eu l'AMM. Je me pose la question de savoir comment nous avons pu en arriver là. Je pense que la communauté médicale n'accepte pas que c'est grotesque et incongru que, sur un truc aussi banal que la grippe, nous soyons à poil. Nous aspergeons les gens avec un truc qui ne fait pas de mal ni de bien. Comme cela, nous avons l'impression de faire quelque chose et niveau conscience, cela va mieux.

Il vaut peut-être mieux accepter que s'il y a un tel décalage entre une hypothèse physiopathologique, qui est censée être simple, qui est le fait de se dire que c'est un virus,

que l'on bloque sa réplication virale, que cela devrait faire quelque chose, et l'on ne montre pas d'effet, c'est que l'on n'a pas compris quelque chose dans la physiopathologie de la grippe. On arrête avec l'hypothèse et on admet que cela ne sert à rien.

M. LE PRÉSIDENT.- Antoine, j'adhère à tes réflexions philosophiques qui reposent sur des bases saines.

Nous pouvons clore le dossier. Nous sommes là pour évaluer des dossiers. Des dossiers sont bien documentés et d'autres non. Certains ont des résultats positifs et d'autres non. Nous allons voter, si vous le voulez bien, sur zanimivir voie intraveineuse.

[REDACTED], pour la HAS.- Le laboratoire sollicite un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'infection compliquée par le virus de la grippe dans les situations décrites par l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est pour un SMR modéré ? Qui est pour un SMR faible ? Insuffisant ? Qui s'abstient ?

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 2 voix

SMR insuffisant : 14 voix

Merci beaucoup. Nous pouvons adopter sur table.

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