



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 février 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. TROGARZO – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Le chef de projet est [REDACTED] et l'expert Michel Rosenheim. [REDACTED], tu as la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- Merci.

Pour TROGARZO, c'est une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics. C'est une solution pour perfusion. C'est un anticorps monoclonal humanisé de l'immunoglobuline G de type IgG4, qui dispose d'une AMM depuis le 26 septembre 2019, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.

Il s'agit d'un médicament qui se situe en dernier recours dans les situations d'impasse thérapeutique, chez les patients qui ont expérimenté déjà plusieurs lignes de traitement avec les antiviraux disponibles.

Ce médicament a bénéficié d'une ATU nominative entre le 10 août 2018 et le 31 septembre 2019 et puis d'une ATU de cohorte à partir du 31 septembre 2019. 41 ATU nominatives ont été accordées pour 24 patients. Actuellement, selon les données actualisées du laboratoire, 12 patients sont sous ATU de cohorte, dont 6 probablement sous ATU nominative.

Concernant le besoin médical, j'aimerais rappeler qu'il y a six classes d'antirétroviraux pour la prise en charge de l'infection par le VIH. Ces médicaments peuvent être classés en deux grands groupes, ceux qui vont agir au niveau extracellulaire en empêchant le virus d'entrer dans la cellule et ceux qui vont agir au niveau de la cellule de l'hôte, qui vont inhiber le processus de réplication et de multiplication cellulaire.

Dans la stratégie thérapeutique actuelle, les options de première ligne sont essentiellement des médicaments qui agissent au niveau intracellulaire en raison de leur activité antivirale puissante, de leur commodité d'emploi, car il existe maintenant des combinaisons en comprimé par jour et de leur bon profil de tolérance. Les médicaments qui agissent au niveau extracellulaire sont appelés « les inhibiteurs d'entrée ». On peut les grouper selon l'étape du processus qu'ils inhibent. Il y a un groupe qui agit au niveau des lymphocytes CD4 ou les corécepteurs R5 ou R4, appelés inhibiteurs d'attachement. Nous en avons d'autres qui agissent au niveau de l'étape ultime avant pénétration, les inhibiteurs de fusion, qui inhibent la fusion entre la membrane cellulaire virale et la membrane de la cellule hôte.

Le premier représentant de cette classe des inhibiteurs d'entrée est le FUZEON (enfuvirtide), disponible en France depuis 2003. Il s'administre en injection sous-cutanée. Il a une puissante activité antivirale mais son intérêt est actuellement limité par l'administration sous-cutanée en

raison des effets indésirables locaux assez fréquents. La commission lui avait attribué un SMR important et une ASMR de niveau III dans la prise en charge en dernier recours.

Le deuxième représentant est le maraviroc qui inhibe seulement les récepteurs R5. Il s'administre par voie orale, mais son intérêt est limité par la nécessité d'un test compagnon pour déterminer le tropisme viral avant de l'utiliser. Il a été examiné en 2008 par la Commission dans les situations d'échec thérapeutique. La commission lui avait attribué une ASMR de niveau IV dans la prise en charge.

Le médicament que vous examinez agit sur les récepteurs CD4 ainsi que les corécepteurs. Il s'agit d'un inhibiteur d'entrée. Son avantage est qu'il est actif sur le virus indépendamment du type de récepteur. C'est un atout de cette molécule par rapport au maraviroc.

Le dossier présenté par la firme s'appuie sur trois études, une de phase I et deux de phase III dont l'objectif était d'évaluer l'activité antivirale du produit, et une étude d'accès élargi dont l'objectif était plutôt d'évaluer la tolérance.

Sur la base de ces données, le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique chez les patients adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif. Ils revendiquent un ISP. En termes de population, ils revendiquent un maximum de 200 patients en France.

J'ai sollicité Michel Rosenheim en tant que rapporteur. Il a présenté un rapport écrit actualisé qui vous a été adressé. Nous n'avons pas de contribution d'association de patients.

Je lis intégralement le rapport de Michel.

M. LE PRÉSIDENT. - Il a été adressé, hormis le fait qu'il a été actualisé.

██████████, pour la HAS, a été actualisé.

M. LE PRÉSIDENT. - Nous l'avons reçu.

██████████ pour la HAS.- Pour le contexte, il rappelle que l'ibalizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4, dirigé contre l'antigène CD4, inhibant ainsi la liaison du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) à son récepteur, prélude à la fusion entre la membrane cellulaire et l'enveloppe du virus et à sa pénétration dans la cellule.

Il s'agit donc d'un inhibiteur de fusion (ou inhibiteur d'entrée), au même titre que le maraviroc, l'enfuvirtide ou T-20 et le fostemsavir, en cours de développement. Contrairement au maraviroc, son activité serait indépendante de la nature du co-récepteur du VIH-1, CCR5 ou CXCR4.

L'ibalizumab est supposé se lier à un épitope conformationnel, principalement du domaine 2 de la partie extracellulaire du récepteur CD4. Par son absence de liaison au site du domaine 1,

requis pour la liaison aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, il n'interférerait pas avec les fonctions immunitaires liées au CD4.

L'indication de l'AMM est : « TROGARZO est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif. »

Le produit doit être administré par perfusion intraveineuse.

Concernant les données cliniques, à l'appui de sa demande, la firme présente une étude de phase IIb, TMB-202, et deux études de phase III, TMB-301 et TMB-311.

L'étude TMB-202 est une étude de phase IIb, randomisée, en double insu, avec placebo, de 800 mg d'ibalizumab toutes les deux semaines versus 2000 mg toutes les quatre semaines. Dans les deux bras, les patients recevaient un traitement antirétroviral optimisé. Son objectif était de déterminer la posologie de l'ibalizumab.

Les patients inclus, infectés par le VIH-1, devaient avoir une charge virale supérieure à 1 000 copies/ml et une diminution de la sensibilité du virus à au moins un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase (IP)

Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaine 24.

Un total de 113 patients a été inclus dans l'étude, 59 dans le bras 800 mg et 54 dans le bras 2000 mg.

À la semaine 24, le critère de jugement principal était satisfait pour 44 % des patients du bras 800 mg et pour 28 % du bras 2000 mg.

Du point de vue tolérance, des effets indésirables ont été rapportés par 84,7 % des patients du bras 800 mg et par 81,5 % des patients du bras 2000 mg. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les éruptions cutanées, la diarrhée, les nausées les céphalées, la fatigue et la toux.

Les effets indésirables les plus courants de degré au moins 2 étaient les éruptions cutanées (7,1 %), la fatigue (4,4 %) et la diarrhée (2,7 %).

Cette étude a conduit à retenir comme posologie une dose initiale de 2000 mg, suivie d'une dose de 800 mg toutes les deux semaines.

L'étude TMB-301 est une étude de phase III, multicentrique, simple bras, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ibalizumab.

Les patients inclus devaient avoir une charge virale supérieure à 1000 copies/ml et un virus avec résistance documentée à au moins un antirétroviral dans trois classes.

Après une période d'observation de sept jours pendant laquelle les patients poursuivaient leur traitement antirétroviral, il était ajouté l'ibalizumab. Après sept jours, le traitement antirétroviral était optimisé, l'ibalizumab poursuivi.

L'âge moyen des patients était de 50,5 ans. 85 % étaient des hommes. Le délai moyen depuis le diagnostic de l'infection à VIH-1 était 21 ans. La charge virale à l'inclusion était de l'ordre de 40 000 copies/ml. Le nombre de CD4 à l'inclusion était 150 et la médiane de 73. 23 patients avaient un nombre de CD4 inférieur 200, dont 12 inférieurs 10 CD4, ce qui suggère que la population étudiée souffrait d'une infection à VIH un stade avancé. La résistance à au moins un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, à un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur de l'intégrase a été documenté pour respectivement 93, 93, 90 et 68 % des patients. La résistance à tous les médicaments cette classe a été documentée pour respectivement 65, 65, 63 et 48 % des patients. 85 % des patients avaient une résistance documentée à tous les médicaments d'au moins une classe. 73 % avaient une résistance à tous les médicaments d'au moins deux classes. 50 % avaient une résistance à tous les médicaments d'au moins trois classes. 33 % avaient une résistance à tous les médicaments des quatre classes. 14 patients (13 %) avec une résistance documentée à tous les antirétroviraux approuvés, y compris les inhibiteurs d'entrée.

En moyenne, les patients étaient résistants à six des sept inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, quatre des cinq INNTI, six des huit inhibiteurs de protéase et deux des trois inhibiteurs de l'intégrase, et un des deux inhibiteurs d'entrée. 43 % ont reçu un inhibiteur d'entrée en cours d'évaluation, le fostemsavir.

Les 40 patients inclus ont été suivis jusqu'au 14^e jour. 65 % étaient présents à la fin de l'étude.

Au cours de la période d'observation, le critère de jugement principal, division de la charge virale par 3,16 (0,5 log₁₀), était satisfait pour 2,5 % des patients. Ceci peut être en rapport avec une amélioration de l'observance, liée à l'entrée dans un essai thérapeutique.

À J14, après sept jours de traitement par ibalizumab, la charge virale était divisée de façon statistiquement significative par 3,16 pour 82,5 % des patients (avec un intervalle de confiance de 67 à 93 %). En valeur numérique, la charge virale moyenne est passée d'une valeur de l'ordre de 30 000 copies/ml à une valeur de l'ordre de 2500 copies/ml, soit une division moyenne de l'ordre de 12.

Parmi les 16 patients dont la charge virale n'a pas diminué de façon significative, seuls deux étaient porteurs d'un virus ayant une sensibilité diminuée l'ibalizumab. À l'inverse, parmi les cinq patients ayant un virus avec sensibilité diminuée l'ibalizumab lors de l'inclusion, quatre ont une réponse au traitement. Il semble donc que les tests de sensibilité in vitro ne rendent que partiellement compte de l'activité in vivo. Au cours de l'étude, un total de 10 patients a eu soit un échec virologique soit un rebond de la charge virale. Pour ces patients, il a été mis en

évidence une diminution acquise de la sensibilité du virus à l'ibalizumab mais également une diminution de la sensibilité à au moins un antirétroviral du traitement optimisé.

Cinq affections opportunistes ont été diagnostiquées au cours des 25 semaines de l'étude : une leuco-encéphalite multifocale progressive, une virémie à CMV, un zona, un sarcome de Kaposi et une hémiparésie dont l'étiologie n'est pas précisée, ce qui traduit le stade avancé de la maladie auxquels les patients ont été inclus.

Quatre décès sont survenus au cours de l'étude, trois en rapport avec l'infection à VIH (sarcome de Kaposi, lymphome, SIDA au stade terminal) et une avec une insuffisance hépatique. Il y a une hépatite C avec une cirrhose.

Un total de sept effets indésirables, possiblement, probablement ou certainement attribuables à l'ibalizumab ont été rapportés. Il s'agit de diarrhée ou de nausées, d'intolérance au point de perfusion, d'éruption cutanée et de vertiges.

Aucun anticorps dirigé contre l'ibalizumab n'a été identifié.

L'étude TMB-311 est une étude de tolérance de phase IIIb.

Les patients inclus étaient ceux des études TMB-201 et 301, qui ont ainsi pu poursuivre le traitement par ibalizumab, des patients recevant de l'ibalizumab dans un autre cadre (cohorte 1) et des patients naïfs de traitement par l'ibalizumab ayant une infection à VIH-1 multi-résistant et des options de traitement limitées (cohorte 2).

Au total, 79 patients ont été inclus dans l'étude, 41 dans la cohorte 1 et 38 dans la cohorte 2.

Les effets indésirables n'ont globalement pas été différents de ceux observés dans les études précédentes.

En conclusion, la mise en évidence de l'activité antirétrovirale de l'ibalizumab ne repose que sur une étude de sept jours. Cependant, s'agissant d'un anti-infectieux pour lequel il existe un critère de substitution amplement validée, la charge virale, cette démonstration est suffisante et conforme aux exigences de la FDA. Le problème est celui de la durabilité de l'activité antirétrovirale. Dans l'étude 311, une diminution de la sensibilité à l'ibalizumab a été mise en évidence au cours du suivi pour 10 patients, mais elle est d'interprétation difficile, car d'une part, elle était associée à une diminution de la sensibilité à au moins un autre antirétroviral et d'autre part, il ne semble pas y avoir de stricte concordance entre les tests in vitro et l'activité in vivo.

Pour ce traitement destiné à des patients lourdement prétraités à un stade avancé d'infection à VIH et dont le virus est porteur de multiples mutations de résistance ayant un impact thérapeutique, cela suggère un service médical important dans l'indication particulièrement restreinte de l'AMM et une amélioration du service médical rendu modérée, ce d'autant que la tolérance du produit est bonne. La prescription ne pourrait être le fait que de médecins

spécialisés dans la prise en charge de ces patients, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire et à la vue du profil de résistance du virus.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED], pour ta présentation et ce que nous a donné comme compte-rendu Michel Rosenheim, comme d'habitude très complet très clair. Il souligne les résultats, ce que cela apporte, les limites des études fournies, notamment pour le suivi au long cours, mais il souligne le fait qu'il s'agit d'une situation particulière dans la mesure où ce sont des patients pour lesquels nous n'avons pas d'autres ressources thérapeutiques et chez qui les autres traitements sont inefficaces. C'est une condition réellement particulière sur laquelle insiste parfois Michel dans le domaine des infections à VIH ou des infections de façon générale.

M^{me} le D^r DEGOS.- [REDACTED], ils évaluent à 200 la population cible. Est-ce cohérent ?

[REDACTED], **pour la HAS.-** Je pense que ce sera au maximum 100 personnes, ceux que l'on appelle les patients auto-résistants diminuent en France. C'est inférieur à 1 % des patients VIH. Ce sera une centaine de patients. Les données d'utilisation dans le cadre de l'ATU sont plus en faveur d'un nombre restreint, avec 12 patients traités dans l'ATU de cohorte et il y en avait 24 dans l'ATU nominative.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous modifierons.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Dans le DP, nous mettrons une centaine de personnes.

M. Le P^r MERCIER.- Je ne comprends pas bien. Dans l'étude 202, pour essayer d'avoir la posologie, donc une étude de phase IIb, on dit que le critère de jugement principal était satisfait pour 44 % des patients du groupe 800 mg et 28 % du bras 2000 mg. L'étude conduit à retenir comme posologie une dose initiale de 2000 mg suivie d'une hausse de 800 mg toutes les deux semaines. Je n'arrive pas à réconcilier. Le 800 mg a l'air plus efficace que le 2000 mg et finalement, on prend les deux.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Il a été retenu le 800 mg plus efficace. Le 2000, c'est une dose charge. Au lieu de donner 800 de charge, ils donnent 2000 et poursuivent à 800.

M. Le P^r MERCIER.- C'est cohérent d'avoir une dose de charge pour tout médicament.

Dans l'étude de phase III multicentrique, on explique que le critère de jugement principal était satisfait pour seulement 2,5 % des patients, ce qui n'est pas beaucoup.

M. Le P^r CLANET.- C'est dans la phase d'observation.

M. Le P^r MERCIER.- Pardon ! J'ai mal lu.

Après 14 jours de traitement, on diminue la charge, mais au total, 10 patients ont un échec virologique, il y a cinq affections opportunistes (12,5 %) et quatre décès. Je sais bien que ce sont des malades au bout du rouleau, avec, finalement, des mutants particulièrement résistants, mais ce n'est pas un critère d'efficacité phénoménal, pas très impressionnant.

██████████, pour la HAS.- À ce stade de l'infection, ce sont des patients vraiment en phase terminale. Cela s'explique par la comorbidité de l'essai. Dans les bras de suivi, il y a les meilleurs antivaux actuellement disponibles. Vous avez le dolutégravir utilisé pour 65 % des patients. Vous avez le darunavir dans les combinaisons, qui est un des plus puissants. L'effet que vous observez dans la phase de suivi est un effet global de l'ensemble des traitements (des meilleures options disponibles actuellement).

C'est une réalité. Ce n'est pas propre au médicament. C'est la réalité observée à ce stade en termes d'efficacité.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a 25 %, entre l'échec virologique, les affections opportunistes et quatre décès. Il y a les pessimistes et les optimistes. Les optimistes voient que 75 % ont l'air de réagir et de ne pas mourir et les 25 %, c'est les pessimistes... Dans l'étude de tolérance, ce n'est pas différent. Nous avons un essai pour 14 jours de traitement. Cela pose la question de la durabilité de l'activité antirétrovirale. Bout à bout, il y a une incertitude sur la posologie, même s'il y a une espèce de pas de deux pour faire la première et la deuxième. Puis nous avons 25 % peu ou prou d'échec. Troisièmement, il y a une durabilité de l'effet qui est limitée à 14 jours. Cela ne fait pas beaucoup.

M. LE PRÉSIDENT.- Les 25 % d'échec, c'est sur une population très particulière de patients. C'est cela ou rien. Sinon, ils meurent.

██████████, pour la HAS.- La durabilité de l'effet n'est pas limitée. Nous n'avons pas de recul pour savoir jusqu'à quand... Il n'y a pas de bras contrôle. Mais le 14 jours, c'est pour mesurer l'activité antivirale, sachant que les patients étaient en échec pratiquement de tous leurs traitements. Le fait d'ajouter l'ibalizumab a permis de diviser la charge virale par 12.

On ne peut pas, dans la pratique du VIH, maintenir une monothérapie, sinon ils vont développer une résistance. D'où l'optimisation du traitement à partir du 14^e jour avec les meilleures options disponibles.

La limite de l'étude, c'est que nous ne pouvons pas savoir pendant cette phase quelle est la part attribuable à l'ibalizumab et la durabilité de l'effet par rapport aux antivaux optimisés qui ont été associés.

M. Le P^r MERCIER.- Comment marche l'ibalizumab : cela joue sur le système immunitaire ou cela a un effet direct sur le virus ?

██████████, pour la HAS.- J'ai tenté de l'expliquer en préambule. Dans le processus d'activité du virus, nous avons une phase d'entrée. Avant d'entrer dans la cellule hôte, il y a un processus de reconnaissance virale et un processus de fusion à la membrane cellulaire. Il va agir au niveau des récepteurs CD4 en bloquant l'attachement du virus à ces récepteurs. Mais il va agir sur le domaine 2, ce qui permet d'épargner le côté immunité du patient. Il n'agit pas sur le domaine 1.

C'est inhibiteur d'entrée qui empêche le virus d'entrer dans la cellule hôte. À l'intérieur de la cellule hôte, il sera associé à d'autres antiviraux qui vont agir dans la cellule pour bloquer le processus de réplication et de multiplication.

M. Le Pr GUILLOT.- C'est un médicament intéressant. Le mode d'action est très original par rapport à ce que nous connaissons. Il joue sur l'interface cellule/virus. Je regrette beaucoup l'absence de Michel, d'abord sur le fond et ensuite, cela aurait permis de lui poser des questions, mais [REDACTED] répondra, et de lui lancer quelques pics par rapport aux dossiers de cancérologie qu'il critique de temps en temps.

Je suis surpris qu'il n'y ait pas du tout de comparaison. Ce sont des gens en échec, mais il y a quand même les soins de support qui permettent de faire la comparaison. Là, nous n'avons pas grand-chose. Le critère de jugement principal, je pense que la diminution assez drastique, du nombre de copies, c'est valable, mais nous n'avons pas beaucoup de recul en plus.

Ce qui est inquiétant, c'est que j'ai vu dans le dossier qu'il n'avait pas d'autres études programmées. Nous avons un médicament vraiment intéressant, parce que s'il y a des résistances, elles ne seront pas croisées avec les autres types de produits (nous pouvons l'espérer). C'est sûrement un produit qui pourrait avoir un avenir important si on l'utilisait plus précocement et, là, nous avons des données qui ne permettent pas de le valoriser autant qu'il pourrait l'être intrinsèquement.

Je suis gêné par ce dossier. Même s'il faut prendre le produit, mais je ne sais pas à quel niveau.

M^{me} le Dr DEGOS.- [REDACTED], il a été donné en monothérapie pendant sept jours. C'est la durée maximum de monothérapie que l'on peut donner pour ne pas induire des résistances. De toute façon, nous sommes coincés.

M. Le Pr GUILLOT.- J'entends bien, mais cela n'empêche que dans la phase où il y a le traitement classique, optimisé, etc., il peut y avoir quand même un bras contrôle. Le bras optimisé est optimisé au moment de l'essai et ce n'est pas la poursuite du traitement existant. Je ne sais pas si le résultat obtenu est lié à l'introduction du produit qui a certes fait baisser la charge virale. Quelle est la part de l'optimisation du traitement ?

[REDACTED], pour la HAS.- Le traitement optimisé, c'est la poursuite de l'essai. C'est le schéma retenu par la FDA pour le développement de ces médicaments. Le développement en cours, tel que le fostemsavir que nous verrons prochainement, adopte le même schéma de développement. Vous avez validé le dolutégravir, l'antiviral le plus puissant aujourd'hui, qui a aussi été évalué dans les situations d'impasse thérapeutique selon le même schéma méthodologique. En fait, dans le VIH, on ne peut pas donner de la monothérapie pendant de longues périodes. C'est juste pour évaluer l'activité antivirale. Le schéma alternatif aurait été de comparer versus la meilleure option thérapeutique en investigateur, mais il faudrait qu'il existe encore beaucoup de médicaments actifs pour concevoir le schéma avec au moins deux médicaments. L'idéal, c'est trois. Deux, les patients vont vers des échecs et de la résistance. L'idéal, c'est trois médicaments actifs et, au pire, deux, mais la monothérapie, c'est impossible,

d'où la difficulté de faire des essais cliniques dans les situations d'impasse thérapeutique, surtout quand dans certains centres, ils n'ont pas assez de patients avec au moins deux médicaments actifs. C'est plutôt le raisonnement. Je pense que ce que l'on aura dans des situations de dernière ligne, ce sera plutôt comme cela avec une phase monobras.

M. LE PRÉSIDENT.- Même si au plan méthodologique, tu as raison.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut s'occuper de la virologie.

M. le D^r BLONDON.- J'ai une question sur le critère principal. Cela montre que cela diminue la charge virale d'un facteur supérieur à 3, mais moins de la moitié des patients ont une charge virale inférieure à 50. Quelle est la pertinence (c'est une question naïve) de passer la charge virale sans seuil et comment interpréter le résultat d'un patient sur deux avec une charge virale nulle, seulement ?

[REDACTED], pour la HAS.- Le seuil de charge virale inférieure à 50 est fixé dans des essais cliniques dans le VIH, c'est au moins pendant 24 semaines de traitement. L'idéal, c'est 48 semaines. Dans tous les essais du VIH, c'est le seuil.

M. le D^r BLONDON.- Ce n'est pas ma question, moins de la moitié atteignent ce seuil, est-ce un bon ou un mauvais résultat ?

[REDACTED], pour la HAS.- C'est souvent ce que l'on observe dans ces situations d'impasse thérapeutique avec les comparateurs : en 24 semaines, autour de 50 % auront une charge virale. Là, nous sommes à 24 semaines et non pas 48. Dans les essais pour les patients naïfs, nous sommes autour de 80 % de contrôle virologique à 48 semaines. Pour certains antiviraux, c'est inférieur à 80 % à 80 semaines. Seul le dolutégravir démontre une réduction de charge virale supérieure à 90 % dans les essais cliniques.

M. le D^r VANIER.- J'ai une remarque pour rejoindre ce que disait Bernard. Ce qui me gêne, c'est que j'ai la sensation qu'au regard de la population, des gens multirésistants au stade avancé de la pathologie, j'ai l'impression que ce sont des données plutôt préliminaires. Cela semble avoir une efficacité sur la charge virale chez un certain nombre de patients. Je veux bien comprendre que dans le VIH, il y a une relation claire entre la charge virale et la pathologie, mais pour reprendre le parallèle avec l'oncologie, quand nous faisons des dossiers d'oncologie de dernière ligne avec des gens en impasse, nous avons une courbe de survie où nous comparons deux groupes et nous pouvons nous prononcer sur si le gain de survie gagné vaut le coup.

Finalement, au vu de la situation, cela n'aurait-il pas valu le coup que le critère soit une courbe de survie, un groupe avec cette nouvelle molécule en plus et un groupe avec ce que peut faire le mieux sans cette molécule ? Au moins, nous aurions vu si les gens mourraient plus tard ou pas. Nous aurions vraiment vu à quoi servait le médicament. Là, j'ai l'impression d'avoir des données qui montrent qu'il y a du potentiel, mais cliniquement, je ne sais pas si nous avons progressé ou pas, au vu de la population.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce genre d'étude, dans le VIH, nous ne l'avons pas.

██████████, **pour la HAS.**- La survie, on ne l'a jamais. Ce n'est pas une maladie comme un cancer.

M. le D^r VANIER.- Sur des gens avancés.

██████████, **pour la HAS.**- Pour faire une étude de survie, il faudrait un nombre de patients important pour avoir 10 %. Ce serait la première étude dans le VIH. Cela n'a jamais existé.

M. le D^r KOUZAN.- Je m'inscris en faux. J'étais dans le laboratoire qui a fait les premières études dans le VIH avec la zidovudine chez les patients avec moins de 400 CD4. Ils avaient une mortalité importante par infections opportunistes (exactement la mortalité qui est décrite ici). C'était le premier essai. Il y avait une centaine de patients, et pendant six semaines, il y avait un décès versus 17.

Il est possible de faire des études de mortalité en bout de course du VIH. C'était en 89, donc il y a très très longtemps, et cela a changé.

Puisque j'ai la parole, je voudrais aussi dire que ce dossier me gêne beaucoup. Sans parler du fait, je suppose que la dose de charge était incluse dans le 800. Le end point est à une semaine. Après, on ne sait pas qu'elle est l'évolution de la charge virale les semaines suivantes, d'autant qu'on parle d'une étude de tolérance. Je pense que c'était au-delà de sept jours.

Au-delà du nombre absolu de copies, ce qui est plus important, c'est de savoir la proportion de gens qui tombent en dessous de 50. Il faut savoir si 2500 ou 30 000 copies, cela ne revient pas au même en termes de surrogate marker de pronostic. Je pense que c'est un dossier encore plus précoce que tous les dossiers de carcinologie nous voyons. Une grande question, par-delà la pertinence de 2500 copies versus 30 000, c'est la durabilité d'un effet clinique qui est constaté en lien avec un effet biologique constaté après sept jours de traitement, dans un essai où nous ne savons pas très bien ce qui se passe après.

Je peux accepter que cela permet d'optimiser, mais aujourd'hui, en plus, il y a des résistances et des rebonds, nous n'avons aucune idée de l'apport médical de ce médicament. Certes, le mécanisme est extrêmement intéressant, mais cela ne suffit pas pour faire un dossier avec bénéfice clinique.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vais céder la parole à ██████████. Nous sommes conscients de ces limites.

Michel nous dit que ces paramètres biologiques, pour lui, sont pertinents et que, quand il y a ce type d'effet à court terme, il se maintient toujours à long terme.

Ensuite, la durée de sept jours, nous pouvons la regretter, mais ils donnent l'argument. Je crois que nous n'avons pas beaucoup de choix. Pour les 2500 versus 30 000 copies, est-ce que tu peux répondre, ██████████ ?

██████████, pour la HAS.- Cette question a été posée. Sur les sept jours, nous ne pouvons pas reprocher d'avoir utilisé la proportion de patients inférieurs à 50 copies. Nous ne pouvons pas atteindre 50 copies en sept jours. Cela n'existe pas. En revanche, la durée de 40 copies est fixée à 24 semaines ou 48 semaines de traitement. Le critère end point dans le VIH, c'est 48 semaines, mais nous pouvons parfois faire des analyses intermédiaires à six mois.

Les sept jours, l'objectif était juste de mesurer l'activité antivirale du produit, mais pas l'efficacité.

Sur les limites soulignées, vous avez raison : nous n'avons pas l'effet. L'idéal aurait été un groupe contrôle. Il y a 43 % des patients au total qui ont une réduction inférieure à 50 copies, mais nous ne savons pas la part attribuable à l'ajout versus le schéma global. Ça manque, mais les sept jours, c'est le schéma classique utiliser pour déterminer l'activité antivirale d'un médicament.

M. Le Pr MERCIER.- Tu es d'accord : nous sommes dans une étude préliminaire sur un marqueur biologique. Point.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne pouvons pas dire que c'est une étude préliminaire. C'est une étude qui ne satisfait pas à nos critères habituels d'évaluation pour les raisons indiquées par tous. Tout le monde dit la même chose, mais nous n'aurons jamais d'autres études et des produits vont être évalués de la même façon. Nous sommes en dernier recours et pour 100 patients comme population cible. Nous sommes en situation exceptionnelle avec un développement qui n'est pas satisfaisant mais que nous avons du mal à améliorer pour les raisons données.

M. le Dr KOUZAN.- Pourquoi n'avons nous pas l'évolution de la charge virale pour chacun des patients étudiés au-delà de sept jours ?

██████████, pour la HAS.- Nous l'avons, mais ils ont tous les traitements.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est biaisé par les autres traitements.

██████████, pour la HAS.- Il y a l'évolution de la charge virale. À 24 semaines, 43 % des patients ont une diminution de la charge virale inférieure à 50 copies, et le critère principal de contrôle virologique. Mais c'est l'ensemble du schéma thérapeutique en add-on.

M. le Dr KOUZAN.- Y a-t-il une histoire naturelle, une comparaison historique ? Les patients qui seraient dans le même cas et qui n'auraient pas le médicament, comment se comportent-ils à 24 semaines ? Dans les cancers, on accepte de dire : à un an, ils sont morts et là, nous avons une survie à 30 %. Y a-t-il un équivalent ?

██████████, pour la HAS.- Dans le domaine du VIH, en dehors de difficultés d'observance, ce qui peut expliquer que les patients aient des charges virales élevées, cela peut être un problème d'observance, mais lorsque les patients sont observants, s'ils ont des charges virales élevées, c'est une situation d'échec virologique. Il ne faut pas descendre en dessous de 50 copies. Il faut

un traitement antiviral efficace pour descendre la charge virale. À 50 copies, le patient est virologiquement contrôlé et ne peut pas transmettre le virus. C'est une situation non pas de guérison, mais on ne peut pas transmettre le virus.

M. le D^r KOUZAN.- Pour les patients ayant moins de 50 copies à 24 semaines, a-t-on des données historiques ?

[REDACTED], pour la HAS.- Sans traitement ?

M. le D^r KOUZAN.- Sur la cohorte de patients multirésistants pour lesquels on optimise mais sans cela ?

M. LE PRÉSIDENT.- Avec la stratégie habituelle.

[REDACTED], pour la HAS.- Je peux donner les résultats du maraviroc évalué en 2008. C'est une période où nous n'avions pas les antiviraux d'aujourd'hui, mais cela peut être un indicateur.

Pour le maraviroc, on avait 45 % des patients qui avaient une charge virale inférieure à 50 copies à 48 semaines. C'était en add on d'un schéma optimisé.

M. le D^r KOUZAN.- Avec maraviroc. Et sans ?

[REDACTED], pour la HAS.- Dans le placebo, nous avions 22,5 %.

M. le D^r KOUZAN.- L'ancrage, c'est 22 %.

M. le P^r GUEYFFIER.- Là, ils peuvent faire du comparatif.

[REDACTED], pour la HAS.- Les agences ne demandent plus cela. Ils font du monobras. Sur les derniers dossiers que nous avons, ils ne font plus de comparaison versus placebo. Si le patient a encore trois antiviraux actifs, on peut se contenter d'un placebo, mais s'il n'a qu'un seul médicament actif, nous ne pouvons pas le mettre dans le bras placebo.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis conscient que l'on ne peut pas mettre du placebo, mais les comparaisons de ce genre ont le mérite de mettre des balises. Sinon, nous ne savons absolument pas où nous allons.

[REDACTED], pour la HAS.- Excusez-moi. Dans le placebo, c'était 16 % après 48 semaines de traitement. Les patients n'étaient pas vraiment au stade de ce médicament, tel que libellé par KAMM. Ils étaient moins sévères.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je voudrais rappeler l'évaluation du dolutégravir pour donner un autre curseur. Il a été évalué, avec deux développements : d'abord un développement avec une phase III qui était comparative dans des lignes moins avancées, donc on n'était pas en recours, et il y avait également une étude pour les patients en recours. Le niveau de preuve était un peu

meilleur avec cette étude de phase III plus en avance de phase. Vous lui aviez reconnu une ASMR de niveau III, si je ne dis pas de bêtise.

██████████, pour la HAS.- Non, le dolutégravir a eu une ASMR de niveau IV chez les patients moins avancés et une ASMR III chez les patients en impasse thérapeutique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il avait le même type d'étude, mais il en avait une autre, donc un niveau global un peu supérieur.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, mais chez les derniers recours, c'était une étude comparable à celui-là.

██████████, pour la HAS.- Oui, dans la pratique, on peut l'utiliser en association. Dans l'essai, 65 % recevaient le dolutégravir.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y aurait une perte de chance d'une étude contrôlée avec un bras dolutégravir les sept premiers jours ?

██████████, pour la HAS.- On aurait pu, mais il faudrait des patients sensibles au dolutégravir, sensibles à un inhibiteur de protéase et peut-être autre chose. Mais je pense que dans l'essai, la majorité des patients avaient deux médicaments encore actifs.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un cas de figure qui se répète et va se répéter. L'allusion à la cancérologie est justifiée.

Nous allons passer au vote, si vous voulez bien, s'il n'y a pas de remarque complémentaire. Nous avons fait le tour des résultats. Le SMR revendiqué par le laboratoire est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 12 voix

SMR modéré : 1 voix

Abstention : 1

Nous passons à l'ASMR. Il est revendiqué un ASMR de niveau III, sachant qu'un point de comparaison serait le dolutégravir chez les patients en impasse thérapeutique, mais le dolutégravir avait un niveau de preuve meilleur que celui-là et il avait un ASMR III.

██████████, pour la HAS.- Nous ne pouvons pas considérer le dolutégravir comme un comparateur.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas la même classe.

██████████, pour la HAS.- Ce n'est pas le même niveau. Là, nous sommes quand nous ne pouvons pas faire de schéma avec le dolutégravir, avec le darunavir, avec autre chose...

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a plus rien.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est en dernier recours.

L'ASMR demandé par le laboratoire est de niveau III. Qui pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 0 voix

ASMR IV : 7 voix

ASMR V : 6 voix

Abstention : 1

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai oublié de préciser en préambule que la Commission siège sans lien. Il n'a pas de déport sur ce dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Le laboratoire sollicite un ISP. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Absence d'ISP : unanimité (14 voix).

██████████, pour la HAS.- Je précise que l'EMA demande la mise en place de registre pour ce médicament. Souhaitez-vous être destinataires des résultats ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Combien !

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons souligner, dans le libellé que vous verrez la prochaine fois, le manque de recul qui permettra d'asseoir votre demande d'avoir plus de données.

Une dernière petite question, vous voulez reconnaître une ASMR IV à ce médicament. Vous considérez qu'il apporte quelque chose de plus dans la stratégie et que les patients qui en auraient besoin devraient pouvoir avoir accès à ce médicament qui est en inscription aux collectivités. Souhaitez-vous mentionner dans vos recommandations l'importance que ce médicament soit accessible à tout patient qui en a besoin ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une possibilité évoquée pour des médicaments mis à disposition sur une maladie grave. Sachant que la mise à disposition de ce type de médicament risque d'être un peu délicate.

Qui souhaite ajouter au projet d'avis que nous souhaiterions que ce médicament soit à disposition de ce type de patients et que ce soit en clair ?

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que cela a une valeur ajoutée d'ajouter une telle phrase ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Cela veut dire que nous avons fait une évaluation médico-scientifique avec toutes les discussions que nous avons eues et nous insistons sur le fait que ce médicament, à notre avis, devrait pouvoir être mis à disposition des patients, sachant que les médicaments très coûteux sont, comme tu le sais, parfois difficiles à mettre à disposition des patients.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et il y a eu une position publique très claire de la HAS expliquant que, dès lors qu'il y a une ASMR IV, le médicament devrait être disponible pour tous les patients qui en ont besoin, quels que soient les mécanismes qu'il y a derrière. La façon de gérer cela pour la CT a été, en précisant pour les ASMR IV, de le mentionner dans vos recommandations comme un point d'importance pour vous.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un souci d'équité. Si on vote ASMR IV, il a une valeur ajoutée et on souhaite qu'il soit mis à disposition. Or s'il n'est pas sur la liste en sus, il ne le sera pas.

M. le P^r DUFOUR.- Je trouve bizarre que l'on écrive qu'un médicament doit être accessible quand il est utile au patient. On ne peut pas écrire cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce n'est pas écrit comme cela. C'est la « phrase magique » que vous avez validée plusieurs fois. Je ne l'ai pas sous les yeux, mais vous soulignez l'importance que ce médicament puisse être rendu accessible pour tous les patients.

M. le P^r DUFOUR.- Il faut écrire clairement que nous souhaitons que le médicament soit sur la liste en sus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous ne pouvons pas. L'objectif pour la Commission, c'est qu'il soit accessible.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous proposerons une phrase et vous direz oui ou non.

M. le D^r KOUZAN.- C'est la première fois que l'on nous pose la question.

M. LE PRÉSIDENT.- Pas du tout, nous l'avons fait trois ou quatre fois.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Heureusement, que ces situations sont anecdotiques.

M. le D^r KOUZAN.- Je dois vieillir.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est possible. Patrick a raison de dire que c'est une formule bizarre.

M. le P^r GUILLOT.- Je vais faire du mauvais esprit. Cette formule, c'est une feuille de vigne pour cacher le dévoiement du contenu de nos avis vis-à-vis du ministre. Nous pouvons le faire, mais

ce n'est pas le fond du problème. Cela ne me gêne pas, mais cela veut dire que l'on accepte que la mission pour laquelle nous sommes censés travailler est complètement dévoyée de ses objectifs.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous prenons acte du fait que nos avis sont dévoyés, nous continuons à le regretter, nous l'écrivons et nous le disons haut et fort, mais c'est la réalité. Si on ne la met pas, on ne la met pas. Je n'en fais pas une affaire d'État, mais nous l'avons mis quand nous étions choqués par ce genre de situation dans la mesure où il s'agit de populations très particulières.

M. le P^r DUFOUR.- Nous pouvons peut-être tourner différemment la phrase.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Nous reprendrons. Nous vous la proposerons et nous vous proposerons la même que celle proposée à trois ou quatre reprises au cours de l'année dernière.