



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mai 2020

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 – Audition

(Les représentants de Theratechnologies International Limited rejoignent la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum. Nous pouvons débiter.

M. LE PRÉSIDENT.- Bienvenue. Nous allons parler de votre produit. Nous procédons comme en présentiel. Je vais vous laisser vous présenter. Puis, le chef de projet présentera votre dossier. Ensuite, nous vous laissons vous exprimer un quart d'heure et il y aura un quart d'heure de question, exactement comme en présentiel.

M. MARSOLAIS (Theratechnologies).- Est-ce que le Professeur Rozenbaum est là ?

M. le P^r ROZENBAUM, pour Theratechnologies.- Oui.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Sur le dossier, tous les membres sont exempts de conflit.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous présentez les personnes que vous avez contactées : le Professeur Rozenbaum, qui est là. Et vous êtes trois, je crois ?

M. MARSOLAIS (Theratechnologies).- Je suis Christian Marsolais, directeur médical. La maison mère est à Montréal. Avec moi aujourd'hui, il y a Henri Jullien, représentant scientifique, basé en France, et le Professeur Willy Rozenbaum, consultant, qui a travaillé avec nous.

M. LE PRÉSIDENT.- Le chef de projet va présenter le dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour. TROGARZO, c'est une audition suite à l'avis du 4 mars relatif à la demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. C'est un anticorps monoclonal dont le principe actif est l'ibalizumab qui s'administre en perfusion. Il a une AMM pour le traitement en association avec d'autres médicaments antirétroviraux des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.

C'est un médicament qui se positionne en situation d'impasse thérapeutique, notamment chez les patients multirésistants chez lesquels il est difficile de concevoir un schéma thérapeutique avec au moins deux médicaments hautement actifs pour des problèmes de résistance.

Le dossier s'appuie sur une étude de phase III démontrant l'activité virologique du médicament après administration d'une dose charge de 2000 mg par jour suivi d'une dose d'entretien de 800 mg par semaine, avec une durée de 24 semaines au total.

L'activité virologique a été démontrée une semaine après l'administration de la dose charge. Les données de suivi pendant la phase d'entretien en association à un traitement de fond optimisé rapportent un contrôle virologique chez un peu plus de 40 % des patients.

Sur la base des résultats de l'étude, la Commission a considéré que le Service Médical Rendu du médicament était important. Pour l'ASMR, compte tenu de son activité virologique contre le VIH-1 résistant aux médicaments antirétroviraux actuellement approuvés, des données cliniques limitées (étude TMB-301) disponibles chez des patients en situation de multirésistance (donc multi-échec) mais ayant montré une activité virologique précoce importante, avec une réponse immunovirologique et un profil de tolérance favorables à 25 semaines de traitement dans un contexte où l'ibalizumab est utilisé en association à un traitement de fond optimisé, le recul limité en termes de maintien de l'efficacité et concernant la tolérance à long terme, la Commission considère que TROGARZO en association à un traitement de fond optimisé apporte une amélioration du service médical rendu mineure dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.

Vous avez considéré que TROGARZO n'est pas susceptible d'avoir un Intérêt de Santé Publique. Pour la stratégie thérapeutique, vous avez considéré que c'est une option de dernier recours en association à d'autres antirétroviraux appropriés pour les traitements des patients ayant une infection du traitement VIH-1 multirésistants et pour qui les traitements antirétroviraux actuellement disponibles ne permettent d'atteindre une suppression virologique.

Dans les recommandations de la commission, vous avez précisé que compte tenu des caractéristiques du produit et de la complexité de la prise en charge d'un patient en situation de multi-échec, la Commission préconise la restriction de la prescription de TROGARZO aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection multirésistante et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La Commission a précisé que l'AMM est conditionnée à la mise en place d'un registre qui permettra de mieux caractériser l'efficacité de l'ibalizumab. Elle souhaite être destinataire des données actualisées dès que celles-ci seront disponibles.

Considérant l'activité virologique sur les souches résistantes aux autres antiviraux disponibles, la Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient infecté par le VIH-1 multirésistant en monothérapie pour lequel les traitements antirétroviraux actuellement disponibles ne permettent pas d'atteindre la suppression virologique sans disposer de l'ibalizumab. Cet avis tient compte de l'absence d'alternative à ce stade de la maladie et de l'apport de l'ibalizumab dans la stratégie thérapeutique.

Vous pouvez écouter le laboratoire présenter ses revendications.

M. LE PRÉSIDENT. - Vous avez la parole.

M. MARSOLAIS (Theratechnologies). - Vous voyez la présentation ?

M^{me} le D^r DEGOS. - Nous avons eu communication des diapositives. Avec le partage d'écran, cela rend difficiles les connexions. Donnez-nous juste le numéro des diapositives.

M. MARSOLAIS (Theratechnologies).- Diapositive n° 2, je ne reviens pas sur l'indication, mais c'est un traitement pour les patients qui ont très peu de possibilités de combinaisons. Nous sommes d'accord avec l'évaluation. Lors de l'évaluation en février dernier, vous avez reconnu le bénéfice clinique de TROGARZO en accordant un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Nous sommes tout à fait d'accord.

Dans cette spécialité pour laquelle il n'existe pas de comparateur clinique pertinent, nous venons solliciter un Intérêt de Santé Publique pour permettre une mise sur le marché. La première dose doit être faite en milieu hospitalier tel que recommandé par l'ANSM.

Diapositive 3, c'est pour revenir sur l'historique du développement du produit en VIH. Nous ne voulons pas revenir sur le développement de TROGARZO que vous avez reconnu, mais nous souhaitons rappeler que le plan de développement clinique était conforme aux recommandations de la FDA et de l'EMA. Elle a reconnu depuis 1997 que la charge virale était un facteur de mortalité et que la réponse virologique chez un patient hautement multirésistant doit être évaluée après deux semaines avec un suivi à 24 semaines suite à une combinaison avec au moins un autre agent antirétroviral qui a une activité.

Pour la suite de la présentation, diapositive 4, je passe la parole au Professeur Rozenbaum. Merci.

M. le Pr ROZENBAUM, pour Theratechnologies.- Bonjour chers collègues. Je suis actuellement médecin dans le service de maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Saint-Louis, en cumul emploi retraite. J'exerce des fonctions en tant que président du CoreVIH Île-de-France Est. Mes nombreux passages en groupe de travail et dans des commissions à l'ANSM en tant que président du Conseil national du sida m'ont permis d'éviter tout lien d'intérêt.

Sur l'ibalizumab, la population qui peut en bénéficier est hautement résistante sur les six classes thérapeutiques disponibles. Nous considérons que des patients qui sont en général déjà très anciens dans la maladie, avant souvent entre 20 et 30 ans d'ancienneté, ont bénéficié de notre ignorance pour la plupart, puisqu'ils ont été traités par monothérapie, puis bithérapie, puis par l'ajout d'une nouvelle classe thérapeutique, qui s'est révélée insuffisante pour avoir la puissance nécessaire à la suppression virale.

Pour certains, mais c'est une minorité, c'est le défaut d'observance qui a conduit aux multi-échecs ou à des problèmes d'interaction médicamenteuse, qui sont difficiles dans ce contexte.

Depuis que nous avons ibalizumab, les ATU ont été octroyées chez ces patients où une grande partie des combinaisons thérapeutiques disponibles ont échoué.

Si nous nous référons à l'ATU de cohorte disponible depuis quelques mois, l'ancienneté du diagnostic est de 28 ans en médiane. Bien entendu, l'état de ces patients est grave et le pronostic comparable à celui du début de l'épidémie, des patients des années 80, où aucun recours thérapeutique n'était possible, en tout cas pas en termes de contrôle de la réplication

virale. Le pronostic de ces patients est finalement celui de ceux qui n'avaient pas de traitement antirétroviral des années 80.

Compte tenu du degré de résistance de ces patients aux antirétroviraux disponibles, dans ces circonstances, il est impossible d'avoir une suppression virologique avec les antirétroviraux disponibles. La charge virale acceptée comme un facteur de substitution de l'évolution de la maladie et du pronostic. Dans l'ATU de cohorte, la médiane de charge virale est très élevée, 86 000 copies, donc patients en échec sévère.

Si nous nous référons aux données de début de l'épidémie de sida chez les patients qui avaient une charge virale élevée, au-delà de tout recours thérapeutique, en déficit immunitaire sévère, le taux de mortalité était important. Au bout d'un an, sur 100 patients, 50 pouvaient décéder dans l'année. Le pronostic vital de ces patients est très lourd.

Concernant la charge virale, de nombreuses données montrent une corrélation forte entre la présence d'une charge virale détectable et la mortalité ou même la morbidité. Sur la dernière étude en date, ici référencée, diapositive 7, nous voyons que même une charge virale basse, au-delà de 50 copies et jusqu'à 1000 copies, augmente le risque de mortalité toute cause de deux fois alors qu'une charge virale supérieure à 1000 copies l'augmente de plus de sept fois.

En termes d'événement sida ou non survenant chez ces patients, au-delà de 200 copies, le risque est augmenté de deux fois et pratiquement de quatre fois dès que la charge virale augmente au-delà de 1000 copies.

Il y a une corrélation forte et admise entre cette diminution de charge virale et la morbi-mortalité liée à la maladie.

Les principales causes de morbidité sont des infections opportunistes. Un nombre peut être prévenu par des stratégies de prévention par anti-infectieux. Une très grande partie de la morbidité est liée au processus inflammatoire, pour faire simple, qui existe quand la réplication virale est maintenue. Cela entraîne une augmentation très importante par rapport aux populations témoin des infections cardiovasculaires, des maladies thromboemboliques, de l'hypertension artérielle pulmonaire, de néphropathie, d'hépatopathies, voire de cancers dont la fréquence est plus importante dans cette population en échappement.

En outre de ces conséquences sur la charge virale en morbi-mortalité, il y a un événement extrêmement important : la rupture de la chaîne de transmission permise par la diminution de la charge virale. Au stade où nous prenons en charge les patients par ibalizumab, ils sont porteurs de virus multirésistants susceptibles de transmettre. Nous savons aujourd'hui que le traitement des personnes contaminées est la meilleure mesure de prévention comme dans d'autres maladies infectieuses. Nous savons depuis le milieu des années 90 que le traitement antirétroviral diminue le risque de transmission de la mère à l'enfant. Mais on sait depuis l'an 2000 que la diminution de la charge virale réduit, comme vous le voyez dans la diapositive 9, le risque de transmission qui inclut le zéro quand cette charge virale n'est plus détectable.

Depuis, nous avons d'énormes données montrant que, dans les couples séro-différents où l'un des partenaires est infecté et l'autre pas, le traitement antirétroviral quand la charge virale n'est plus détectable est réduit à zéro ou inclus le zéro, avec un écart type. Actuellement, nous n'avons mis aucune transmission en évidence sur plus de 70 000 actes sexuels non protégés dans ces circonstances.

J'ai voulu donner quelques expériences sur les 14 000 patients suivis dans la cohorte du Corella Île-de-France Est. Nous avons identifié 35 patients en échec de quatre classes thérapeutiques sur les six disponibles. J'ai regardé les caractéristiques de ces patients. Ils ont entre 20 et 30 ans d'histoire de VIH, 20 à 30 lignes de traitement, c'est-à-dire de combinaisons multiples utilisant des classes, éventuellement les effets résiduels de l'intérieur des classes de traitement. Les charges virales sont incontrôlées depuis plusieurs années ou décennies. Ils ont tous des charges virales extrêmement élevées avec des risques de transmission de VIH multiples.

Il est actuellement indispensable d'avoir de nouvelles classes thérapeutiques pour bénéficier de nouvelles lignes thérapeutiques, de nouvelles combinaisons efficaces pour diminuer la charge virale.

Diapositive 11, j'ai mis les caractéristiques typiques d'un patient. Sur la gauche, vous avez le génotype. Sur les cinq classes montrées, une sixième n'est pas montrée, mais il était résistant à cette sixième place. Seule une classe thérapeutique était efficace. Quand nous regardons l'évolution depuis 96 de la charge virale, alors qu'il reçoit de l'ibalizumab depuis novembre 2019, c'est la première fois que nous avons une charge virale aussi basse, car nous avons pu associer l'ibalizumab à un inhibiteur de fusion et profiter peut-être de l'activité d'un nouvel antiviral en ATU, le fostemsavir. Grâce à la puissance de la triple combinaison qui restait efficace, cela a permis d'obtenir une charge virale inférieure à 100 copies après six mois de traitement.

Voilà ce que je voulais partager avec vous. Bien entendu, c'est ce type de patients. Il est absolument important d'avoir de nouvelles classes thérapeutiques qui n'ont pas de résistances croisées avec les autres produits actuellement disponibles. Le produit doit être injecté à l'hôpital pour les premières et pour certains patients également pour des raisons pratiques ou de convivialité.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup pour cet exposé précis. Il reste deux minutes pour conclure. L'essentiel est dit. Vous voulez ajouter quelque chose ?

M. JULIEN (Theratechnologies). - Je propose de passer les diapositives 12 et 13 dans les deux minutes qui restent.

Par rapport à la diapositive 12, si nous examinons TROGARZO au regard de la doctrine élaborée par la commission de transparence, nous sommes dans le cadre d'un besoin médical non couvert et l'absence d'un comparateur cliniquement pertinent. Nous avons un impact attendu sur la morbi-mortalité au travers notamment de la baisse de la charge virale. Nous pourrions

considérer que l'on est dans une situation exceptionnelle qui est le risque de transmission d'un virus particulièrement résistant.

Pour conclure la demande (diapositive 13), compte tenu du besoin médical non couvert chez ces patients, dont le nombre est limité, puisqu'on parle d'une centaine de patients par an mais en impasse thérapeutique et chez qui il est impossible de mettre en place un traitement suppressif et la nécessité de pouvoir les traiter de façon efficace avec des combinaisons efficaces, compte tenu également de l'impact attendu en termes de morbi-mortalité grâce à la baisse de la charge virale et de l'impact sur l'organisation des soins grâce à la réduction des comorbidités (maladies cardiovasculaires, cancers, atteintes hépatiques ou rénales etc.) et compte tenu de la situation exceptionnelle que représente le risque de transmission d'un virus particulièrement résistant et du fait que l'on peut minimiser ce risque de transmission à d'autres personnes en diminuant la charge virale de ces patients, nous pensons que TROGARZO est susceptible d'avoir un Intérêt de Santé Publique. Nous vous remercions de considérer notre demande dans ce sens. Merci pour votre attention. Nous sommes à votre disposition pour les questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour vos présentations très claires. Nous allons pouvoir discuter avec vous pendant un petit quart d'heure et poser quelques questions ou faire quelques remarques. Quelqu'un souhaite-t-il prendre la parole ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonjour à tous. Je voudrais poser des questions sur votre assertion, impact attendu en termes de morbi-mortalité. Vous mettez en évidence une diminution de la charge virale importante. Au cours de votre expérience de ce médicament, avez-vous pu observer une diminution des comorbidités ou l'attendez-vous du fait de votre expérience ? Cela joue beaucoup dans la certitude de l'impact du médicament.

M. le P^r ROZENBAUM, pour Theratechnologies.- Comme vous le savez, l'expérience avec ce médicament n'est pas énorme. Je ne sais pas si des données anecdotiques peuvent alimenter les choses. Les patients sous ibalizumab actuellement, grâce au contrôle obtenu, vont bien, mais je ne suis pas sûr que cela réponde à votre question.

La seule chose que nous pouvons comparer, c'est l'histoire naturelle des patients au-delà de tout recours thérapeutique. Nous avons quand même beaucoup de publications, sur la morbi-mortalité, montrant que lorsque les gens n'ont plus de traitement, le pronostic est mauvais. Je ne sais pas si dans l'ATU de cohorte qui a quelques mois, nous avons des statistiques de morbi-mortalité disponibles. Il faut demander au laboratoire. Je ne sais pas.

M. MARSOLAIS (Theratechnologies).- Dans l'ATU de cohorte, c'est court. Elle a été commencée il y a un an et demi. La plupart des patients dans les études cliniques atteignant une charge virale indétectable après six mois demeuraient indétectables. Nous avons une étude de suivi. Ils étaient transférés dans l'étude de suivi. Ils gardaient une charge indétectable pendant plusieurs années.

À peu près 14 patients ont reçu ibalizumab dans l'étude de phase II en 2011. Ces patients sont toujours sous ibalizumab avec une charge indétectable également. Basé sur les expériences antécédentes, quand la charge est indétectable, cela va de moins de comorbidités.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est une déduction. Dans l'ATU de cohorte, vous n'avez pas colligé la fréquence des affections cardiovasculaire, hypertension, néphropathie, hépatopathie. Y a-t-il un moyen de l'objectiver ou est-ce que cela reste une supposition tout à fait légitime mais non démontrée ?

M. MARSOLAIS (Theratechnologies).- Henri, as-tu des données sur la ATU de cohorte sur les patients en France ?

M. JULLIEN (Theratechnologies).- Nous n'avons pas pu récupérer la totalité des données sur les patients, car au vu de la situation actuelle, c'est compliqué d'avoir des contacts avec tous les médecins en charge des patients sous ATU ibalizumab. Les choses sur lesquelles nous pouvons avoir, c'est la sortie d'étude ou les déclarations d'événements indésirables graves. Nous pouvons imaginer qu'avec une comorbidité importante, vu qu'il y a un traitement expérimental en place, il y aura une déclaration de pharmacovigilance. Hors un patient avec un rash, nous n'avons pas eu de déclaration de cet ordre. Malheureusement, ces données ne sont pas très complètes. J'aurais aimé avoir plus de choses à vous fournir.

M. LE PRÉSIDENT.- La question était sur la morbi-mortalité objectivable.

M. le D^r KOUZAN.- Je rejoins l'interrogation de Françoise Degos. Il est vrai qu'il y a eu jusqu'à présent une corrélation, dans les temps héroïques et jusqu'à présent, entre charge virale et morbi-mortalité, mais encore faudrait-il avoir ces données qui sont a priori relativement simples à colliger. Ce sont des n points cliniques à colliger au fur et à mesure qu'ils surviennent. Dans le plan de développement, je ne sais pas s'il y a un engagement de l'industriel pour nous fournir ces données.

Par ailleurs, pour Willy, est-ce que ce traitement serait susceptible, à moyen ou long terme d'entraîner un phénomène de résistance ? Est-ce qu'après, il est envisagé de laisser les gens en monothérapie ou après, de combiner avec ce qui pourrait apparaître de nouveau ?

M. le P^r ROZENBAUM, pour Theratechnologies.- Les données de résistance sont complexes. Ce traitement a une action particulière. Cela inhibe l'attachement au CD4. Le laboratoire de virologie a testé la conformité, mais le laboratoire a peut-être plus de renseignements que moi.

Bien entendu, il y a sûrement des phénomènes d'échappement possible, mais comme nous le savons aujourd'hui (et cela été rappelé), quand nous obtenons une charge virale sous le seuil de détection, en tout cas à un niveau faible de détection, nous savons que cela va se maintenir dans le temps. Ce sont des données de cohorte que nous avons. En dessous du seuil de détection, la majorité des patients vont rester contrôlés ultérieurement. C'est un seuil extrêmement important à obtenir.

Maintenant, le succès thérapeutique est lié, en fonction du nombre de classes auxquelles les patients restent sensibles, à l'arrivée de nouvelles classes thérapeutiques. Plus il y en aura sans résistance croisée avec les traitements antérieurs, mieux ce traitement va marcher.

Ce sont des patients qui n'ont plus de recours thérapeutiques ou pratiquement plus, mais il ne faut pas non plus prescrire trop tard. J'ai des patients où j'ai attendu un ou deux ans. L'ibalizumab est disponible depuis un an et demi, mais je ne l'ai pas utilisé chez certains patients parce qu'il n'y avait pas suffisamment de molécules supplémentaires. Il a fallu attendre l'arrivée du fostemsavir en ATU, et là nous avons un succès. Quand nous avons un succès avec un bon contrôle virologique, nous nous attendons à ce que ce succès se maintienne dans le temps. C'est l'histoire actuelle de l'expérience des traitements antirétroviraux, y compris dans les situations d'échec important.

M. MARSOLAIS (Theratechnologies).- Dans nos études cliniques et le suivi, tous les patients ayant eu charge virale indétectable n'ont pas eu de nouvelle résistance. Ils sont restés en charge virale indétectable à long terme. Les quelques patients pour lesquels il y a eu une augmentation de charge virale et une mutation pour la résistance à l'ibalizumab étaient les patients en monothérapie. Même dans l'étude, ils devaient avoir combinaison fostemsavir. Nous n'avions pas le test de résistance pour le fostemsavir et certains patients étaient malheureusement en monothérapie fonctionnelle.

Pour l'engagement du laboratoire, nous avons un protocole de registre sur lequel nous nous sommes mis d'accord avec l'EMA qui va être déclenché sous peu. Nous allons soumettre les données sur une base régulière, avec des données à plus long terme.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le P^r CLANET.- Une des discussions que nous avons eues en voyant le dossier et les études était d'avoir des difficultés à bien préciser quel est l'effet du médicament dans le traitement d'entretien. Il est associé avec les autres. Autant nous voyons que dans les 15 premiers jours, il y a une chute de la charge virale, autant, ensuite, comme il est associé aux autres traitements antirétroviraux, il est plus difficile de connaître l'impact spécifique du médicament par rapport aux autres types de médicament. Que pouvez-vous dire dessus ?

M. le P^r ROZENBAUM, pour Theratechnologies.- C'est un problème général des traitements dans l'infection par le VIH. Ils sont évalués en combinaison. Pour l'instant, aucun traitement anti-VIH n'a fait la preuve d'une puissance suffisante pour être utilisé en monothérapie. Dans ces situations d'échec, ce que réclament les autorités de santé, c'est une évaluation sur 10 à 15 jours initiale pour démontrer l'effet antiviral. Tout le monde le fait aujourd'hui. Ensuite, dans ces situations d'échec multiple, où il n'est pas possible de maintenir une monothérapie, au risque de voir survenir des résistances, qui survient par sélection de mutants à sensibilité réduite. En laissant en monothérapie, nous allons obtenir une résistance. C'est éthiquement impossible de laisser monothérapie sur le long terme.

Les essais comportent des multithérapies, mais c'est le problème de tous les essais. Il n'y a pas que dans l'infection par le VIH. En cancérologie, nous pouvons avoir le même type de problématique, surtout quand nous essayons les traitements en deuxième ou troisième ligne. Là, nous essayons des traitements en 20^e ou 30^e ligne. Ce sont des situations où il n'est pas possible éthiquement de maintenir une monothérapie au long cours. Nous sommes dans cette situation. L'effet antiviral étant démontré, les autorités de santé considèrent que c'est un facteur de substitution tout à fait acceptable.

M. le P^r CLANET.- Merci. C'est très clair. Je crois qu'il fallait le dire.

M. LE PRÉSIDENT.- Sachant que c'est un traitement d'exception, de dernier recours, comme l'indique l'AMM. C'est particulier et restreint.

Quelqu'un veut-il poser une autre question ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Combien de patients cela concerne en France actuellement ?

M. MARSOLAIS (Theratechnologies).- Le Docteur Rozenbaum a présenté des données. Nous parlons d'une centaine de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- L'engagement du suivi est déjà pris. Vous avez l'ATU. Vous allez continuer ce registre, comme vous le disiez.

M. MARSOLAIS (Theratechnologies).- Absolument, nous avons soumis les derniers changements de protocole à l'EMA. Il devrait être approuvé sous peu. Dès que nous pourrons commencer le registre, puisqu'en situation de COVID, c'est un peu plus difficile, mais nous commencerons le registre. Les patients dans l'ATU pourront aussi être transférés dans le registre. Nous aurons une accumulation de données avec ces patients également.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Sans autre question, merci pour vos exposés qui se complétaient complètement et étaient clairs. Nous allons discuter entre nous du dossier.

(Les représentants de Theratechnologies international quittent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Ce médicament a été présenté avec beaucoup de clarté. Ils ont pris la précaution d'écrire ce que nous entendions par intérêt de santé publique. Ils ont bien lu notre doctrine.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le problème, c'est qu'ils l'ont un peu contournée.

M. LE PRÉSIDENT.- J'allais le dire. Le seul contournement est qu'ils se basent sur la charge virale pour dire qu'il y aura diminution de morbi-mortalité. Pour l'instant, il n'y a pas trop d'exception. Quand il y a une baisse de charge virale prolongée, il y a toujours une baisse de morbi-mortalité avec les antirétroviraux dans le VIH.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si tu dis cela, les oncologues vont monter au créneau en disant que quand il y a une survie sans récurrence, il y a presque toujours une augmentation de la survie globale.

Ils tirent par les cheveux. Je pense que le médicament est utile et indispensable pour une petite proportion de patients qui ont une amélioration importante du service médical rendu, mais l'ISP, nous sommes loin.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne sommes pas loin.

M. le P^r NIAUDET.- Je pense que Françoise est assez sévère.

M. le P^r GUILLOT.- Le problème, c'est de savoir si nous acceptons la charge virale comme un critère intermédiaire prédictif de deux choses possibles. Il y a le problème de la morbi-mortalité, notamment les morbidités. Je ne peux pas répondre à la question. Willy Rozenbaum semble dire oui. J'attache plus d'importance à la rupture de la chaîne de contagiosité. La reconnaissance du fait qu'à charge virale faible, la contagiosité diminue fortement, c'est prouvé. Je pense pouvoir le dire.

Dans ces conditions, un médicament qui diminuerait le risque de contagion du VIH, même s'il n'entre pas directement dans la grille sur la modification de la morbi-mortalité, a un impact de santé publique. Je ne sais pas comment je vais voter dans quelques minutes, mais dans la mesure où nous avons vraiment cette baisse de charge virale démontrée et qu'elle va diminuer la contagiosité (c'est aussi démontré), nous allons dans le sens de l'Intérêt de Santé Publique plus que la morbi-mortalité à proprement parler.

M. le D^r BLONDON.- Je voulais dire la même chose que Bernard. Le fait de rompre la chaîne de contamination avec un virus multirésistant, et non pas banal, cela représente un intérêt de santé publique. Même si ce n'est pas dans les grilles, c'est peut-être dans le cadre exceptionnel dans lequel on peut intégrer l'intérêt de santé publique.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis sensible à cet argument.

M. le P^r DUFOUR.- J'insiste dans le même sens que Bernard. Rompre la chaîne de transmission avec un virus multirésistant est important. Pour moi, cela entre dans l'Intérêt de Santé Publique. Sur la morbi-mortalité, on ne prouve pas les choses. Mais la rupture de la transmission dans un virus multirésistant, c'est très important.

M. le P^r DAUBERT.- Je voulais faire un commentaire qui rejoint celui de Françoise. Leur demande est basée sur une hypothèse d'impact attendu en termes de morbi-mortalité et d'impact attendu sur l'organisation des soins en raison de la réduction attendue des comorbidités des patients. C'est le motif de leur demande.

La contagiosité vient en sus, mais le motif, c'est l'impact attendu. C'est donc une hypothèse qui à mon sens n'est pas vérifiée. Il n'y a pas de preuve épidémiologique solide que la réduction de la charge virale chez ces patients qui ont 20 ou 30 ans de maladie derrière, donc qui ont

développé des pathologies vasculaires en particulier, puisque les problèmes sont essentiellement cardiovasculaires... Il n'est pas démontré que la charge virale à ce stade va avoir un impact positif de morbi-mortalité. Ils n'en apportent pas la preuve.

M. LE PRÉSIDENT.- S'il n'y a pas de baisse de morbi-mortalité avec une telle chute de charge virale, ce sera une exception dans le domaine des médicaments du VIH.

M. le P^r DAUBERT.- Tout à fait. Nous sommes à 25 ou 30 ans d'évolution. Ce ne sont pas des néo-patients.

M. le D^r KOUZAN.- J'insiste sur la baisse de la contagiosité, fait avéré quand les charges virales sont négativées. Concernant la morbi-mortalité et l'ISP, quand on analyse un antibiotique, on ne lui accorde pas plus ou moins systématiquement quand il cible un germe ou il y a peu de possibilités thérapeutiques, une ISP ?

[REDACTED], pour la HAS.- En effet, pour les antibiotiques, vous accordez un ISP pour les situations de multirésistance. Pour les antituberculeux, il n'y avait pas d'ISP, mais c'était avant la nouvelle doctrine.

Avec cette règle, l'impact sur la transmission de gène multirésistant, vous allez le valoriser comme les derniers antibiotiques que vous avez vus qui ont eu un ISP.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je persiste et signe sur l'impact sur la morbi-mortalité. Je pense que c'est un peu tiré par les cheveux. Pour reprendre la diapositive 12, ils ont mis en jaune « autres situations exceptionnelles », et l'impact sur la transmission me paraît justifier l'ISP à ce titre. Si nous mettons l'ISP, il faudra le justifier dans ce cadre plus que sur une supposition, très vraisemblable mais non démontrée sur la morbi-mortalité.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair. Il faudra une explication.

M^{me} le D^r GARNIER.- J'avais une remarque qui rejoint ce que vient de dire Françoise sur le cas exceptionnel où nous accordons un intérêt de santé publique. Nous pouvons le mettre dedans.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le P^r THIERRY.- Le critère de substitution de la charge virale avec le recul est excellent. Même s'ils ont 20 ou 30 ans d'histoire de la maladie, pour moi, sur cette population, le nombre d'années de vie perdues potentielles est très important. Ce ne sont pas des gens si âgés que cela même s'ils ont d'autres pathologies.

M. le P^r GUILLOT.- Bernard dit qu'il est d'accord avec Françoise.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes à la fin de l'audition.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut mettre au vote ce qui est revendiqué : un ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour un ISP : 16 voix

Abstention : 2

Contre un ISP : 1 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

Il faudra bien préciser les choses. Nous pouvons laisser suggérer que dans cette maladie, la charge virale est vraiment liée en principe à la morbi-mortalité mais que nous n'en avons pas la preuve, mais à titre exceptionnel, diminuer la contagiosité est en soi un paramètre qui nous a fait pencher pour l'Intérêt de Santé Publique en plus du fait que c'est un traitement de dernier recours.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Très bien. Nous noterons que bien qu'il y ait un impact uniquement intérêt, mais considérant l'intérêt de rompre la chaîne de transmission avec ces virus multirésistants dans ces situations de besoin médical non couvert, vous reconnaissez un ISP.

Si vous êtes d'accord, nous pouvons adopter.

(Réponse positive)

Nous n'avions rien d'autre.