



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 mars 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. PIFELTRO et DELSTRIGO – Inscription

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Aucun membre présent aujourd'hui n'a à quitter la salle.

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités PIFELTRO et DELSTRIGO à base de doravirine, un nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, qui existe sous forme libre dans la spécialité PIFELTRO et en association fixe dans DELSTRIGO avec la lamivudine et le ténofovir disoproxil.

Pour le dossier, le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités virologiquement contrôlés.

À l'appui du dossier, le laboratoire a fourni trois études de phase III, deux chez le patient naïf et une chez le patient virologiquement contrôlé, qui seront détaillées par le Docteur Michel Rosenheim.

Nous avons reçu deux contributions de patients, l'association TRT-5. Souhaitez-vous que je vous lise les conclusions ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, nous pouvons en parler tout de suite.

[REDACTED], pour la HAS.- L'association souligne la meilleure tolérance en particulier au niveau des effets indésirables neuropsychiatriques. Ils soulignent le profil d'interaction médicamenteuse favorable des deux spécialités.

Pour la spécialité DELSTRIGO, ils soulignent la possibilité de la prise unique et la prise indépendante de l'alimentation. Ils ajoutent également que contrairement à la rilpivirine, PIFELTRO peut être utilisé chez les patients avec une charge virale élevée.

Le TRT-5 estime que PIFELTRO, à moyen et à long terme, en délivrant la juste dose et présentant un profil de tolérance et d'interaction médicamenteuse amélioré, va avoir un impact positif sur la vie des patients porteurs VIH.

Ils soulignent que les études de comparaisons ont été réalisées avec un seul autre INNTI connu pour ses effets secondaires neuropsychiatriques (efavirenz) et que l'âge moyen des patients participant aux études, 40 ans, était en dehors des moyennes concernées par les risques d'hypercholestérolémie et d'autres facteurs cardiovasculaires.

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour ceux qui ne sont pas familiers de cette pathologie, je fais un rappel sur la physiologie du virus et les traitements.

Ce virus : la première étape de l'infection de la cellule consiste à s'attacher sur son récepteur qui est la molécule CD4, et la deuxième étape est de s'attacher à un corécepteur, CCR5 (aux

chémokines). Je ne sais pas si vous avez entendu dans la presse ces patients qui ont eu une greffe de moelle avec des cellules souches particulières. Il y a la mutation delta 32 du CCR5 qu'on confère une résistance à l'infection par le VIH. Cette mutation concerne une très faible partie de la population, moins de 1 %. Vous avez peut-être entendu parler du Chinois qui faisait des manipulations génétiques sur les gamètes pour produire des embryons et des enfants résistants au VIH. Là encore, c'était en incluant un gène avec cette mutation delta 32 pour le CCR5.

Habituellement, le virus utilise le corécepteur du CCR5. C'est le cas de la plupart des virus. D'autres utilisent un autre récepteur, le CXCR 4. On dit qu'au début de l'infection, c'est plutôt le CCR5 qui est utilisé et en fin d'infection, c'est le CXCR 4. Nous avons une molécule de maraviroc. Pour les patients dont le virus a un tropisme CCR5, cela permet d'éviter l'accrochage du virus sur le corécepteur. À ce niveau-là, nous avons déjà un traitement. La détermination du tropisme du virus se fait en routine. Quand on demande une charge virale, dans la plupart des endroits, le laboratoire fait une étude du tropisme du virus.

L'étape suivante, c'est la fusion entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire. Nous avons un inhibiteur de cette fusion, le T-20, commercialisé sous le nom de FUZEON, qui est très peu utilisé en dehors de situations dites de sauvetage. C'est un produit injectable, quotidiennement, avec une tolérance locale qui n'est pas très satisfaisante. Roche qui devait développer une forme retard a abandonné le développement des produits destinés au VIH pour diverses raisons.

Quand le virus a fusionné, il injecte dans la cellule, d'une part, son ARN et puis deux enzymes. La première enzyme est la transcriptase inverse qui va transformer le brin d'ARN viral en un hybride ADN-ARN puis en un ADN. Nous disposons deux types de médicaments : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ont des structures proches des nucléosides. Quand la transcriptase inverse s'empare d'un de ces produits, elle se trouve comme une poule qui a trouvé un boulon, elle ne sait plus quoi faire et l'élongation de la chaîne d'ADN s'interrompt. Le deuxième type d'inhibiteur de la transcriptase inverse est les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui se fixent sur le site actif de l'enzyme et l'empêche d'agir.

La deuxième enzyme que le virus intègre dans la cellule, c'est l'intégrase. Une fois que la transcriptase inverse a fait son travail, l'ADN viral est dans le cytoplasme sous forme circulaire et est intégré au hasardant le génome de la cellule pour devenir un ADN proviral. Là, on a une deuxième classe médicamenteuse, la dernière connue, les inhibiteurs de l'intégrase qui sont des molécules particulièrement puissantes, notamment ceux de deuxième génération, le raltegravir, l'évitégravir (qui hélas, n'existe que sous forme associée) et une molécule que nous verrons prochainement, le cabotégravir, que nous verrons probablement plus en association avec la rilpivirine dans une forme retard injectable une fois par mois ou une fois tous les trois mois.

Le virus se trouve sous forme silencieuse à l'intérieur de la cellule. C'est le problème. Actuellement, nous n'avons pas de produit pour agir sur le virus quand il est intégré sous forme d'un ADN. Dans certaines circonstances, notamment en cas de prolifération de la cellule, il va y avoir une réplication de l'ADN viral. Le virus a besoin d'une protéase pour pouvoir cliver les divers produits produits par la transcription et la traduction de son ADN. On dispose de ces molécules qui ont une grande puissance antivirale, les antiprotéases. La plupart des antiprotéases nécessitent un potentialisateur pharmacologique et un booster.

L'utilisation de la trithérapie (trois produits) a permis de transformer le pronostic de cette infection qui était une maladie aiguë gravissime et qui est devenue une maladie chronique. Comme toute maladie chronique, le défi est celui de l'observance, puisque la production virale est colossale. Ce n'est pas un médecin, mais un mathématicien qui l'a montré, David Ho, qui a permis de conclure que c'était une maladie virale. Pendant longtemps les immunologistes ont voulu nous convaincre que c'était une maladie immunitaire et non pas virale, que le déficit était qualitatif et non pas quantitatif. La production virale en absence de tout traitement est d'environ un milliard de particules virales par jour.

La transcriptase inverse est une enzyme qui fait pas mal d'erreurs, et cela aboutit au fait que ce virus mute de façon importante, et il peut apparaître quand l'observance n'est pas bonne des mutations de résistance. Le problème, c'est donc l'observance.

Trois fois par jour, c'est mieux que ce qu'on avait au début qu'avec l'AZT, six fois par jour. Les infirmières allaient réveiller les patients pour leur donner. On a fait la fortune des marchands de piluliers électroniques. Puis on a eu trois fois par jour, ce qui est mieux que six fois... Et maintenant nous sommes à une fois par jour. Une fois par jour, sans rapport avec les repas, c'est mieux qu'une fois par jour lorsque qu'il faut le prendre avant un repas, car cela pose des contraintes sociales importantes qui nuisent à l'observance, notamment pour les gens qui ne prennent pas de petit déjeuner, qui déjeunent en restaurant d'entreprise et vont le soir souvent dîner à l'extérieur, chez des amis ou autres.

Il n'a pas été démontré une meilleure efficacité des formes associées. Il n'a pas été démontré que trois molécules en un seul comprimé étaient plus efficaces que trois comprimés. L'important, c'est le nombre de prises. Quand on regarde la satisfaction des patients, une seule étude s'attache à cela. Certes il y a une différence statistiquement significative, mais d'un point de vue clinique, elle est minime.

La stratégie actuelle (j'insiste sur « actuelle »), c'est toujours la trithérapie.

La colonne vertébrale de la trithérapie, c'est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. Les deux seuls qui ont survécu, c'est soit l'abacavir qui a comme problème le fait de donner des intolérances, mais il y a un marqueur de risque pour ces intolérances, la présence de l'antigène HLA-B*5701 que l'on recherche en routine chez les patients. L'autre alternative, c'est le ténofovir qui peut poser des problèmes de néphrotoxicité et d'ostéotoxicité. On choisit en fonction des patients et des habitudes l'abacavir ou le ténofovir comme colonne vertébrale pour le traitement.

Deuxième produit choisi, c'est soit le 3TC soit le FTC qui ont survécu alors que ce sont de vieilles molécules. Le FTC est un clone du 3TC avec une particularité : ces produits n'ont pas une barrière génétique élevée. La barrière génétique, c'est le nombre de mutations qu'il faut pour que le virus devienne résistant. C'est quelque chose qu'il faut temporiser. Certaines mutations vont faire que le virus va voir la capacité répliquative altérée. C'est le cas pour le FTC et le 3TC. Comme la barrière génétique est faible, une seule mutation suffit, mais quand le virus mute, ses capacités répliquatives sont altérées.

La troisième molécule jusqu'à un présent pas si longtemps, c'était plutôt un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Actuellement, la tendance est plus d'utiliser un inhibiteur de l'intégrase de deuxième génération, en général la dolutégravir.

C'est la trithérapie que l'on utilise actuellement. J'insiste sur « actuellement », puisqu'il est probable que dans l'année ou en 2020, les recommandations vont changer notamment du fait de l'apparition des inhibiteurs de l'intégrase, et la trithérapie deviendra une bithérapie, ce qui est déjà le cas en pratique quotidienne. Même si ce n'est pas acté par des recommandations, nous avons vu avant que certains d'entre vous soient dans la commission, JULUCA, association de rilpivirine et de dolutégravir, qui a eu une AMM et un SMR important chez les patients traités par trithérapie. Nous pouvons passer en bithérapie. Nous pourrions bientôt voir le dolutégravir associé au 3TC chez les patients naïfs et non pas en relais d'une trithérapie. Il est probable que l'avenir d'une trithérapie, nous passerons à une bithérapie, ce qui est une bonne chose en termes de tolérance.

De temps en temps, il y a des situations d'urgence où nous n'avons pas le temps de pratiquer une étude de profil de résistance du virus (puisque les prescriptions se font après avoir obtenu un profil de résistance du virus). Dans ces situations, par exemple quand la charge virale est très élevée, qu'il y a une profonde immunodépression, notamment une infection opportuniste ou chez la femme enceinte, quand nous voulons traiter très rapidement pour éviter le passage du virus chez l'enfant, nous utilisons une trithérapie avec une antiprotéase qui a une barrière génétique très élevée, le darunavir. Il faut huit mutations pour arriver à une résistance au darunavir. En général on l'associe au ténofovir et au FTC.

En cas d'échappement viral, chez les patients qui échappent au traitement (en général, c'est un problème d'observance plus que lié au médicament), on adapte la trithérapie sur le profil de résistance du produit.

Je suis désolé pour cette introduction longue, mais c'était pour ceux qui ne sont pas habitués entièrement cette pathologie.

On propose aujourd'hui un nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse qui va donc se combiner au site actif de l'enzyme, la doravirine. Le problème des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, c'est qu'ils ont une barrière génétique faible. Pour la plupart, une seule mutation suffit à conférer une résistance. En général, la résistance est croisée. La résistance à un inhibiteur se traduit à une résistance à tous les autres.

Le deuxième problème, c'est la tolérance, qui est mauvaise. Elle est en général neuropsychiatrique ou cutanée. Il peut y avoir des éruptions cutanées. Neuropsychiatrique, c'est soit des vertiges soit des troubles du sommeil (« rêves riches »). Certains patients ne supportent absolument pas ces rêves, font des cauchemars toutes les nuits et ne tolèrent pas. Puis il y a des patients comme un patient qui me dit qu'avec ce produit tous les soirs, il a l'impression d'aller au cinéma. Un autre disait que cela lui permettait d'écrire des scénarios. Des patients apprécient et d'autres pas. Des patients tolèrent bien sans trop de problèmes.

Le produit le plus en cause dans ces problèmes neuropsychiatriques, c'est l'efavirenz, qui n'est plus recommandé, mais qu'on continue à le donner, puisque des patients le tolèrent bien, et il n'y a pas raison de l'arrêter quand il est bien toléré.

Il y a un produit particulier, la VIRAMUNE, qui donne des hépatites aiguës et qui n'est plus recommandée ni beaucoup utilisée. Mais chez les patients qui la tolèrent, on utilise la VIRAMUNE.

Il nous reste deux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse utilisables : la rilpivirine, et l'étravirine. Contrairement aux autres inhibiteurs, l'étravirine a plus puissance avec une barrière générique plus élevée, de trois mutations. Elle est réservée aux patients prétraités qui échappent à un premier traitement.

Aujourd'hui, nous allons voir la doravirine.

Je vais vous présenter simultanément les deux dossiers. La firme a présenté un seul dossier pour les deux produits, la forme isolée et la forme au sein d'une association fixe.

La première étude est l'étude classique chez les patients naïfs. C'est la forme associée versus l'ATRIPLA, association fixe de ténofovir, FTC et efavirenz. La différence c'est efavirenz versus doravirine. C'est une étude qui est un peu un couteau suisse. D'un côté, c'est une étude de non-infériorité pour l'efficacité et de supériorité pour ce qui concerne la tolérance.

Le critère de jugement principal, comme toujours pour l'infection à VIH, c'est la charge virale. Nous considérons que les sujets sont indétectables à moins de 50 copies/ml. En pratique clinique, le test que l'on utilise depuis de nombreuses années, c'est inférieur à 20 copies/ml. Un patient à 30 copies/ml est considéré comme n'étant pas indétectable. S'il n'est pas indétectable sur un contrôle, on lui fera faire un génotype de résistance et éventuellement un changement de traitement. Mais dans l'industrie et le réglementaire, 50 copies/ml est le critère de jugement principal utilisé. La limite de non-infériorité était à -10 %, ce qui est habituel. L'évaluation se faisait à la semaine 48 et la semaine 96, l'analyse principale étant faite à la semaine 48.

Les patients étaient des patients non traités ayant une charge virale supérieure à 1000 copies/ml à l'inclusion et aucune résistance aux molécules utilisées. En résumé, la non-infériorité a été prouvée globalement. Une stratification a été faite comme toujours entre les patients qui à l'inclusion avaient moins de 100 000 copies et ceux qui avaient plus de 100 000

copies. Il n'y a pas eu de non-infériorité démontrée dans la population de gens à plus de 100 000 copies/ml.

Dans la population qui avait plus de 100 000 copies, la limite inférieure de l'intervalle de confiance était de -12,1 % alors qu'elle était fixée à -10 % à la semaine 48. À la semaine 96, elle était -22,9 %. On peut dire que c'est lié à un manque de puissance puisqu'il y a seulement 20 % des sujets ont plus de 100 000 copies, mais la stratification était faite sur cela, et on ne peut pas ne pas tenir compte du fait que dans la population des gens qui ont plus de 100 000 copies, la non-infériorité n'a pas été mise en évidence.

Nous avons une deuxième étude un peu classique, même si la façon dont elle est présentée n'est pas vraiment classique. Ce sont des études sans grand intérêt. Ce sont des études de remplacement, mais je pense qu'elles sont réglementaires. Nous prenons des sujets traités et indétectables depuis au moins six mois, et nous modifions le traitement pour introduire la mauvaise molécule. Il y a un double biais de sélection. Le premier biais, c'est qu'ils sont indétectables, donc l'effet observé est plus un effet qu'en bactériologie, on qualifierait de bactériostatique et non pas bactéricide alors qu'on voudrait de la bactéricidie. Si les gens sont indétectables, c'est qu'ils sont observants et vont continuer. Il n'y a pas de raison qu'ils changent.

Il y a un double biais de sélection, ce qui fait que j'ai toujours eu du mal à comprendre l'intérêt des études de remplacement ou de switch. C'est encore une étude de non-infériorité mais qui est curieuse. Le switch est fait soit au moment de l'inclusion soit à S24. Puis on fait une comparaison entre ceux qui ont switché à S24 versus ceux qui ont switché à J0 et on regarde à la 48^e semaine. La méthode est curieuse. Le résultat avec une borne de non-infériorité à -8 %, c'est juste atteint à -7,8 %, de la borne inférieure de l'intervalle de confiance.

Je ne m'attarde pas sur celle-là qui montre la non-infériorité d'une association qui comporte de la doravirine quand on remplace une association efficace.

Puis nous avons une troisième étude, celle de doravirine, cette fois qui n'est pas sous forme associée, et qui est associée soit à l'abacavir et au 3TC soit au ténofovir et au FTC. C'est fait versus darunavir, qui est une antiprotéase associée au même produit. Les patients, c'est la même chose. Ils doivent avoir plus de 1000 copies et pas de résistance, avec une borne de non-infériorité à -10 %. La non-infériorité a été démontrée à S48 pour le bras doravirine versus le bras darunavir. Mais elle n'est pas établie chez les patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies à l'inclusion avec une limite inférieure à 11,6 % alors qu'elle devait être de -10 % alors que dans la population des gens avec une charge virale à 100 000 copies, cette limite inférieure est à -3,4 %. C'est comme tout à l'heure. C'est peut-être une perte de puissance, mais malgré tout il y a un signal.

La dernière étude fournie est une étude de phase IIA. Il n'est pas nécessaire de l'envisager ici puisqu'il y a trois études de phase III.

Pour la tolérance, elle a été meilleure dans le bras comportant de la doravirine par rapport au bras comportant de l'efavirenz, puisque l'efavirenz est l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse pour lequel les effets indésirables notamment neuropsychiques sont les plus élevés. Nous pouvons conclure à la supériorité de la doravirine sur ces éléments.

Sur l'étude de comparaison de la doravirine au darunavir, il n'y a pas d'intérêt à regarder la tolérance, puisque l'indication de l'étude est différente.

Je ne suis pas sûr de l'avoir démontré au cours de l'exposé, mais le problème essentiel de l'étude, c'est que le comparateur utilisé, l'efavirenz, n'est pas le bon comparateur puisque la molécule de référence est la rilpivirine. C'est bien dommage, car la doravirine n'a pas de contrainte par rapport au repas alors que la rilpivirine doit être prise avant un repas. Mais nous n'avons pas de comparaison. La firme a avancé comme argument que la rilpivirine n'était pas indiquée chez les patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies à l'inclusion. Mais la doravirine ne semble pas non plus être efficace dans cette population. Il aurait été possible de faire une étude dans la population ayant moins de 100 000 copies. Cet argument ne semble pas recevable. Nous sommes vraiment très ennuyés, puisque si la doravirine est supérieure à l'efavirenz en termes de tolérance, rien n'a été prouvé par rapport à la rilpivirine. On aurait pu faire une comparaison indirecte puisqu'il y a une étude rilpivirine versus efavirenz ayant conduit à privilégier la rilpivirine.

C'est un dossier dont le développement est vraiment gâché. Ce n'est pas parce que la rilpivirine est une molécule trop récente. Elle a eu l'AMM en 2013. Il n'y aurait eu aucun problème. L'argument des 100 000 copies ne tient pas en soi.

En conclusion, j'ai eu la pensée fugitive de vous proposer un SMR insuffisant en raison de l'absence de comparaison par rapport à la molécule de référence, mais je vais vous faire une proposition moins violente.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci.

M. le D^r ROSENHEIM. - Ma proposition est la suivante.

Pour la spécialité PIFELTRO, la doravirine en dehors de toute association, je propose un SMR important et une ASMR V, pour le traitement, en association à deux autres antiviraux, des adultes infectés par le VIH-1, dont la charge virale est inférieure à 100 000 copies/ml, sans preuve antérieure ou actuelle de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, lorsque qu'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas possible, donc en l'absence d'alternative, lorsqu'on veut prescrire un inhibiteur non nucléosidique.

Pour la spécialité DELSTRIGO, qui est la forme association fixe avec du ténofovir et du FTC, je propose un SMR important et une ASMR V, pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1, dont la charge virale est inférieure à 100 000 copies/ml, sans preuve antérieure ou actuelle de résistance aux antirétroviraux contenus dans l'association fixe, notamment en ce qui concerne

les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, lorsque qu'une association fixe comprenant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse est indiquée et que l'utilisation d'une association fixe comportant de la rilpivirine n'est pas possible.

Il y a deux associations fixes qui contiennent de la rilpivirine, EVIPLERA et ODEFSEY.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous comprenons que tu prends tes précautions. Les libellés ne sont pas simples, mais cela correspond...

M. le D^r ROSENHEIM.- Cela correspond aux données.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela correspond aux données que tu as exposées tout à l'heure.

M. le D^r VANIER.- Michel, je voulais savoir les cas où la rilpivirine n'est pas possible. C'est quoi par exemple ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Je passe !

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sont des cas qui existent.

M. le D^r ROSENHEIM.- Nous pourrions imaginer des gens qui vraiment ne peuvent pas prendre de la rilpivirine avant un repas.

M. le P^r GUEYFFIER.- Sur l'analyse en sous-groupe en fonction du nombre de copies, visiblement l'AMM n'en a pas tenu compte. Faut-il la rétenir dans le libellé du SMR et de l'ASMR ?

M. le D^r ROSENHEIM.- S'il y a une stratification, c'est pour l'utiliser. C'est pour faire une analyse en sous-groupe pour rechercher ce qu'on appelle en épidémiologie un modificateur de l'effet ? Est-ce que la charge virale modifie l'effet du traitement ? La réponse est oui. S'ils ne voulaient pas de cette analyse, il ne fallait pas faire de stratification. À partir du moment où on fait une stratification, il faut en faire quelque chose. On ne peut pas ne pas tenir compte du fait que dans cette population la non-infériorité n'a pas été établie. Je ne dis pas que c'est non-inférieur dans cette population, mais la non-infériorité n'a pas été établie.

M. le P^r DAUBERT.- Sur les données que vous montrez, il semble qu'il y a un profil lipidique plutôt favorable par rapport aux comparateurs mais aussi par rapport aux molécules de la même classe ? Est-ce la vérité ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Sur les données, oui, apparemment, cela peut être aussi utilisé comme étant un hypocholestérolémiant, comme le ténofovir du moins sous sa forme disoproxil est aussi un hypocholestérolémiant.

M. le P^r DAUBERT.- Ce n'est pas le cas de tous les antiviraux.

M. le D^r ROSENHEIM.- Effectivement.

M. le P^r DAUBERT.- Cela pourrait être un effet favorable de la doravirine, accessoire.

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui, vraiment accessoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans le libellé que tu donnes et auquel j'adhère, tiens-tu beaucoup à la fin du paragraphe : « et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas possible » ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui, parce que tout le problème de ce dossier est que la comparaison ne s'est pas faite versus le produit de référence. Imaginons qu'un antihypertenseur prenne comme produit de référence la réserpine. Je ne suis pas sûr qu'on serait très enthousiaste. C'est un peu ce qu'ils ont fait. Ils ont pris l'efavirenz que normalement on n'utilise plus alors ils auraient pu prendre la rilpivirine. Ce n'est pas un problème de chronologie entre 2011 et le début de l'étude. Je n'ai pas pu regarder quand ils ont commencé l'étude dans le clinical trial. Mais je pense que c'est après 2011. L'argumentation, c'est l'histoire des 100 000 copies.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un doute.

M. le D^r ROSENHEIM.- Dans le doute, nous ne pouvons pas nous permettre...

M. LE PRÉSIDENT.- Je comprends.

M. le D^r ROSENHEIM.- S'ils avaient présenté ne serait-ce qu'une comparaison indirecte, puisqu'il y a une étude rilpivirine versus efavirenz, nous aurions peut-être pu la prendre en compte, mais nous ne l'avons pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans le projet d'avis, il faut bien expliquer ce libellé pour se justifier vis-à-vis du laboratoire. C'est peut-être déjà fait.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans le projet d'avis, nous précisons que les données sont limitées chez les patients ayant des charges virales limitées. Dans cette population, il faut noter que les réponses sont plus faibles. Nous avons 80 % de réponse virologique versus 90 % quand les charges virales sont plus faibles. Comme le souligne Michel, comme la barrière génétique n'est pas robuste, en cas d'échec, il y a un risque de résistance élevé avec cette classe, contrairement à ce que nous observons avec les nouveaux inhibiteurs de l'intégrase, comme le dolutégravir, qui ont des barrières génétiques plus élevées et qui sont moins sensibles à ces phénomènes de charge virale élevée et basse.

M. LE PRÉSIDENT.- Je comprends, mais il faut justifier le fait que l'on dit que l'on ne prendra ces produits que si l'utilisation de la rilpivirine n'est pas possible. Il faut le marquer. Le reste est factuel, ça aussi, mais cela peut surprendre, et pour éviter toute critique, on a intérêt à justifier ce segment de phrase.

M. le D^r ROSENHEIM.- La classe thérapeutique est en voie d'abandon.

M. le D^r VANIER.- OK. La rilpivirine est sortie en 2011, mais j'imagine que ce n'est pas tout de suite que l'on a été au clair sur le fait qu'il fallait arrêter l'efavirenz.

M. le D^r ROSENHEIM.- Si, si ! Nous avons la VIRAMUNE et l'efavirenz depuis très longtemps. Cela doit dater de la fin des années 90. Ce ne sont pas des produits très récents. On a arrêté la VIRAMUNE parce qu'on a eu le signal des hépatites. L'efavirenz, nous l'avons poursuivi parce que nous n'avions rien d'autre.

M. LE PRÉSIDENT.- On va passer au vote. Pour PIFELTRO, le laboratoire revendique un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 20 voix

SMR modéré : 1 voix

L'ASMR demandé est le IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

Le laboratoire demande un ISP. Estimez-vous qu'il y a un intérêt de santé publique ?

(Il est procédé au vote.)

Pas d'ISP : unanimité.

Nous passons à DELSTRIGO que Michel a décrit. La demande du laboratoire est un SMR important.

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité

L'ASMR demandé est aussi un ASMR IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

Qui est pour un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Pas d'ISP : unanimité.

Merci, Michel, pour le rapport et l'exposé.