



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 février 2021

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. REKAMBY/S/VOCABRIA – Inscription

M. le Président.- Nous faisons entrer les experts.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer à ce dossier. Monsieur Martin-Blondel et Monsieur Rosenheim n'ont pas de lien d'intérêt susceptible de les placer en situation de conflit d'intérêts.

(M. le Pr Martin-Blondel et M. le Dr Rosenheim rejoignent la séance.)

M. le Président.- Merci beaucoup, Monsieur Martin-Blondel et Monsieur Rosenheim. Nous sommes désolés, nous avons pas mal de retard. Merci de participer à cette évaluation.

Nous allons d'abord donner la parole à nos chefs de projet. Ensuite, Monsieur Martin-Blondel et Monsieur Rosenheim prendront la parole. Il y a également une contribution d'association de patients.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous examinez la demande d'inscription de la première bithérapie injectable par voie intramusculaire à libération prolongée, qui dispose d'une AMM dans le VIH-1, à savoir l'association libre de la spécialité VOCABRIA, à base de cabotégravir, un nouvel inhibiteur de l'intégrase, et de la spécialité REKAMBY, qui est à base de rilpivirine, un INNTI déjà disponible et déjà connu.

Ces spécialités se présentent sous forme de suspension injectable à libération prolongée. Elles sont exploitées par les laboratoires ViiV HEALTHCARE.

Cette demande concerne également la forme comprimée de la spécialité VOCABRIA, qui est nécessaire pour la phase d'instauration de cette bithérapie, phase d'instauration qui se fait donc par voie orale. VOCABRIA et REKAMBY ont obtenu leur AMM en décembre 2020, uniquement en association, dans le traitement de l'infection par le VIH de type 1 chez les adultes virologiquement contrôlés, sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs d'intégrase.

Pour information, mais ce sera redit après, le schéma posologique qui est validé par l'AMM permet d'envisager, une fois en phase d'entretien, une administration mensuelle ou tous les deux mois. Ce sont des injections par voie intramusculaire, une de chaque molécule lors de chaque administration, qui devront être réalisées par un professionnel de santé.

Sur la base des données cliniques qui ont été déposées par le laboratoire, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV ainsi qu'un ISP. Voilà les informations générales que je souhaitais vous transmettre.

M. le Président.- Merci. Guillaume Martin-Blondel ? Nous ne vous entendons pas. Nous allons donc écouter Monsieur Rosenheim.

M. le D^r ROSENHEIM.- Tout d'abord, cela a été là ma déception, je ne suis pas sûr que le cabotégravir soit un nouvel inhibiteur de l'intégrase, puisque sa formule me semble être tout à fait la même que celle du dolutégravir, et que dans un article cosigné par deux auteurs qui travaillent chez GSK, il est indiqué que le cabotégravir est un analogue structural du dolutégravir. J'ai regardé, un analogue structural du dolutégravir, c'est un composé qui a une structure chimique similaire à un autre composé, mais différent de celui-ci par un certain composant.

Nous avons beaucoup de mal à obtenir des précisions, mais je que le cabotégravir n'est pas un nouvel inhibiteur de l'intégrase, mais que c'est une forme retard, du moins dans sa forme injectable, du dolutégravir et que donc, comme c'est indiqué dans un autre article, il partage sa structure chimique et ses qualités, mais aussi son profil de résistance.

Je dis juste un mot sur les inhibiteurs de l'intégrase. Il s'agit de la dernière classe disponible d'antirétroviraux destinés à traiter les infections à VIH-1, et dans cette classe c'est le dolutégravir qui est le meilleur inhibiteur. C'est le seul qui a prouvé une efficacité en association soit au 3TC soit à la rilpivirine par voie orale, versus une trithérapie.

Le dossier que nous avons examiné comporte trois études. L'étude FLAIR et l'étude ATLAS sont toutes deux un peu semblables. C'est-à-dire que ce sont des patients infectés par le VIH-1 contrôlés, dont la charge virale est inférieure à 50, qui ont été randomisés entre un bras bithérapie par voie orale et un bras de cette bithérapie par voie injectable une fois par mois, et le critère de jugement principal est constitué par l'échec virologique. Le suivi pour cette première étude est à la semaine 48. Il est prévu que l'étude aille au moins jusqu'à la semaine 96.

Le critère de jugement principal est l'échec virologique, qui en l'occurrence est défini comme une charge virale inférieure ou égale à 50 copies par millilitre, ou une sortie d'essai pour inefficacité, ou pour une autre raison avec une charge virale supérieure ou égale à 50 copies par millilitre au moment de la sortie, ou un changement de traitement.

Il s'agit donc d'un essai de non-infériorité avec une limite supérieure de non-infériorité qui a été fixée à +6 %. Habituellement, c'est plutôt 4 % qui est recommandé dans ce type d'essai. Dans cette étude, que ce soit dans l'étude FLAIR ou dans l'étude ATLAS, il a été montré que l'association par voie injectable est non inférieure à un traitement par voie orale, avec des échecs virologiques, tels que définis, qui sont un peu semblables. Un point particulier est que comme dans 90 % des essais de non-infériorité, l'analyse a porté sur la population en intention de traiter alors qu'il est recommandé de la faire sur la population per protocole, mais ici en l'occurrence il n'y a pas beaucoup de différence.

Le premier critère de jugement secondaire sur lequel je vais insister est le succès virologique, puisque c'est la proportion de patients qui à la semaine 48 ont une charge virale inférieure à 50 copies par millilitre. Là encore, aussi bien dans l'étude FLAIR que dans l'étude ATLAS, qui toutes les deux sont à une injection mensuelle, sur ce critère de jugement pour lequel cette fois la barre de non-infériorité est située à -10 %, dans les deux cas la non-infériorité a été établie avec cette limite inférieure de non-infériorité.

Nous avons une dernière étude, l'étude ATLAS 2M. Dans cette étude, les patients qui avaient reçu l'association cabotégravir et rilpivirine par voie intramusculaire ont été randomisés, entre poursuivre le même rythme d'administration ou passer à un rythme bimestriel. Dans cette population, là encore, on a pu mettre en évidence une non-infériorité par rapport au traitement par voie orale. C'est donc ce qui concernait l'efficacité antirétrovirale.

Il y avait un autre critère de jugement secondaire d'importance, à savoir la résistance. Ce critère de jugement est l'échec virologique confirmé. Un échec virologique confirmé, ce sont deux charges virales consécutives supérieures à 200 copies par millilitre alors que la charge virale antérieurement était inférieure à 200 copies par millilitre.

Dans l'étude FLAIR et dans l'étude ATLAS, il n'y a pas de différence entre les 2 bras, avec 4 et 3 pour l'étude FLAIR et 3 et 4 pour l'étude ATLAS. En revanche, dans l'étude ATLAS 2M, j'y reviendrai probablement, nous avons 8 échecs virologiques dans le bras par voie intramusculaire tous les 2 mois, alors que nous n'avons que 2 échecs virologiques dans le bras contrôle.

J'ai fait un test statistique sur ces données. Nous avons un risque relatif multiplié par 4, avec un intervalle de confiance qui va de 0,8 à 19 et un p exact à 0,02. Pour moi, il y a donc un signal de risque d'échec virologique plus important lorsque le produit est administré tous les 2 mois par rapport à une trithérapie par voie orale.

Bien entendu, dans ces échecs virologiques il y a eu des analyses du génotype des virus, et dans tous les cas ou presque, on a une résistance à la rilpivirine. Pour un patient il n'y a aucune résistance, mais on peut imaginer que c'est un patient qui n'a pas été vraiment observant. En cas d'échec virologique il y a habituellement une résistance. Lorsqu'il n'y a pas de résistance c'est que le patient n'a pas pris le traitement ou a pris un autre traitement.

Le dernier point qui était étudié dans ces études est la satisfaction. Il y a un score spécifique de satisfaction qui concerne les patients infectés par le VIH. Nous avons des résultats un peu discordants. Dans l'étude FLAIR, à la semaine 24, nous avons une différence en faveur du bras injection. Par contre, à la semaine 44, cette différence disparaît. De toute façon la différence est relativement peu importante, puisque c'est 1,6 point et 1,3 point respectivement à S24 et à S44, pour un score entre 0 et 66 ou entre 0 et 72 selon les endroits dans le CSR. C'est donc une différence qui n'est vraiment pas très importante même si elle est significative.

Ce qui est surprenant, c'est que dans l'étude ATLAS la différence est plus importante puisqu'aussi bien à S24 qu'à S4, il y a une différence statistiquement significative et cliniquement plus importante puisque ce sont un peu plus de 6 points, aussi bien à S24 qu'à S44. Il y a donc une discordance en ce qui concerne la satisfaction entre FLAIR et ATLAS, avec des chiffres qui sont eux aussi discordants lorsqu'on les regarde de façon ponctuelle.

La tolérance est celle que nous connaissons de ces produits, puisqu'aussi bien le rilpivirine que le dolutégravir, et donc le cabotégravir, sont à l'origine de troubles neuropsychiques. C'est ce que nous retrouvons ici. Bien entendu, dans les bras expérimentaux il y a eu plus d'événements liés à des réactions au site d'injection, mais il y a également un peu plus d'effets indésirables attribuables au traitement dans le bras injection par rapport au bras voie orale. Ce qui est rassurant dans cette étude, mais on s'en doutait, c'est qu'il n'y a eu aucun décès.

En résumé, nous avons deux études, FLAIR et ATLAS, qui ont permis de mettre en évidence la non-infériorité de l'injection de cabotégravir et de rilpivirine par rapport à un traitement antirétroviral quotidien par voie orale, et l'une des argumentations de la firme est que ces injections à libération prolongée permettraient d'améliorer l'observance et augmenteraient la satisfaction des patients quant à leur traitement.

En ce qui concerne l'observance, une meilleure observance devrait se traduire par une supériorité dans le bras recevant les injections. Or, ce n'est pas le cas. Il n'est pas vraisemblable qu'il y ait une supériorité puisque l'ensemble de l'intervalle de confiance n'est pas du côté de la supériorité. Il est donc peu probable que l'on réussisse à montrer une supériorité.

Le deuxième effet d'une bonne observance, ou plutôt d'une mauvaise observance, est l'augmentation du nombre d'échecs virologiques. Nous voyons, aussi bien dans l'étude FLAIR que dans l'étude ATLAS, qu'il n'y a pas de différence, en termes d'émergence de virus résistant. À mon sens, une meilleure observance n'a pas été établie par ces études.

Le deuxième point que la firme met en avant est la satisfaction des patients. Il s'agit d'une étude ouverte, et nous savons bien que dans une étude ouverte, aussi bien la qualité de vie que la satisfaction sont très difficiles à apprécier, puisque les patients et les médecins savent ce qui est reçu. Je ne pense pas que l'on puisse dire qu'une meilleure satisfaction des patients soit établie, surtout que nous avons des données un peu fragiles et un peu discordantes. Bref, même dans cette étude ouverte, à mon sens l'établissement de la satisfaction n'est pas entièrement robuste.

L'un des problèmes de cette étude également est que l'on penserait que ces produits pourraient être destinés à des patients peu observants, mais la population d'étude est faite de patients observants puisque leur charge virale est contrôlée. Il y a donc une absence totale de recouvrement entre la population d'étude et ce que l'on penserait pouvoir être une population cible, c'est-à-dire des patients ayant des problèmes d'observance.

Le problème qui se pose pour l'étude ATLAS 2M, à mon sens, est qu'il semble qu'il y ait un risque d'émergence de virus résistant à la semaine 48, même si ce n'est pas statistiquement significatif. Si on fait une analyse plus quantitative des résultats, selon moi un risque relatif ponctuel à 4 avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 19 et un p exact à 0,06, est un signal. Je pense qu'il serait préférable d'attendre les résultats de la semaine 96 avant de recommander l'utilisation du produit une fois tous les deux mois.

L'autre problème posé par ces injections est qu'il va y avoir un intervenant supplémentaire, celui ou celle qui fera l'injection. Comme toujours, plus il y a d'intervenants et plus il y a un risque de perte de la confidentialité.

Je ne voudrais pas insister sur la similitude entre cabotégravir et dolutégravir, mais ne serait-ce que pour la rilpivirine, je trouve un peu curieux que le même produit soit commercialisé sous deux noms différents, puisque la rilpivirine par voie orale s'appelle EDURANT et que par voie injectable elle s'appelle REKAMBYS. Je pense que tout cela peut être à l'origine de confusions et donc d'erreurs. Il y a des patients qui ont pris du DAFALGAN parce qu'ils n'étaient pas soulagés par le DOLIPRANE et qui ensuite ont pris du paracétamol par voie orale,

avant que toutes ces recommandations ne soient faites. Je pense que le fait que le même produit existe sous deux noms différents est quelque chose qui n'est pas entièrement souhaitable.

D'ailleurs, aux États-Unis, l'association cabotégravir/rilpivirine est commercialisée dans un kit avec un nom pour les deux formes, qui est CABENUVA.

En conclusion, je dirais que chez les patients qui sont contrôlés, qui sont observants et infectés par le VIH, lorsque le génotype du virus ne montre de résistance ni à la rilpivirine ni au cabotégravir, ce produit peut être une alternative à la voie orale et je pense qu'il mérite un SMR important chez les patients dont la charge virale est supérieure à 200 par millimètre cube, puisque c'est ce qui est également recommandé pour les bithérapies par voie orale, KULUCA et le DOVATO.

Après, il y a le problème du VOCABRIA, qui est nécessaire puisqu'avant la phase injectable il est nécessaire pendant un mois de s'assurer de la bonne tolérance des produits par voie orale. C'est un médicament compagnon. Faut-il le valoriser pour autant alors que sur le marché existe du dolutégravir sous forme libre ou en association fixe avec la rilpivirine ? Finalement, il s'agit d'une extension de gamme de TIVICAY, qui est l'association par voie orale de dolutégravir et de rilpivirine, et en ce sens je pense qu'il n'y a pas lieu de donner à ce produit une amélioration du service médical.

En ce qui concerne le schéma d'une injection bimestrielle, je pense qu'il serait prématuré d'attribuer un SMR à ce produit et je serais partisan d'un SMR insuffisant dans l'attente des résultats à la semaine 46.

D'autre part, comme cela a été démontré pour le dolutégravir dans des études observationnelles, il y avait un risque de malformation congénitale, d'anomalies de fermeture du tube neural qui surviennent surtout lorsque le produit est pris pendant le premier trimestre de la grossesse. S'agissant d'une forme retard que l'on ne peut pas arrêter, je pense qu'il est préférable de contre-indiquer ce produit chez les femmes susceptibles d'être enceintes.

Je pense également que la prescription de ce produit devrait être restreinte aux spécialistes qui ont l'habitude de prendre en charge ces patients, notamment pour éviter que le produit soit prescrit à des patients peu ou pas observants, puisque cette population n'a pas été étudiée.

Je laisse à votre appréciation le fait de demander à la firme d'indiquer dans ses documents promotionnels que figure une mention telle que « le cabotégravir est un analogue structurel du dolutégravir », afin d'éviter de mettre en avant qu'il s'agit d'un nouvel inhibiteur de l'intégrase.

Enfin, pour conclure, je pense qu'en fait la cible de la firme n'est pas vraiment le traitement des patients infectés par le VIH, mais plutôt une cible plus large qui est celle de la prophylaxie préexposition. Je vous remercie pour votre attention.

M. le Président.- Merci beaucoup pour cette analyse subtile. Nous allons passer la parole à Guillaume Martin-Blondel s'il peut nous parler.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Je suis maintenant sur mon téléphone. Je vous présente toutes mes excuses, je ne suis pas dans un lieu tout à fait adéquat pour ce genre de choses.

Même si je suis loin du degré de subtilité de Monsieur Rosenheim, je partage largement son avis sur tout ce qu'il a dit. Je ne reprendrai pas les études, bien sûr. La position éventuelle de ce traitement-là, ce sont les stratégies d'allègement thérapeutique, qui sont demandées par les patients et qui sont bien utiles, en sachant qu'en l'état actuel ils vont avoir à prendre un traitement antirétroviral pour plusieurs décennies.

Dans les stratégies d'allègement thérapeutique, il y a notamment les bithérapies, qui sont des bithérapies orales. Il y a des fenêtres thérapeutiques aussi, mais cela se base sur les traitements oraux, et nous assistons en effet à une certaine lassitude des patients prenant un traitement oral au très long cours.

La bithérapie injectable au rythme de toutes les 4 ou 8 semaines représente une alternative éventuelle d'allègement thérapeutique, avec le même raisonnement extrêmement précis qui doit avoir lieu avant de choisir de faire un allègement thérapeutique chez les patients vivant avec le VIH pour ne pas être confronté à des risques d'échec.

Je reprendrai simplement les avantages et les inconvénients. L'avantage semble être l'efficacité d'un traitement par voie injectable non inférieure à un traitement par voie orale, avec une tolérance et une acceptabilité satisfaisantes qui permettent de s'affranchir des contraintes alimentaires et des principales interactions médicamenteuses, notamment de la rilpivirine avec les IPP.

Monsieur Rosenheim a parlé des inconvénients. La barrière génétique est relativement faible par rapport à la rilpivirine, avec un risque d'échec virologique en cas de mutation de résistance préalable à l'une des deux molécules ou d'insuffisance thérapeutique chez les patients non observants, et cela va poser le problème de la réalisation des injections intramusculaires au délai attendu, avec un risque théorique d'émergence de résistances croisées aux deux classes thérapeutiques, qui sont relativement catastrophiques ensuite pour la gestion de ces patients.

Comme inconvénient, il y a bien sûr le désagrément des deux injections intramusculaires toutes les 4 ou 8 semaines, qui peut représenter un frein pour les patients. Il y a une limite qui est la technicité, et pour en avoir parlé aux collègues du service qui ont participé à ATLAS et ATLAS 2M, les injections intramusculaires ne sont pas tout à fait triviales, notamment chez les patients en surpoids, avec un risque de réaliser l'injection en sous-cutané et pas en intramusculaire. Nous y reviendrons peut-être pour les problématiques d'échec virologique.

Il y a éventuellement un surcoût attendu par rapport à un traitement antirétroviral oral classique en bithérapie, en termes de molécules, en termes de nombre de consultations et en termes de nécessité d'une tierce personne pour les injections. Il y a aussi une contrainte sur le système de soin, parce que si ces injections doivent être réalisées à l'hôpital et non pas en externe, il faudra réfléchir au circuit ville-hôpital. Alors que les patients ayant une bithérapie orale ou une trithérapie orale en entretien vont consulter le service des maladies infectieuses environ deux fois par an, ici ce sont des consultations qui vont être beaucoup plus fréquentes et qui vont donc nécessiter que l'on s'adapte.

Cela va aussi avoir des contraintes pour les patients. J'entends bien qu'il y a un bénéfice à ne pas prendre le traitement oral au quotidien. Maintenant, s'ils doivent venir dans le service pour recevoir les injections tous les deux mois, c'est probablement quelque chose de relativement anxiogène pour eux aussi.

J'ai soulevé aussi la limite des femmes en âge de procréer au vu du probable effet de classe de la toxicité des anti-intégrases au premier trimestre de la grossesse sur le tube neural. C'est une vraie limite pour les femmes en âge de procréer. Il n'y a pas d'efficacité de cette bithérapie sur l'hépatite B, donc il faudra faire attention chez les patients coinfectés.

« Quelles questions pose selon vous l'extrapolation des résultats ? » Les échecs virologiques documentés dans FLAIR chez les patients en surpoids avec un IMC supérieur à 30 m² inquiètent un peu. Ces patients dans FLAIR ont des dosages sphériques dans la zone basse, ce qui pose la question de l'adaptation au poids du traitement reçu, mais aussi des modalités des injections chez ces patients avec un risque théorique d'injection sous-cutanée, ce qui va affecter la pharmacodynamie du traitement parentéral.

Dans ATLAS, les concentrations sphériques étaient dans le dernier quartile chez les patients ayant des échecs virologiques, mais il n'y avait pas de données sur le poids. Monsieur Rosenheim a mis en avant le possible surcroît d'échecs virologiques chez les patients recevant des injections toutes les 8 semaines, et je voudrais mettre en avant la possible nécessité d'un monitoring pharmacologique des deux molécules, notamment pour les patients en surpoids. Il est noté que le traitement était fourni avec une aiguille, mais je me posais la question de l'adaptation de cette aiguille à la morphologie du patient. Le diable étant dans les détails, je pense que ce détail-là n'en est probablement pas un. Enfin, je crois que si des infirmières sont appelées à réaliser ces injections, il faudra qu'elles soient formées de manière adéquate à la bonne réalisation de ces injections.

Finalement, dans les études nous avons assez peu de données chez les femmes, parce que seuls ATLAS et ATLAS 2M avaient plus de 20 % de femmes incluses. Nous avons assez peu de données chez les patients ayant moins de 200 CD4 ou une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies, qui est une population assez peu représentée dans les études, et assez peu de données dans les populations non caucasiennes, et notamment asiatiques.

Dans la prise en charge globale de la maladie, le médicament a-t-il un impact sur la morbidité ? Oui, potentiellement, si l'on considère le bénéfice de cette stratégie pour certaines populations qui sont dans l'incapacité de recevoir ou d'adhérer à un traitement antirétroviral quotidien par voie orale, ou pour les patients pour lesquels le traitement oral est associé à une altération de la qualité de vie.

Est-ce que le médicament est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins ? Oui, mais plutôt négativement à mon sens s'il n'y a pas de circuit ville-hôpital, parce que recevoir ces injections à l'hôpital, dans le contexte sanitaire actuel et même en dehors de ce contexte, sera un poids supplémentaire.

Le médicament a-t-il un impact sur la qualité de vie ? Oui, pour ces populations qui ont des difficultés à adhérer à un traitement par voie orale quotidien, et dans la patientèle observante vivant avec le VIH immunovirostabilisé, il est vrai qu'un certain nombre de ces patients vont

probablement observer une amélioration de leur qualité de vie en n'ayant pas à avoir un traitement oral quotidien, donc je pense que c'est une alternative potentiellement intéressante.

La population cible est donc les patients vivant avec le VIH, virologiquement contrôlés sous antirétroviral stable, initié depuis au moins 20 semaines si l'on se base sur la durée des traitements d'induction dans FLAIR et dans ATLAS, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure aux non nucléosidiques et aux inhibiteurs de l'intégrase, et sans antécédent d'échec virologique.

Je crois qu'il va falloir vraiment faire extrêmement attention et que cette décision thérapeutique soit prise par un médecin expérimenté dans le cadre de la prise en charge des patients vivant avec le VIH, parce que l'analyse de ces thérapeutiques antérieures et du dossier virologique n'est pas forcément triviale.

Le dernier critère est celui des patients exposés à une altération de leur qualité de vie liée à la charge psychologique et émotionnelle du traitement oral quotidien et éventuellement, mais c'est plutôt comme cela que je le voyais même si c'est peu étudié dans les études présentées, les patients qui ont un risque d'inobservance parce qu'ils ont des troubles neuropsychiatriques ou digestifs, ou des problématiques d'addiction qui rendent leur observance très aléatoire au traitement par voie orale.

Les deux limites principales pour moi sont :

- le risque d'échec virologique, qui semble rare mais qui existe et qui va nécessiter j'imagine, outre une décision éclairée, un monitoring pharmacologique notamment chez les patients qui vont recevoir les injections toutes les 8 semaines ;
- la nécessité de mise en place d'un circuit ville-hôpital avec du personnel formé pour la réalisation de ces injections.

J'ai terminé.

M. le Président.- Merci beaucoup à tous les deux. C'était très bien. Il y a des questions, une première de Françoise Degos.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est une question aux deux, mais Michel l'a peut-être plus développée. Les injections toutes les 8 semaines ont l'air pour toi de favoriser l'apparition de mutations de résistance, et par ailleurs peut-être des problèmes d'adhérence au traitement. Estimes-tu qu'il faille aller jusqu'au SMR insuffisant pour les injections tous les 2 mois ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour moi, il y a un signal et comme à mon sens il n'y a pas d'urgence à valoriser ce produit, je serais partisan d'un SMR insuffisant et j'attendrais les données à la semaine 96 pour revoir le SMR.

L'autre alternative serait de donner un SMR important conditionnel sous réserve que les données à la semaine 96 montrent qu'il n'y a pas de problème. Vraiment, je pense qu'il y a un risque de sélection de virus résistant, et ces patients pour lesquels on sera passé d'une injection par mois à une injection tous les 2 mois, pour un bénéfice qui finalement n'est pas

très important, vont se retrouver avec une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, et une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase. Il va donc falloir qu'on les passe à une antiprotéase avec un potentialisateur métabolique, donc je ne suis pas sûr que cela améliorera leur qualité de vie.

Je voudrais revenir sur ce qui a été dit. Il y a vraiment une absence totale de recouvrement de la population qui a été décrite par mon confrère comme devant bénéficier de ce traitement. Il y a d'un côté des sujets qui ont une charge virale contrôlée depuis au moins 20 semaines et qui n'ont jamais eu d'échec virologique, et qui sont donc des patients observants, et d'un autre côté j'entends dire que ce produit serait intéressant pour les patients peu observants ou qui ont des difficultés ou des problèmes de qualité de vie. Ce ne sont pas les patients qui ont été étudiés. En outre, chez ceux qui ont des problèmes neuropsychiques, l'association dolutégravir/rilpivirine risque de les augmenter. Vraiment, je pense qu'il faut être prudent et qu'il faut réserver ce produit aux patients qui ont été inclus dans l'étude, c'est-à-dire les patients observants. Je crains vraiment une dérive.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Si je peux me permettre, j'entends tout à fait ce que vous voulez dire. C'est très pertinent. Maintenant, dans les patients vivant avec le VIH que l'on suit, indétectables depuis des années, qui sont les patients de ces études présentées, un certain nombre souffrent au quotidien et allèguent ces souffrances en rapport avec la prise orale quotidienne et vont bénéficier de cet allègement thérapeutique mensuel ou bimestriel.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je suis d'accord, mais ces patients ne sont pas les patients peu observants. Lorsque j'exerçais, j'aurais proposé ce produit à mes patients observants et ayant une charge virale indétectable depuis des années, bien entendu, surtout que ce produit n'est pas une voie sans retour si jamais au bout d'un mois ou d'un an ils en ont marre d'avoir une injection dans chacune des fesses.

Il faut rappeler que ce n'est pas une injection intramusculaire dans le bras, mais une injection intramusculaire profonde, donc dans chaque fesse. Je leur proposerais en leur disant qu'ils peuvent revenir en arrière s'ils ont envie de revenir en arrière, mais je ne proposerais jamais cela à des patients peu observants parce que je n'ai pas de données chez ces patients.

M. le Président.- M. Serge Kouzan ?

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour, Michel. Je partage ta prévention sur le fait de laisser courir l'option de l'injection tous les deux mois au vu de l'ébauche de résistance qui apparaît. Je voulais poser la question de savoir si quelqu'un qui oublie une maladie qui est un fardeau dans la vie tous les jours ne risque pas finalement d'oublier aussi au long cours ses traitements mensuels. Y a-t-il eu des data dans la vraie vie avec des injections mensuelles ? Je me pose la question de la fausse bonne idée, finalement.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je partage tes craintes. Lorsqu'on oublie un comprimé, on oublie un jour. Lorsqu'on oublie une injection, on oublie au moins un mois, et quand c'est bimestriel on peut oublier deux mois, et si ce sont les mois de juillet et août cela fait 62 jours, c'est encore plus. C'est pour cela que je suis réservé vis-à-vis de ce produit, mais si on le prescrit à des patients qui sont observants je pense qu'il faut faire les injections tous les mois. Si jamais ils en ont marre et qu'ils préfèrent revenir en arrière, ils peuvent toujours revenir en arrière. En

revanche, si on donne cela à des patients qui ne sont pas observants, on a un risque de sélection de souches de virus résistant, et on ne reviendra pas vraiment en arrière, on sera obligé de changer de traitement.

M. le Président.- Merci. Il y a une contribution de l'association de patients TRT-5.

M. le D^r THIERRY.- Je vais la présenter. TRT-5 est un collectif interassociatif qui en tant que tel n'est pas une association agréée, mais qui réunit quatorze associations qui s'occupent des personnes vivant avec le VIH, des hépatites et des infections sexuellement transmissibles. C'est donc un centre d'expertise qui suit notamment l'avancement de la recherche clinique et les solutions thérapeutiques, et qui est intégré notamment dans des travaux avec l'Agence nationale de recherche.

C'est une contribution très dense, donc je vais juste me limiter aux points saillants, notamment sur l'impact de la maladie. Il y a deux points intéressants dans le cadre de l'évaluation. Il s'agit de rappeler la forte stigmatisation de nombreuses personnes vivant avec le VIH, qui recherchent une discrétion importante, et la réduction de la visibilité des prises thérapeutiques est un enjeu et doit être prise en compte dans l'évaluation. L'observance est citée également comme un enjeu important, notamment chez les jeunes patients qui font parfois preuve de défiance ou de rejet vis-à-vis du traitement à l'adolescence.

Dans ce chapitre également, il y a un rappel de l'absence de phase 4 bien faite pour mieux documenter la toxicité à long terme des thérapeutiques proposées, ce qui pour TRT-5 constitue un écueil pour l'évaluation.

Sur les autres thérapeutiques je vais aller vite, je fais juste un rappel que pour le TRT-5, le coût acceptable des thérapies permettant au système d'assurer une prise en charge équitable est un élément important, et de la même façon évidemment le fait d'individualiser les traitements pour gagner en tolérance ou en simplicité d'administration.

Il n'y a pas d'expérience directe positive sur des données de vie réelle connues par l'association, qui a quand même fait une étude critique des résultats disponibles des études qui ont déjà été citées.

J'aurais dû préciser qu'il s'agit d'une contribution commune à VOCABRIA et REKAMBYS, qui correspond à une posologie d'une injection tous les deux mois ou tous les mois, pour eux comme le premier traitement à action longue de l'infection à VIH.

Il y a peu d'éléments de comparaison pour eux. Sur l'efficacité, ils prennent en compte les études qui montrent la non-infériorité, aussi bien dans FLAIR que dans l'étude ATLAS. Ils contestent un peu le niveau d'acceptation et de satisfaction rapporté dans l'une des études, FLAIR ou ATLAS. Ils s'appuient sur l'étude CLAPT en France, notamment pour dire qu'il y aura quand même moins d'adhésion, puisqu'il peut ressortir un ressenti mitigé vis-à-vis des traitements injectables à action longue. Il y a donc moins d'enthousiasme et il y a plutôt une démarche d'adaptation et d'individualisation, nous y reviendrons, qui demande d'ailleurs selon eux un accompagnement par l'éducation thérapeutique du patient et une formation et une information assez ciblées.

Sur les attentes, pour eux l'opportunité de bénéficier d'un traitement injectable tous les deux mois associée à la possibilité d'une prise en relai de la forme orale est un gain important de la qualité de vie.

Sur le problème de la stigmatisation, ils rappellent que le fait de se libérer des contraintes quotidiennes et du poids symbolique du comprimé est exprimé par des participants dans les entretiens de l'étude CLAPT précédemment citée.

Ils citent au passage l'intérêt pour les personnes qui n'absorbent pas ou mal les comprimés à cause de problèmes de déglutition. Cela pourrait être un grand soulagement. Ces personnes sont peu nombreuses, mais elles ont un réel besoin d'alternative thérapeutique.

Les limites, je l'ai dit, sont un besoin d'accompagnement et d'éducation thérapeutique du patient, et ils disent que la solution ne conviendra pas aux personnes qui ont des implants fessiers, comme certaines femmes transsexuelles, et peut être déconseillée en cas d'obésité.

L'information supplémentaire qui fait écho à ce qui a été dit par Michel est qu'ils sont très attentifs à suivre les études CARISEL et CUSTOMIZE, qui ont commencé en 2020 et qui ciblent le créneau de la PrEP.

En synthèse, ils sont favorables à l'introduction de ce produit en France en demandant à ce qu'il soit notamment délivré en pharmacie de ville. Voilà la conclusion.

M. le Président.- Ok. C'est un commentaire intéressant.

M. le D^r ROSENHEIM.- Puis-je poser une question et faire une remarque ?

M. le Président.- Bien sûr.

M. le D^r ROSENHEIM.- On demande aux experts de préciser leurs liens d'intérêt. Quel est le lien d'intérêt de ces associations ?

Ma remarque est que j'ai des patients qui prennent un traitement par voie orale tous les jours depuis vingt ans, et ce qui nuit à leur qualité de vie n'est pas tellement de prendre le traitement, parce que cela devient vraiment machinal. Ce qui nuit à leur qualité de vie est de venir me voir tous les six mois à l'hôpital. Je ne suis pas sûr que ce soit un gain de qualité de vie.

Puis-je avoir une réponse sur les liens d'intérêt de ces associations ?

M. le D^r THIERRY.- Encore une fois, TRT-5 est un collectif interassociatif, donc pour répondre à ta question il faudrait revenir aux 14 associations, et ce serait un peu difficile. Par contre, nous avons le budget du TRT-5 et la contribution majeure en 2019 est une subvention du ministère de la Santé, de l'ANRS, la cotisation des membres et des contributions des associations participantes.

S'agissant de l'ensemble des contributions industrielles je n'ai pas le total, mais on va retrouver les industriels évidemment, comme d'ailleurs dans beaucoup d'associations

membres du TRT-5, qui pour les plus grosses, celles que l'on connaît, sont agréées. En effet, on retrouve AIDES, Sida Info Service, Hépatites Info Service, Act Up, etc.

M. le D^r ROSENHEIM.- Ils ont donc des liens d'intérêt voire des conflits d'intérêts.

M. le D^r THIERRY.- Oui, bien entendu, mais pour autant ils sont agréés.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'était une question.

M. le Président.- Dans le cadre de la CT, nous savons que beaucoup d'associations ont des liens d'intérêt. Nous partons justement du principe que ces liens existent et nous en tenons compte dans ce qui est dit.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vais vous mettre le tableau de financement.

M. le Président.- C'est une question importante, c'est sûr. Il y a une question de Patrick Niaudet sur le caractère douloureux des injections. Moi, je ne l'ai pas vu dans les données.

M. le D^r ROSENHEIM.- Si, c'est dans les données. Ce sont 75 % de douleurs au point d'injection.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Elles sont modérées et durent 1 à 3 jours.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est quand même pas négligeable.

M. le D^r ROSENHEIM.- Oui, pour la qualité de vie, je ne suis pas sûr que ce soit extraordinaire. Il faut commencer par trouver une infirmière qui accepte de faire les injections, ce qui n'est pas toujours le cas. Ensuite, il faut tous les mois prendre un rendez-vous, y aller, se faire injecter dans chacune des deux fesses, ne pas pouvoir s'asseoir pendant 1 à 3 jours 8 fois sur 10. Je ne suis pas sûr que ce soit un grand gain en qualité de vie.

M. le P^r NIAUDET.- Je crois que c'est important de le souligner, quand même.

M. le P^r MARTIN-BLONDEL.- Pour certains patients, cela va l'être et pour d'autres non. Cela va être aussi une question de choix aussi pour les patients.

M. le Président.- Très bien. Merci Messieurs les experts. Nous allons discuter et voter. Merci beaucoup de votre participation.

(M. le D^r Rosenheim et M. le Pr Martin-Blondel quittent la séance.)

M. le Président.- C'était assez intéressant parce que l'analyse des deux experts, et surtout de Michel Rosenheim, est sévère mais bien justifiée. C'est sûr. Clairement, il ne défend pas du tout ce produit et il va jusqu'au SMR insuffisant. Au niveau du Bureau, nous n'étions pas allés jusque-là. Nous pensions que nous lui aurions mis un moins bon SMR que dans la plupart des antiviraux.

M. le P^r CLANET.- Ce que j'ai compris, c'est que le SMR insuffisant était pour l'injection tous les deux mois. Le SMR insuffisant, c'est pour l'injection tous les deux mois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, je lui ai bien posé la question. C'est pour les deux mois, donc il va falloir probablement séparer les deux.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il a aussi évoqué le SMR conditionnel.

M. le Président.- Ce que je voulais dire, c'est qu'il allait jusqu'au SMR insuffisant.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est pour l'un des schémas d'administration et pas pour l'ensemble.

M. le D^r THIERRY.- Il faut retenir, malgré la sévérité, qu'il a dit qu'il le prescrirait à certains de ses patients.

M. le Président.- Oui, je pense qu'il a peut-être sa place.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il a dit qu'il le prescrirait dans le cadre d'une injection mensuelle, Jean-Pierre.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour les injections, vous avez deux possibilités, soit un SMR insuffisant dans l'attente des résultats à 96 semaines, soit un SMR conditionnel dans l'attente des résultats à 96 semaines. Il y a ces deux possibilités. Dans le schéma à une injection mensuelle, il propose un SMR important.

M. le Président.- Il parlait même d'attendre les résultats à 48 semaines et pas de 96.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a 48 semaines actuellement. Il propose d'attendre les résultats à 96 semaines pour le schéma une fois tous les 2 mois. Soit vous donnez un SMR conditionnel, soit vous donnez un SMR insuffisant. Cela dépend de vous. C'est la proposition qu'il vous a faite.

M. le Président.- Il y a une question de Valérie.

M^{me} le D^r GARNIER.- J'ai une question pratico-pratique. La présentation en injectable est en seringues de 900 pour REKAMBYS et de 600 pour VOCABRIA. Il n'y a pas de forme préconditionnée qui soit en 400 et 600, pour respectivement l'un et l'autre. Cela veut-il dire qu'il y a une perte de produit ? On reste sur le même produit, avec une perte quand on est sur un schéma mensuel ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais vérifier, mais a priori effectivement je n'ai noté que ces présentations-là. Tout à fait.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je voulais demander si au moment du vote nous pouvions différencier le rythme des injections, entre 1 mois et 2 mois.

M. le Président.- Oui, j'allais me tourner vers Mathilde pour savoir si nous pouvions faire cela, mais je trouve que ce serait en adéquation avec ce qu'ont dit les experts.

M. le D^r KOUZAN.- Puis-je faire un commentaire sur le SMR conditionnel ?

M. le Président.- Bien sûr.

M. le D^r KOUZAN.- Je serais absolument contre, parce que les data qui ont été montrées dans l'injection tous les deux mois montrent vraiment qu'il y a un début d'échappement, et compte tenu du fait que ce n'est pas du tout un traitement que l'on attend dans une pathologie orpheline, je pense qu'il est beaucoup plus prudent de mettre un SMR insuffisant pour l'injection tous les 2 mois plutôt qu'un SMR conditionnel, en sachant que les conséquences d'une résistance à deux familles clés sont majeures

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur le SMR, vous pouvez évidemment différencier. Vous pouvez dire que le SMR est important uniquement dans tel schéma posologique. Vous pouvez complètement le faire. Sur le SMR conditionnel, si je puis me permettre de donner d'autres arguments que ceux de Serge, un SMR conditionnel est dans une situation de besoin médical non couvert. Ce n'est pas complètement dans votre doctrine de donner un SMR conditionnel sur ce genre de situation.

M. le Président.- Tu considères que c'est un besoin médical non couvert ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, justement. Cela me paraît challenging de considérer que ce soit un besoin médical non couvert.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il est couvert.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il est complètement couvert.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous êtes hors doctrine sur la notion de conditionnalité du SMR, je dirais.

M. le Président.- Jean-Christophe, veux-tu commenter ?

M. le P^r MERCIER.- Mon commentaire est le suivant. Chaque fois que nous passons dans les mains d'un collègue tel qu'un cardiologue, nous nous retrouvons avec deux ou trois médicaments à prendre tous les jours par la voie orale. De ce que je vois, cela ne pose pas vraiment problème. Là, on propose de remplacer cela par une injection intramusculaire douloureuse, mensuelle, avec en plus le parcours de soins. Je n'arrive pas à bien comprendre. Il doit y avoir d'autres finalités derrière cette affaire. Cela me laisse assez mal à l'aise.

M. le Président.- Non, je pense qu'il y a la place pour les deux. C'est à la demande des patients. Tu as aussi vu ce qu'a dit Jean-Pierre au nom de l'association. Il n'est pas allé dans ce sens. Je pense qu'il y a de la place pour les deux, à mon avis.

M. le P^r MERCIER.- Ce serait un médicament tous les mois, ce serait formidable par rapport à la voie orale, mais Françoise m'a dit que ce n'était pas la même population et que par conséquent ce n'était pas le même âge non plus.

M. le Président.- Oui, et comme le soulignait Bernard, c'est une approche de la prévention, c'est sûr.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais là nous ne parlons pas de la PrEP.

M. le Président.- Nous ne parlons pas de cela, mais c'est sûrement dans les cibles du laboratoire. Comment pouvons-nous voter, Mathilde ? Est-ce que nous votons sur deux schémas différents ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, vous pouvez complètement proposer un premier vote sur le schéma à une injection tous les mois en votant suffisant ou insuffisant, le SMR et l'ASMR, et ensuite voter le schéma à deux mois.

M. le Président.- Est-ce que nous ne pourrions pas voter le schéma à deux mois en miroir ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si, nous pouvons faire un seul tour. Tu veux faire suffisant et insuffisant pour une injection par mois aussi ?

M. le Président.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans ce cas il vaut mieux séparer, sinon cela va être compliqué, il me semble. Ce serait d'abord un vote sur une injection par mois, suffisant ou insuffisant, et si c'est suffisant nous déroulerons.

M. le Président.- Nous sommes d'accord que nous faisons deux votes, suffisant ou insuffisant à un mois, puis suffisant ou insuffisant à deux mois ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est à ta main, mais selon les discussions que vous avez eues cela me paraît justifié.

M. le Président.- Nous commençons comme cela, ensuite nous voterons SMR et ASMR. L'autre point que nous pouvons peut-être discuter dès maintenant est l'ISP. Au niveau du Bureau, compte tenu de tous les problèmes que cela pose notamment en termes d'émergence de mutants résistants, nous étions plutôt défavorables à un ISP. Je vois qu'un de nos chefs de projet veut prendre la parole. Je ne sais pas si c'est sur ce sujet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est plus pour ajouter un mot par rapport à la population du SMR. Ils ont aussi proposé d'exclure les CD4 bas. C'est un point aussi, par analogie à ce que nous avons fait pour les bithérapies précédentes.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela a un impact négatif sur le parcours de soins, parce que le parcours de soin, c'est plutôt de quitter l'hôpital, en général.

M. le D^r MERCIER.- Je suis tout à fait d'accord avec ce commentaire. C'est une dégradation du parcours de soins.

M. le Président.- Je suis d'accord pour la majorité des patients, mais même Michel Rosenheim a dit qu'il le prescrirait à certains patients, et Jean-Pierre a insisté aussi sur ce qu'ont mis en avant certains patients. C'est factuel.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il va falloir que l'on redéfinisse le parcours de soin, alors.

M. le D^r MERCIER.- Il n'y a pas d'ISP, à mon sens.

M. le Président.- Tu voulais faire une remarque sur le conditionnement.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, du coup j'ai vérifié pour les conditionnements. L'AMM a bien été octroyée aux deux dosages pour VOCABRIA et REKAMBYS, c'est-à-dire ceux pour les doses de charge et ceux plutôt inférieurs pour les phases d'entretien.

En reprenant le dossier du laboratoire, et j'avoue être passée à côté, le laboratoire mentionne une présentation non concernée par la demande d'inscription s'agissant des dosages les plus faibles, qui correspondraient aux dosages pour l'administration mensuelle, en justifiant que le schéma espacé de deux mois étant non-inférieur au schéma espacé tous les mois, il ne sollicite le remboursement que pour la présentation permettant le schéma d'administration tous les deux mois.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela change un peu la donne.

M. le Président.- Cela change tout, là.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je viens de voir cela.

M. le Président.- Leur demande globale n'est que pour l'injection à deux mois ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est ce que je vois.

M. le Président.- C'est majeur, quand même. Je n'avais pas compris cela.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Moi non plus. C'est de mon ressort.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- De toute façon vous pouvez faire un commentaire sur le conditionnement, mais cela ne change pas la discussion de fond parce que quel que soit le schéma, il faut dire que nous n'avons pas le dosage à disposition et demander un conditionnement adapté au schéma. Cela peut donc être une réserve.

M. le Président.- Même si ce n'est pas leur demande ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Même si ce n'est pas leur demande, mais vous pouvez faire ce commentaire, demandant à ce qu'ils mettent à disposition le conditionnement adapté.

M. le Président.- Oui mais du coup, compte tenu de leur demande et de l'absence de conditionnement adapté, devons-nous voter les deux options, à 1 mois et à 2 mois ? Cela devient un peu plus caduc. Je pense qu'il faudrait ne voter que sur 2 mois et mettre un commentaire sur 1 mois.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est une primoinscription, donc de toute façon dès lors que c'est validé par l'AMM, ils ont la posologie et l'AMM et vous êtes tenus de vous prononcer sur les deux schémas.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

M. le Président.- D'accord. Tant mieux, ce sera plus facile.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut que vous vous prononciez sur l'entièreté de l'AMM, donc sur les 2 schémas, en effet. Par contre, si vous ne votez suffisant que pour le schéma à 1 mois, il faudra demander la mise à disposition des traitements.

M. le Président.- C'est ma question. Pouvons-nous voter suffisant à 1 mois dans ce contexte ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bien sûr.

M. le D^r BINARD.- Quel est notre mode de contrôle que le conditionnement sera adapté par la suite et qu'ils ne laisseront pas le conditionnement à 2 mois ?

M. le Président.- Là, nous faisons un vote sur une situation hypothétique.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si c'est conditionné, ils sont obligés.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est cela. Vous pouvez mettre un avis favorable sous réserve de la mise à disposition du conditionnement. Vous pouvez l'écrire comme cela.

M. le Président.- Je n'ai jamais rencontré le cas de figure. C'est pour cela que je me questionne. C'est quand même une hypothèque sur ce qu'il va se passer.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pierre, vous pouvez rendre un avis favorable pour les petits conditionnements parce que cela va avec le SMR pour le schéma à 1 mois, et un avis défavorable pour l'autre dosage.

M. le Président.- Oui, mais ce n'est pas comme cela qu'ils le demandent.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, mais vu que vous votez dans l'AMM, au final vous rendez un avis sur l'ensemble.

M. le Président.- Nous découpons leur AMM, en fait.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Voilà, et par contre, là où ils le demandent, l'avis est défavorable. Ce n'est pas de chance pour eux.

M. le Président.- Intellectuellement cela me va bien, mais réglementairement cela me paraît un peu bizarre, mais bon.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Du coup, le ministère a l'information que dans la demande du laboratoire, c'est un avis défavorable et que par contre, pour une partie qui aujourd'hui n'a pas été demandée, c'est un avis favorable. Du coup, charge au laboratoire de le demander par la suite dans une partie plus adaptée en lien avec votre évaluation. Moi, je pense que ça tourne.

M. le Président.- Pour répondre à Jean-Pierre, je ne sais pas. Est-ce que la négociation avec le CEPS devrait suffire sur les conditionnements ? Je ne sais pas. Cela dépend surtout du laboratoire. Que va-t-il faire de cela ? Qu'en pensez-vous, Mathilde et Sarah ?

M. le P^r CLANET.- Il va revenir nous voir.

M. le Président.- C'est possible. Entre-temps, il est probable qu'il y ait une étape d'audition.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Exactement. À mon avis, le laboratoire va requalifier sa demande, et vous vous prononcez sur l'entièreté de l'AMM.

M^{me} KONE, pour la HAS.- En plus, vous l'aviez déjà fait dans le passé. Vous ne l'avez peut-être pas fait récemment, donc Pierre tu n'as pas d'exemple, mais nous avons eu des avis de la CT avec un « avis favorable sous réserve ». Par exemple ils ne demandaient que l'hôpital, et nous avons mis « sous réserve que le produit demande aussi l'inscription en ville », et le laboratoire s'y est plié, ou alors « sous réserve qu'il y ait un conditionnement adapté chez l'enfant ». Nous avons déjà fait ce type de demandes dans les avis de CT.

M. le Président.- D'accord. Si je me rappelle bien, c'est le même laboratoire qui est la forme orale.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est le même laboratoire.

M. le Président.- Je propose que nous votions, comme nous venons de le dire, suffisant ou insuffisant pour les deux schémas, à 1 mois et à 2 mois, dans cet ordre. Ensuite, nous reviendrons sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

SMR suffisant dans le schéma à 1 injection par mois : 17 voix

SMR insuffisant dans le schéma à 1 injection tous les 2 mois : 17 voix

(La commission s'exprime en faveur d'un SMR suffisant pour un schéma à 1 injection par mois et d'un SMR insuffisant pour un schéma à 1 injection tous les 2 mois.)

M. le Président.- Nous votons maintenant, uniquement sur le schéma à 1 mois, sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

SMR important : 16 voix

SMR modéré : 1 voix

ASMR de niveau V : 17 voix

Absence d'ISP : 17 voix

(La commission se prononce en faveur d'un SMR important, d'une ASMR de niveau V et d'une absence d'ISP dans le schéma à 1 injection par mois.)

M. le Président.- Très bien, merci. Nous devons quand même préciser le périmètre.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Voilà. Il faut bien exclure les patients avec CD4 bas et dire que cela concerne ceux avec virologie contrôlée.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il faut exclure les patients avec CD4 bas. C'est donc chez des patients avec des taux de CD4 supérieurs à 200, ce que propose Monsieur Rosenheim et ce que Monsieur Martin-Blondel souligne comme une limite dans le dossier.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Cela correspond à ce que nous avons fait pour les bithérapies orales.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut mettre quelque part « patients observants ». Il a raison.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Je pense que nous pouvons mettre « les patients ayant des difficultés de déglutition », comme le soulignait l'association de patients, et « les patients observants ». La nécessité de l'observance, nous allons la mentionner dans la stratégie thérapeutique.

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