



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 avril 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. VOCABRIA/REKAMBYS – Inscription

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Nous avons le quorum.

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Sur ce dossier, il n'y a pas de départ. Je fais entrer le laboratoire.

*(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)*

**Pierre Cochat, le Président.-** Bonjour et merci de vous être libérés. Je suis désolé de la attente que nous vous avons imposée et qui ne dépend pas toujours de nous. Nous allons donc parler de VOCABRIA, avec tout d'abord une présentation par nos chefs de projet. Nous vous laisserons ensuite intervenir, puis nous échangerons avec la commission.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Vous recevez aujourd'hui le laboratoire ViiV HEALTHCARE, qui sollicite une audition suite à l'avis de la commission du 3 mars 2021 relatif à la demande d'inscription des spécialités injectables à libération prolongée REKAMBYS, à base de rilpivirine, et VOCABRIA, à base de cabotégavir, qui sont indiquées en association dans le traitement du VIH-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.

Cette demande concernait également la forme comprimée du cabotégavir, VOCABRIA 30 milligrammes, indiquée également en association avec les comprimés de rilpivirine dans le traitement d'instauration par voie orale de cette bithérapie injectable afin d'évaluer sa tolérance et dans le traitement par voie orale en cas d'omission de l'administration prévue de cabotégavir injectable et de rilpivirine injectable.

Pour rappel, l'AMM a validé deux schémas thérapeutiques d'administration, l'un mensuel et l'autre tous les 2 mois, qui nécessitent des dosages différents de REKAMBYS et de VOCABRIA injectable. Dans sa demande initiale, le laboratoire ne sollicitait l'inscription que pour les dosages adaptés au schéma tous les 2 mois, à savoir REKAMBYS 900 milligrammes et VOCABRIA 600 milligrammes. Néanmoins, la commission s'est prononcée dans l'entièreté de l'AMM, et sur la base des éléments fournis vous aviez conclu à :

- un SMR important, une ASMR V et une absence d'ISP uniquement pour le schéma d'administration mensuel ;
- un SMR insuffisant pour le schéma d'administration tous les 2 mois.

Le principal argument qui soutenait ce SMR insuffisant était la fréquence d'échecs virologiques confirmés et de résistances, plus élevée à 48 semaines avec ce schéma tous les 2 mois par rapport à une administration mensuelle, et qui avait été observée dans l'étude ATLAS-2M.

Voilà les principaux éléments que je voulais vous rappeler.

**Pierre Cochat, le Président.-** Merci. La parole est à vous dans l'ordre que vous avez défini.

**Gabriel Martin.-** Merci beaucoup. Laurent, je te propose de commencer à diffuser les diapositives. Monsieur le Président, Madame et Monsieur les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs, bonjour. Merci de nous accueillir pour cette audition concernant notre bithérapie cabotégravir-rilpivirine à libération prolongée.

Je suis Gabriel Martin, Président-Directeur général France de ViiV HEALTHCARE. Je suis accompagné du Docteur Laurent Finkielsztejn, responsable médical en charge de la bithérapie cabotégravir-rilpivirine chez ViiV HEALTHCARE France et qui est également clinicien en infectiologie. M'accompagne également le Professeur José Gatell, Directeur médical global chez ViiV HEALTHCARE, responsable du service maladies infectieuses et Sida à l'hôpital de Barcelone.

Je ne vais pas revenir sur l'avis donné par la commission en séance du 14 mars. L'objet de l'audition concerne le SMR insuffisant octroyé pour le schéma tous les 2 mois. Nous avons souhaité cette audition afin d'éclairer la commission sur certains points qui nous semblent majeurs et qui nous amènent à solliciter la reconnaissance d'un SMR important et d'une ASMR V pour le schéma tous les 2 mois. C'est important pour nous car il s'agit, comme vous l'aviez indiqué, du seul schéma posologique prévu pour être mis à disposition en Europe. Cette décision a été prise par ViiV HEALTHCARE suite à l'approbation par l'Agence européenne des schémas mensuel et tous les 2 mois sur la base d'une efficacité et d'une tolérance jugées équivalentes. Les raisons principales du choix de ViiV d'aller sur un seul schéma sont de trois ordres, à savoir :

- la préférence des patients et des professionnels de santé pour ce schéma tous les 2 mois ;
- la volonté d'éviter d'éventuelles confusions entre les deux doses, ce qui peut arriver plus facilement avec les deux schémas disponibles et notamment dans le schéma d'administration une fois par mois ;
- la facilitation du parcours de soins réduisant la fréquence des injections nécessaires, puisque l'objectif même de VOCABRIA-REKAMBYS est de réduire l'exposition du patient à une charge de traitement.

Sur la diapositive 3, les deux points clés de l'audition qui vont vous être présentés sont les échecs virologiques et les résistances pour le schéma tous les 2 mois par rapport au schéma mensuel, et par ailleurs la préférence des patients et des personnels de santé et l'impact sur l'organisation des soins pour la forme tous les 2 mois.

Je vais maintenant laisser la parole à Laurent Finkielsztejn, qui va vous présenter les données en détail.

**Laurent Finkielsztejn.-** Bonjour à tous. Avant d'aborder les deux points clés mentionnés par Gabriel Martin, je vais vous rappeler les éléments importants du développement clinique de la bithérapie injectable qui est présentée de façon globale sur cette diapositive et qui ont conduit à démontrer la non-infériorité du schéma d'administration tous les 2 mois par rapport

au schéma mensuel.

La cohérence du développement clinique repose sur deux séquences principales. La première a été de comparer le schéma mensuel à la trithérapie orale dans deux études de phase 3 de non-infériorité qui sont présentées en vert ici, les études FLAIR et ATLAS, qui ont été conduites jusqu'à 48 semaines pour le critère principal.

Dans un deuxième temps, une fois que nous avons reçu les résultats de l'étude LATTE-2 à 96 semaines démontrant une efficacité et une tolérance favorables pour le schéma tous les 2 mois, ainsi qu'une préférence des patients pour ce schéma, nous avons conduit l'étude ATLAS-2M, indiquée en bleu tout en bas. Il s'agit d'une étude de phase 3 de non-infériorité, à 48 semaines, qui a permis de comparer le schéma tous les 2 mois au schéma mensuel.

Nous allons voir maintenant dans la diapositive suivante le résultat du critère principal. La non-infériorité a été démontrée entre le schéma mensuel et la trithérapie orale standard, ainsi qu'entre le schéma mensuel et le schéma tous les 2 mois avec, ce qui est important, une marge de non-infériorité prédéfinie au protocole comme recommandé par les autorités de santé, la FDA ou l'EMA.

J'attire également votre attention sur trois points. D'une part le taux de non-répondeurs virologiques était bas dans l'ensemble du programme de phase 3 et comparable, dans le schéma tous les 2 mois, à celui des deux bras des études FLAIR-ATLAS combinées. Le deuxième point est que la borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à la marge de non-infériorité.

Nous allons maintenant voir le premier point clé, avec les échecs virologiques confirmés sur la diapositive suivante. Vous savez certainement que les échecs virologiques sont un critère secondaire, mais pour les cliniciens c'est important car en cas d'émergence de résistances, cela peut impacter les options de traitement ultérieures. Le taux d'échecs virologiques dans l'ensemble du programme de phase 3 a été globalement bas, de l'ordre de 1 %, et ce quel que soit le schéma de traitement. Au total, 16 patients ont eu un échec virologique sous traitement injectable dans l'ensemble du programme de développement. Le nombre total d'échecs virologiques a été identique dans les 2 bras, avec 8 échecs pour le bras mensuel, représenté en vert dans cette figure sur ces trois études, et 8 pour le bras tous les 2 mois dans l'étude ATLAS-2M à droite sur cette figure.

Si on constate que le taux d'échecs du bras mensuel d'ATLAS-2M est numériquement plus bas que celui des études FLAIR et ATLAS, respectivement à 1,1 % et 1 %, en revanche le taux d'échecs du schéma tous les 2 mois, à 1,5 % dans ATLAS-2M, est comparable à celui des trithérapies orales, 1,1 % dans FLAIR et 1,3 % dans ATLAS.

Nous allons maintenant voir en détail les échecs et leurs causes. Nous passons à la diapositive suivante.

Les cercles représentés dans cette figure sont les 16 échecs virologiques confirmés dont je vous ai parlé dans la diapositive précédente, et qui sont survenus avec le traitement injectable dans l'ensemble du programme de phase 3 et en fonction du temps. Vous voyez en haut

l'étude ATLAS-2M, avec 10 échecs virologiques, et en bas les études ATLAS et FLAIR avec 6 échecs virologiques confirmés. Le point le plus important est que plus de 80 % de ces échecs sont survenus avant les 6 mois de traitement. C'est quelque chose d'assez commun dans les études de switch, donc ce n'est pas une surprise pour ce type d'étude de switch avec des traitements qui sont très efficaces.

L'autre point important est que l'incidence a été identique, dans ces 6 premiers mois, en termes de taux d'échecs entre les deux schémas de traitement, avec 7 patients sur 8 qui ont échappé dans le schéma tous les 2 mois et 6 patients sur 8 qui ont échappé pour le schéma mensuel dans les 6 premiers mois de traitement. Nous pouvons donc considérer que peu d'échecs virologiques sont attendus après ces 6 mois de traitement, d'autant plus qu'aucun échec virologique n'a été observé entre les semaines 48 et 96 des études FLAIR et ATLAS, ainsi que dans l'étude LATTE-2 entre les semaines 48 et 256, c'est-à-dire à plus de 5 ans de traitement. Pour rappel, dans l'étude LATTE-2, plus de 100 patients étaient également traités dans le schéma tous les 2 mois.

Voyons maintenant les causes de ces échecs dans la diapositive suivante. Nous allons nous attarder sur cette figure très importante, qui représente les 10 échecs virologiques confirmés en fonction du temps dans l'étude ATLAS-2M, avec en haut les 8 échecs virologiques du bras tous les 2 mois et en bas les 2 échecs virologiques du bras schéma mensuel. Je vais vous expliquer pourquoi nous avons observé une différence numérique dans le nombre d'échecs virologiques entre les deux schémas de traitement, c'est-à-dire 8 versus 2.

En fait, sur les 8 patients en échec virologique confirmé du schéma tous les 2 mois, 5 avaient des mutations archivées à la rilpivirine qui étaient présentes avant l'instauration du traitement, et aucun patient du groupe traité par le schéma mensuel n'avait de mutation archivée. C'est pourquoi, si l'on applique les critères de l'indication de l'AMM de cabotégravir-rilpivirine, ainsi que les recommandations des experts en France qui indiquent qu'il faut rechercher les mutations de résistance à la rilpivirine avant de passer sous un traitement à base de rilpivirine, nous pouvons considérer que ces patients ne seraient pas éligibles aujourd'hui. C'est-à-dire que nous exclurions les patients avec des mutations archivées à la rilpivirine, et dans l'étude ATLAS-2M nous supprimerions les 5 patients qui sont indiqués ici sur les lignes pointillées.

Nous n'aurions donc plus que 3 patients en échec virologique dans le bras tous les 2 mois et 2 patients en échec virologique dans le bras mensuel. La fréquence des échecs serait donc comparable entre les deux schémas de traitement avec l'indication de l'AMM et les recommandations actuelles de prise en charge des patients en cas de passage à un traitement à base de rilpivirine.

Nous allons voir maintenant qu'il existe d'autres critères à prendre en compte avant d'instaurer le traitement injectable. Nous avons réalisé une étude multivariée sur les facteurs d'échec virologique confirmé, qui est présente dans le RCP de VOCABRIA et REKAMBYS. D'abord, le premier point important est que cette étude a démontré que le schéma tous les 2 mois n'était pas un facteur d'échec virologique. Le deuxième point important est que le risque est majoré si l'on a une combinaison de plusieurs facteurs, dont la présence de mutations à la rilpivirine, dont nous avons parlé tout à l'heure et que nous devons bien sûr éliminer pour l'indication du traitement par VOCABRIA et REKAMBYS, et que l'on recherche

du fait des recommandations des experts.

En plus de ces mutations de résistance à la rilpivirine, il y a aussi le sous-type A du VIH et l'existence d'une obésité, qui sont des éléments à prendre en compte en cas de décision d'instauration du traitement. Ces éléments, je vous le rappelle, ont été intégrés dans les précautions d'emploi du RCP avant d'instaurer le traitement, et doivent être recherchés absolument surtout s'il existe une absence d'historique concernant le traitement, c'est-à-dire si l'on ne connaît pas vraiment les traitements que le patient a pu recevoir avant et si l'on n'a pas l'ensemble de l'historique des mutations de résistance de ces patients.

Compte tenu de ces éléments, on considère en France que le risque d'échecs virologiques sera encore plus faible que celui constaté dans les études cliniques, car le respect de l'indication d'AMM et les recommandations des experts permettent de rechercher et exclure les patients avec des résistances à la rilpivirine, et c'est ce que nous faisons dans notre pratique quotidienne lorsque nous switchons des patients vers un schéma à base de rilpivirine.

C'est parce qu'en plus il y a ces précautions qui ont été mises dans le RCP, qui sont supplémentaires, qu'il faut également en tenir compte. Il s'agit du sous-type A du VIH, qui est rare en France, à moins de 1 %. Ce sont plutôt des sous-types que l'on trouve dans les pays de l'Est. C'est aussi la nécessaire adaptation de la longueur de l'aiguille au moment de l'administration des produits en cas d'obésité afin de s'assurer que le produit est vraiment injecté dans le muscle.

Au-delà de l'efficacité démontrée, il y a d'autres éléments à prendre en considération. Pourquoi faut-il privilégier le schéma tous les 2 mois ? C'est parce que :

- la qualité de vie est améliorée de façon significative avec le score de satisfaction en faveur du schéma tous les 2 mois ;
- la préférence des patients est largement en faveur du schéma tous les 2 mois.

Pour rappel, dans l'étude ATLAS-2M, les patients qui étaient traités par le schéma tous les 2 mois et qui avaient antérieurement été traités par le schéma mensuel, dans 94 % des cas, souhaitaient rester sous le schéma tous les 2 mois. Seulement 3 % voulaient revenir vers le schéma mensuel.

On considère que l'impact sur l'organisation des soins est réduit avec le schéma tous les 2 mois, car il y a deux fois moins de visite. Considérant les conditions actuelles à l'hôpital, en particulier avec la pandémie de Covid, c'est encore plus important. Ce qui est important également, c'est qu'il existe un double circuit de délivrance du traitement en ville et à l'hôpital, ainsi qu'au niveau des administrations, et seules les 3 premières phases d'injection sont hospitalières. Enfin, un impact favorable sur l'observance est attendu parce qu'il y a moins de contraintes pour le patient, mais aussi parce que les injections seront administrées et contrôlées par un professionnel de santé, que ce soit à l'hôpital ou en ville.

**Mathilde Grande, pour la HAS.** - Excusez-moi, Monsieur, je me permets de vous interrompre. Les quinze minutes qui vous étaient octroyées sont terminées, donc nous vous invitons à conclure rapidement, si possible.

**Laurent Finkielsztejn.-** Juste pour terminer, le bon usage sera facilité avec le schéma tous les 2 mois, car ce schéma n'utilise qu'un seul dosage. Cela évite les erreurs pour le prescripteur, le pharmacien et le patient. Au total, le schéma tous les 2 mois est préféré par les patients et les médecins, et répond le mieux à tous les critères que je vous ai indiqués précédemment. Je passe la parole à Gabriel pour conclure.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ce n'est pas forcément utile parce que ce sera déduit du temps des questions. C'est peut-être dommage.

**Gabriel Martin.-** Tout à fait. Juste pour conclure sur les trois raisons qui vous ont été présentées par Laurent, nous sollicitons un SMR important et une ASMR V. Je laisse directement le temps aux questions, je vous en prie, nous sommes là pour cela.

**Pierre Cochat, le Président.-** D'accord. Avez-vous des questions ? Il y a une question de Serge Kouzan.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Bonjour. Je voulais savoir si les données dont vous avez fait part sur le fait qu'une grande majorité des résistances constatées étaient préexistantes faisaient partie du dossier qui nous a été soumis auparavant.

**Laurent Finkielsztejn.-** Tout à fait. L'ensemble des résistances ont été décrites dans le dossier en ce qui concerne le programme de phase 3 des études ATLAS-2M, ATLAS et FLAIR.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Je n'en ai pas le souvenir, mais bon.

**Pierre Cochat, le Président.-** Jean-Pierre ?

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** J'ai quelques questions ponctuelles, précisément sur l'histoire de la résistance. Pourquoi les résistances n'ont-elles pas été détectées à baseline ? Est-ce une affaire de méthode ? Que s'est-il passé ?

**Laurent Finkielsztejn.-** Le critère habituel des essais cliniques dans les études de switch est de regarder l'historique de traitement et d'exclure les patients qui ont des échecs virologiques ou qui ont un génotypage qui a été réalisé dans le temps. Dans la majorité, comme ce sont des études internationales, on ne fait pas cette recherche de façon proactive par un test au moment de la sélection des patients. C'est le résultat de ces études qui a permis de modifier l'indication d'AMM, puisqu'on demande une preuve de résistance aujourd'hui, et c'est ce qui vient modifier la façon dont il faudra instaurer le traitement demain. C'est d'ailleurs pour cela que dans la dernière étude de phase 3 qui a démarré en fin d'année, les critères de sélection ont été modifiés en ajoutant les précautions qui sont indiquées dans le RCP.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Cela montre bien que l'identification des patients qui sont porteurs de résistance sur le seul fait de l'historique, que ce soit un historique génotypique ou un historique de traitement, est insuffisante. Par conséquent, au moment de l'induction du traitement, il faut avoir en main un génotype de type ADN proviral. J'imagine que c'est bien cela qui a été fait. Quand vous parlez de mutations archivées, c'est sur un ADN proviral.

**Laurent Finkielsztejn.-** Tout à fait.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Cela veut dire qu'il ne s'agit pas seulement de détecter des résistances, puisqu'ils sont tous en succès thérapeutique. On ne pourra donc pas faire un génotype simple. Cela veut dire que cela doit être détecté sur ADN proviral, ce qui est quand même une technologie qui n'est pas de routine.

**Laurent Finkielsztejn.-** C'est une technologie qui est réalisée en routine en France dans la totalité des laboratoires de virologie hospitaliers, que moi-même je pratique assez régulièrement, et qui est recommandée par les experts pour préciser s'il y a une absence d'historique du traitement, en termes de schéma thérapeutique, si on ne sait pas ce que le patient a pris, que l'on n'a pas de génotype qui a été réalisé et qu'il existe les autres facteurs de risque que j'ai mentionnés tout à l'heure.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Vous l'avez mis à un moment mais vous ne l'avez pas dit. J'insiste pour dire que c'est une recherche sur un ADN proviral. On ne peut pas se contenter de l'historique des génotypes et de l'historique thérapeutique. C'est un ADN proviral. C'est à mettre en exergue. Je pense que c'est très important.

**Laurent Finkielsztejn.-** Tout à fait. Je veux ajouter que si on a un historique qui montre une résistance, l'affaire est réglée.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Oui, et si l'on n'a pas d'historique qui le montre et que ce n'est pas fiable, il faudra faire un ADN proviral chez les gens qui sont en succès thérapeutique avant le switch.

**Laurent Finkielsztejn.-** Tel que recommandé par les experts et les virologues en France depuis plusieurs années lorsque l'on passe à un traitement à base de rilpivirine. C'est réalisé en routine.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** J'ai une autre petite question. Les mutations de résistance qui ont été détectées chez les patients en échappement virologique étaient-elles des mutations connues ? Il n'y a pas eu de nouvelles mutations ? Il n'y a pas de choses nouvelles qui sont apparues ?

**Laurent Finkielsztejn.-** Non, on retrouve les mutations habituelles à la rilpivirine, qui sont E138, Y181, K101. En ce qui concerne les intégrases c'est exactement la même chose, avec potentiellement des résistances croisées. Effectivement, lorsque les patients avaient des mutations aux anti-intégrases, au cabotégavir, ils restaient phénotypiquement sensibles au dolutégravir.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** J'ai une dernière question. Vous avez bien dit qu'aucun des malades qui étaient dans le bras traitement mensuel n'avait de mutation archivée détectée a posteriori.

**Laurent Finkielsztejn.-** Tout à fait.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Ok.

**Pierre Cochat, le Président.-** Cela a-t-il été recherché chez tous ?

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** C'est ma question.

**Laurent Finkielsztejn.-** Oui, cela a été recherché chez tous. Cela n'a pas pu être réalisé chez tous parce que parfois le séquençage ne fonctionne pas, mais cela a été recherché a posteriori chez la totalité des patients pour essayer de comprendre quels étaient les échecs virologiques.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Enfin, sur les facteurs de risque d'échappement virologique, il y a le poids, avec l'IMC supérieure à 30. Vous semblez suggérer qu'il s'agit juste d'une affaire d'aiguille. Avons-nous des données de pharmacologie chez eux ?

**Laurent Finkielsztejn.-** Vous parlez de l'utilisation par rapport à l'aiguille ou par rapport au poids ?

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Les deux. Vous avez l'air de dire que chez les malades obèses il faut utiliser des aiguilles longues et vous sous-entendez que cela règlera le problème.

**Laurent Finkielsztejn.-** En fait, il s'agit d'une précaution d'emploi. Nous avons des données pharmacologiques concernant l'indice de masse corporelle.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Et donc ?

**Laurent Finkielsztejn.-** L'ensemble des patients qui étaient en échec virologique confirmé avaient des concentrations pharmacocinétiques qui étaient dans le range de celles que nous avons pu avoir pour les patients qui étaient en succès virologique, mais nous avons des concentrations qui sont quand même dans la partie basse. En ce qui concerne le poids, quand il y a un surpoids il y a un impact, plus particulièrement sur le cabotégravir et chez les femmes en début de traitement, mais pas sur la rilpivirine. Cette baisse n'est pas significative parce que les concentrations restent néanmoins largement au-dessus de l'IC 90. Au bout de la troisième injection, l'ensemble de ces patients, ceux qui ont une obésité ou les femmes, retrouvent les concentrations des autres patients. C'est donc un problème d'absorption plus lente, mais qui n'impacte que le cabotégravir au début et qui n'impacte pas du tout la rilpivirine.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Ok.

**Pierre Cochat, le Président.-** Serge a une question.

**Serge Kozan, membre de la CT.-** Quand aurez-vous à disposition les résultats à la semaine 96 ?

**Gabriel Martin.-** Ces résultats sont d'ores et déjà disponibles. Ils ont fait l'objet d'une publication au congrès de la CROI il y a peu de temps. Ces données sont d'ores et déjà disponibles. Par rapport à ce qui est constaté, je peux déjà dire qu'elles confirment le profil d'efficacité et de tolérance observé à 48 semaines dans ATLAS-2M.

**Pierre Cochat, le Président.-** Très bien, merci. Il n'y a pas d'autre question. Merci pour cette présentation et vos réponses à nos questions. Nous allons vous demander de vous déconnecter pour que nous puissions discuter et voter. Merci et bonne journée.

*(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)*

**Pierre Cochat, le Président.-** Avez-vous des questions ? J'ai une question aux experts, à Jean-Pierre. Peux-tu m'expliquer tes questions sur l'ADN proviral ?

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Habituellement, les génotypes se font sur le virus qui circule, c'est-à-dire sur le virus qui est de l'ARN. Cela se fait en routine parce que la charge virale est positive dans le sang, donc on le fait directement sur le virus. Quand on est en succès thérapeutique, il n'y a pas de virus qui circule donc il faut aller chercher dans les cellules, à l'intérieur des lymphocytes CD4, le bout de génome qui est transformé en ADN, puisque c'est un rétrovirus, et c'est sur ce bout d'ADN que l'on fait un séquençage pour trouver les mutations.

C'est une technique qui est quand même différente. Sur la question de la routine, j'interroge mon virologue, parce que nous n'en demandons jamais. Je l'interroge pour savoir si cela se fait en routine. Ce n'est précisé nulle part. Ce n'est pas précisé dans le RCP. Il s'est d'ailleurs bien gardé de le dire. C'était écrit, mais il s'est bien gardé de le signaler.

C'est une technique un peu particulière. J'interroge mon virologue là-dessus, mais ce n'est pas une technique très habituelle. Il s'agit d'aller chercher l'ADN viral dans les CD4.

**Pierre Cochat, le Président.-** Il avait l'air de dire que c'était ce qui se faisait dans tous les laboratoires dans ce cadre-là, ce que j'ai appris aussi. Il avait l'air d'être assez formel là-dessus.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Je vérifie, parce que nous ne le faisons pas en routine dans un hôpital comme Annecy, avec une file active de 2 000 malades. Nous faisons du génotype, oui. Nous en faisons exactement sur les mêmes critères d'inclusion, mais eux n'ont pas fait de génotype sur DNA proviral à leur inclusion. Ils se sont appuyés sur l'historique clinique, c'est-à-dire s'ils avaient eu des échecs à des non-nucléosidiques, et s'ils avaient des mutations de résistance sur l'ARN circulant, qui est le truc habituel. C'est pour cela qu'ils sont passés à côté. Ils n'ont pas fait de DNA proviral à l'inclusion de l'essai.

**Pierre Cochat, le Président.-** Serge ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Je suis étonné que les données présentées sur la préexistence des résistances n'aient pas été aussi explicitées dans le dossier initial, parce que je pense que nous aurions abordé cette problématique de manière peut-être différente.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Veu sous deux autres angles un peu différents, toute la discussion est très bien faite dans l'assessment report de l'EMA, et j'en discutais un peu avant avec l'équipe d'infectiologie de la HAS. Cet échec est la conjonction de la résistance et probablement d'une exposition inférieure. Ils décrivent bien, dans l'analyse PK à 8 semaines, que l'exposition en particulier au cabotégavir est plus faible que dans les traitements d'un mois, même si la dose est différente. C'est donc la conjonction de la présence de résistances et de la pharmacocinétique un peu faible qui fait que l'on a un peu plus d'échecs, mais ces échecs doivent être considérés comme non acceptables. Je confirme ce qui avait été dit probablement à la précédente commission.

Si je suis revenu sur les obèses, c'est qu'ils viennent précisément de publier un papier dans

lequel ils disent que sur ces trois facteurs de risque, à savoir l'IMC supérieur à 30, la résistance et le sous-type, ils disent « il faut au moins deux de ces critères pour être prédictif d'échec », mais pour cela ils ont poolé toutes les études, y compris celles qui sont à un mois et qui ne sont donc pas avec la même exposition. Il ne faut pas attendre deux facteurs de risque, dans les traitements de 8 semaines, pour craindre l'échec. C'est ce que je veux dire aussi. La communication sur les deux facteurs de risque pourrait s'avérer gênante. Quand il met « IMC supérieur à 30 égale aiguille », on dirait que l'on résout le problème de l'obésité en allant plus loin. Il y a quand même une pharmacocinétique qui n'est pas favorable aux IMC supérieurs à 30.

**Pierre Cochat, le Président.-** Est-ce documenté ?

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Non, je n'en sais rien, je l'ai déjà interrogé là-dessus et il a dit que l'on était un peu plus bas, or on est déjà sur des expositions globalement un peu faibles sur les 8 semaines. Je ne dis pas que c'est mauvais, je ne suis pas contre les 8 semaines, mais il va falloir bien border l'utilisation, d'une part avec les génotypes en ADN proviral, et d'autre part en ne disant pas qu'il faut obligatoirement deux facteurs de risque pour ne pas traiter. Voilà ce que je pense. C'est tout à fait acceptable si on respecte ces deux paramètres, c'est-à-dire pas chez l'obèse et pas s'il y a une résistance, à condition de l'avoir correctement éliminée.

**Pierre Cochat, le Président.-** Jean-Pierre Thierry ?

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Je voulais rappeler que le TRT-5, qui représente 14 associations dont une partie est très active sur le terrain, connaît bien la population des personnes vivant avec le VIH et espérait fortement que ce premier traitement soit accessible en France. Je voulais rappeler cela parce que cela permettrait d'améliorer la prise en charge d'une partie de cette population. Ils demandaient aussi une étude en vie réelle de l'industriel, notamment sur les effets secondaires et sur l'acceptabilité.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ok. C'est pertinent. Hugues ?

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Je ne suis pas sûr d'avoir bien entendu, mais dans la présentation j'ai cru comprendre qu'ils indiquaient que la pharmacocinétique était également inférieure chez les femmes. Je n'ai pas bien compris si c'était les femmes obèses ou les femmes en général, mais si c'est les femmes en général c'est problématique. J'ai peut-être mal compris.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Je n'ai pas de réponse là-dessus. Je regarde. Je ne crois pas que le sexe féminin sorte comme facteur de risque d'échec virologique. En tout cas, il n'est pas sorti.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ok. Les chefs de projet ont peut-être des commentaires à ajouter.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Non, je n'ai pas de commentaire supplémentaire, tout a été dit par Monsieur Bru.

**Pierre Cochat, le Président.-** D'accord. Nous allons voter. Le Bureau était d'avis de maintenir

l'avis tel qu'il était. J'ai bien entendu ce qu'a dit Jean-Pierre Thierry sur le point de vue des patients, dont il faut tenir compte aussi.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Qu'en pense Jean-Pierre ? Il faut qu'il nous dise parce que c'est quand même lui l'expert. Faut-il le prendre ou non ?

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Moi, je suis pour.

**Pierre Cochat, le Président.-** Nous avons mis un SMR insuffisant, pour mémoire.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Je suis pour la mise à disposition à condition que la résistance soit très correctement et très fiablement éliminée.

**Pierre Cochat, le Président.-** Mathilde, ne pourrions-nous pas mettre un SMR conditionnel, avec démonstration de l'impact de la résistance dans un délai donné ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Ce n'est peut-être pas forcément une conditionnalité. Vous cibleriez une population pour ce schéma uniquement si elle n'est pas à risque de résistance, et par contre vous pouvez demander un suivi pour être sûrs que ce soit bien fait en pratique. Est-ce que les patients qui reçoivent ce traitement sont bien des patients qui ne sont pas à risque de résistance ? Il faudrait définir cette population de patients qui ne sont pas à risque de résistance. Là, je ne suis pas assez spécialiste pour faire des propositions.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ce serait une autre étude à reprendre à zéro.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Non, c'est-à-dire que vous pourriez faire une recommandation qui serait une inclusion dans le panier de soins dans une population précise sans risque de résistance qu'il faudrait définir, et suivre dans la vraie vie que ce sont bien ces gens-là qui l'ont pour vous en assurer.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, d'accord.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** La population sans risque de résistance a été bien définie dans l'avis. Par contre ce qu'a dit Monsieur Bru est important. C'est la documentation. C'est-à-dire qu'il faut vraiment être très précis sur ce point. Si vous acceptez, il faut que ce soit bien documenté par un test avec recherche de l'ADN proviral, comme il l'a dit. C'est le seul point qui n'a pas été précisé, mais la population sans antécédent de résistance a été bien précisée dans l'avis.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Jean-Pierre, avez-vous eu la réponse sur le fait de pouvoir faire cet ADN proviral en routine ou pas ?

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Il vient de m'envoyer un point d'interrogation mais je n'ai pas précisé que c'était pour le VIH. Comme il est entièrement « Covidé », je pense qu'il n'a pas compris.

**Pierre Cochat, le Président.-** François suggère de le conditionner aux résultats à 96 semaines. Oui, à mon avis cela s'impose.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** En fait, il y a deux choses. Soit c'est un SMR conditionnel, donc c'est un médicament qui ne passe pas la barre du remboursement mais pour des raisons diverses vous le mettez en le conditionnant, ce qui implique une réévaluation à court terme du traitement, soit vous considérez qu'il y a des éléments assez probants qui justifient d'une prise en charge directement, et vous réévaluez néanmoins parce que vous demandez une étude d'usage, parce que vous voulez vérifier que dans les conditions pratiques de soins courantes, cela se passe bien comme vous l'avez préconisé. Dans ce cas, vous en profitez pour réévaluer les données à 96 semaines. J'ai l'impression que c'était plutôt ce cadre-là.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui. C'est plutôt cela, je suis d'accord. Je ne sais pas si c'est ce que tu voulais dire, François, mais je le comprends bien comme Mathilde vient de le dire.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** Je ne sais pas. Je ne me souviens plus de la discussion dans le détail et de ce sur quoi était attribué le SMR insuffisant dans le schéma à 2 mois. Si c'était uniquement sur l'échappement virologique, il me semble que les données sont quand même assez bien données, en le conditionnant à la recherche des variants etc. Je ne vois donc pas sur quoi tiendrait le fait que l'on maintienne un SMR insuffisant.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Sur la résistance virologique, Michel Rosenheim avait fait un calcul de risque. Je ne sais pas si tu te souviens. Il avait considéré que c'était un signal et il n'y avait pas d'explication. On nous donne une explication aujourd'hui donc je pense que nous pouvons voir les choses différemment.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui. Je suis d'avis de lever le SMR insuffisant.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Tant que nous n'avons pas cette histoire d'ADN proviral, ne pensez-vous pas que nous pourrions mettre un SMR conditionnel ? Nous allons nous engouffrer dans un truc où il n'y aura pas de recherche d'ADN proviral.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** Nous pouvons l'imposer.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Et s'il ne se fait pas ?

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Je rappelle ici que Michel, dans sa contribution, était pour le prendre.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Michel n'était pas pour le prendre. Il était pour prendre les données de la semaine 96. Il disait même qu'il ne voyait pas très bien le bénéfice patient avec des injections très douloureuses, etc. Je pense qu'au minimum, nous devons attendre les données à la semaine 96 et le fait qu'il y ait une évaluation du profil de résistance dans les lymphocytes est un prérequis.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Voilà. Tant que nous n'avons pas tout cela, nous faisons du conditionnel.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je ne sais pas. Je l'aurais bien vu conditionné par cela parce que ce sont les deux points les plus importants.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Excusez-moi, je réinsiste. Il y a deux choses. Vous pouvez dire

que vous prenez ce médicament au remboursement uniquement après document du risque de résistance et dans une population qui serait extrêmement encadrée, en demandant une étude d'usage pour savoir comment cela se passe dans la vraie vie et vous réévaluez sur la base de cela. Alternativement, vous faites un SMR conditionnel mais cela veut dire que vous êtes susceptibles de mettre un SMR insuffisant si les résultats à 96 semaines ne sont pas bons avec une réévaluation à extrêmement court terme. Ce sont deux approches différentes mais les deux sont possibles.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** En tout cas, l'évaluation de l'ADN proviral me semble une condition sine qua none.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je suis d'accord.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** C'est ce qu'a expliqué Jean-Pierre Bé.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** C'est une condition sine qua non, mais si nous mettons que c'est restreint à cette population, il n'y a pas de SMR conditionnel. D'autre part, il semble avoir dit dans son topo, d'après ce que j'ai compris, que les résultats à 96 semaines qui viennent d'être communiqués confortaient les résultats. Est-ce que mettre la restriction ne suffit pas pour le moment ?

**Pierre Cochat, le Président.-** C'est vrai que nous pouvons nous dire que les résultats vont être publiés rapidement, s'ils sont déjà présentés au congrès.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Vous voulez voter, du coup ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, mais nous jouons un peu sur les mots. D'après ce que j'entends, nous allons tous être d'accord pour le prendre. Le problème est de savoir comment. Faisons-nous un vrai conditionnel ou décidons-nous d'un SMR à préciser avec une réévaluation très rapide ? Cela pourrait presque être à 1 an.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Je vais peut-être vous rappeler les conditions du SMR conditionnel. Vous en faites assez peu. Le SMR conditionnel, c'est lorsque les analyses portent sur des données extrêmement précoces, très limitées, dans un contexte d'incertitude importante sur l'effet réel du médicament dans la population. Vous l'attribuez dans l'attente de données nouvelles, dans un contexte où un SMR insuffisant serait une perte de chances potentielle pour les patients, si la maladie est grave, si le besoin médical est non couvert, si les données initiales laissent présager d'un intérêt clinique et si le plan de développement permettra de lever les incertitudes cliniques initiales.

**Pierre Cochat, le Président.-** Alors ce n'est pas cela. Nous ne sommes pas dedans, clairement.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Voilà.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je pense qu'il faut le prendre avec le SMR que vous déciderez et avec une réévaluation rapide, et là nous pouvons peut-être être assez fermes sur la rapidité, puisqu'il y a tout un tas de résultats qui sont imminents. Pourrions-nous dire 1 an ? Est-ce que

cela se fait ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Cela pourrait être un peu court le temps qu'ils mettent en place l'étude, si vous demandez une étude de suivi pour voir si les patients qui le reçoivent réellement sont bien les bons, sans profil de résistance. 1 an c'est un peu court, parce qu'il faut qu'ils mettent en place l'étude et qu'ils déposent les résultats.

**Pierre Cochat, le Président.-** 2 ans ?

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Je pense que la réévaluation rapide avec les données à 96 semaines, avec une analyse détaillée des facteurs de risque de résistance, serait pertinente. C'est vrai que dans le dossier c'est une analyse exploratoire, une analyse multivariée avec les facteurs de risque de résistance, mais il n'apparaissait pas aussi clairement dans l'analyse que ce sont seulement les patients qui ont archivé les résistances à la rilpivirine qui expliquaient l'échec. Ce n'était pas aussi clair, donc il est important de le réévaluer dès la publication des données à 96 semaines avec une analyse détaillée des facteurs de risque des résistances pour mieux caractériser la population cible qui relèverait de ce produit. Aussi, comme le disait Monsieur Bru, nous ajouterons peut-être dans l'avis que ce serait sous réserve que ce soit vraiment documenté avec une recherche de l'ADN proviral pour bien sélectionner la population qui relèverait de ce traitement. Je pense que ce sont les éléments qu'il faut apporter dans les précisions, plus l'analyse complémentaire.

**Pierre Cochat, le Président.-** Nous pouvons donc faire 1 an, avec les résultats à 96 semaines et l'évaluation de l'ADN proviral. Cela doit être jouable, non ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** De toute façon, il faut restreindre aux patients qui aujourd'hui ont une analyse d'ADN proviral.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Peut-être que vous pourriez le faire en deux temps.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Pardonnez-moi, j'ai une petite précision. Il faut avoir une analyse génotypique fiable. Chez les malades qui ont déjà reçu des non-nucléosidiques, il nous faut l'ADN proviral. Si les malades n'ont pas reçu de non-nucléosidiques, on n'en a pas besoin. S'ils n'ont pas reçu de non-nucléosidiques, ce sont des mutations archivées, qui ne sont pas spontanées. On a très peu de risque d'avoir des mutations spontanées chez quelqu'un qui n'a jamais reçu de non-nucléosidiques. Il faut regarder un peu mieux les non-nucléosidiques et cabotégravir. Il faut le formuler en disant qu'il faut un excellent niveau de preuve qu'il n'y a pas de mutation archivée, soit par l'historique, c'est-à-dire l'absence de traitement par non-nucléosidiques ou inhibiteurs d'intégrase, soit par un génotype standard récent adéquat, soit par un génotype sur ADN proviral. C'est un peu comme cela qu'il faut le faire. Il y a une population sur laquelle on n'aura pas besoin de faire d'ADN proviral.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Vous nous aiderez à préciser ce point dans l'avis, Monsieur Bru.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Oui, je veux bien. Il y a autre chose que je trouve important. J'ai perdu le fil de ce que je voulais dire, flûte. Je vais le retrouver.

**Pierre Cochat, le Président.-** Que penses-tu du délai pour obtenir ces informations sur l'ADN

proviral et sur les 96 semaines, Jean-Pierre ? Est-ce que ce serait 1 an, 2 ans ?

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** 1 an, cela va suffire. L'important est que nous ayons les données et je ne suis pas très sûr que nous ayons besoin de plus de données pour affirmer ce que nous venons de dire.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je suis d'accord.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Dans les données à 96 semaines, il faut que nous ayons juste une analyse plus claire, qu'ils nous versent les données. Tout ce qu'ils disent là, nous ne l'avons pas de façon aussi claire dans le dossier. Il faut juste que nous ayons une analyse claire pour bien expliquer ces facteurs de risque.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Oui, je crois qu'il faut que nous ayons le détail des mutations, le nombre de malades ayant eu un ADN proviral à baseline, que nous ayons des données plus fortes d'exploitation de cet essai sur le terrain de la résistance. L'autre chose que je voulais dire est que les traitements injectables mensuels ou bimensuels sont très attendus, non seulement par les malades mais aussi par les médecins. Il y a des malades inobservants, en difficulté, etc., qui vont vraiment en bénéficier. Il ne faut pas louper le truc. Je crois qu'il le faut, mais il faut très bien l'encadrer. Voilà comment je vois les choses. C'est quelque chose que nous attendons tous. C'est un point important, ces traitements injectables à longue durée d'action.

**Pierre Cochat, le Président.-** Du coup, Mathilde, ce n'est pas la peine que nous votions entre suffisant et insuffisant ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** C'est comme vous voulez.

**Pierre Cochat, le Président.-** Cela revient à voter le maintien de l'avis qui était insuffisant ou non. Nous allons peut-être d'abord faire ce premier round. Nous verrons ensuite pour le deuxième round.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Selon le vote, il faudra faire une proposition pour les données complémentaires et le délai.

**Pierre Cochat, le Président.-** Allons-y.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Monsieur Bonnet ne peut pas voter. Nous avons 20 voix pour le non-maintien des conclusions précédentes, 1 voix pour le maintien et 1 abstention.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Il faut donc revoter pour le SMR et l'ASMR.

**Pierre Cochat, le Président.-** Y a-t-il une demande d'ISP ?

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Ils ne revendiquent pas d'ISP.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Ne pourrions-nous pas voter un alignement sur le schéma à 1 mois ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Oui, cela revient au même.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Qu'avions-nous octroyé ?

**Sarah Koné, pour la HAS.-** C'était un SMR important, pas d'ISP et une ASMR V.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ce n'est pas mal.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Je précise juste que nous ne votions là que sur le schéma tous les 2 mois.

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Oui.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Pierre, tu mets au vote l'alignement sur le schéma mensuel

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Avec les éléments dont nous avons discuté.

**Pierre Cochat, le Président.-** Tout à fait, avec le suivi.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Nous avons 21 voix pour l'alignement et 1 abstention.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** C'est donc un alignement.

**Pierre Cochat, le Président.-** Il est donc assorti des requêtes dont nous avons parlé concernant les résultats de l'étude à 96 semaines et l'étude de l'ADN proviral.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** L'analyse descriptive des résistances.

**Pierre Cochat, le Président.-** Quel délai mettons-nous ?

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Je pense que ce sera dès la publication des résultats. Ces résultats sont déjà présentés en congrès.

**Pierre Cochat, le Président.-** Il faut quand même leur mettre un maximum, tu ne crois pas ? Dans ce cas, ce serait peut-être 1 an maximum.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Il faut tenir compte de la publication et du fait que la date que vous mettez est la date où vous sortirez votre avis de réévaluation, suite au décret du 25 août. Vous pouvez dire que vous souhaitez réévaluer, sur la base des données à 96 semaines, avec un dépôt des données dès lors qu'elles sont disponibles et dans tel délai maximal. Comme cela, vous encadrez les choses.

**Pierre Cochat, le Président.-** D'accord.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Ce qui n'est pas clair pour moi, c'est le périmètre du vote. Nous sommes d'accord que ce vote était pour un SMR important uniquement s'il y avait une documentation du risque ? Était-ce bien cela, ou vouliez-vous mettre la documentation du risque dans la stratégie thérapeutique ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Pour moi oui, c'est s'il y a une documentation du risque, et oui, il faut le mettre dans la stratégie. Es-tu d'accord, Jean-Pierre ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Ma question est de savoir s'il y a un miroir.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, mais ils n'ont pas demandé le schéma à 1 mois. Ils l'excluent de leur demande.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** De toute façon, même pour le schéma à 1 mois, les antécédents de résistance doivent être documentés. Dans l'AMM, c'est précisé. Nous avons précisé aussi que les patients qui ont des antécédents de résistance aux médicaments de l'association devaient être exclus. Il faut préciser ce qu'a dit Jean-Pierre Bru. C'est la documentation, c'est-à-dire le test qu'il faut faire pour documenter ce risque pour être sûrs que ce sont vraiment de vraies résistances et que ce n'est pas seulement l'historique.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, mais ça c'est l'AMM.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Oui, c'est l'AMM, du coup il n'y a pas la question du miroir.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Alors c'est bon.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Nous voulions juste vous faire valider une observation très rapidement, si cela vous convient. Il y a diverses observations que nous allons plus ou moins prendre en compte en fonction des débats mais il y en avait juste une qui concernait l'ISP.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Mathilde, finalement vous n'avez pas précisé le délai.

**Pierre Cochat, le Président.-** Si, c'est 1 an maximum.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** D'accord.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Vu les débats, nous allons reformuler et intégrer vos remarques.

Le deuxième point concernait uniquement l'ISP. Initialement, la CT avait mentionné dans l'ISP « un impact potentiel négatif sur l'organisation des soins en raison des contraintes d'administration du produit (voie IM profonde nécessitant une administration par un professionnel de santé et une visite de consultation rapprochée tous les mois ou tous les 2 mois au lieu de tous les 6 à 12 mois actuellement), notamment si un circuit ville-hôpital ne peut être mis en place ».

Le laboratoire souhaiterait que soit supprimé le terme « négatif » pour le remplacer par « mineur ». Nous souhaitons voir avec vous si vous étiez d'accord pour finalement maintenir le terme « négatif », en sachant que quoi qu'il arrive il y aura toujours besoin d'un professionnel de santé pour administrer le traitement, donc que cela reste une charge pour la collectivité, et en sachant que ce n'est pas quantifiable. Dans la doctrine, nous n'avons pas l'habitude de quantifier et de mettre « mineur ». Nous voulions donc votre avis sur ce point.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je suis d'accord pour ne pas accepter.

**François Gueyffier, membre de la CT.-** Cela me semble logique aussi.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** D'accord, merci.

**Jean-Pierre Bru, membre de la CT.-** Je suis assez d'accord avec cela, surtout que le fait de déporter en ville va être une contrainte assez forte sur les médecins et les infirmiers de ville pour s'assurer de l'observance. Autant, à l'hôpital on peut faire du rappel et de la routine pour rappeler que le rendez-vous est pris à ce moment-là, autant là cela va nécessiter une vigilance de la part des acteurs en ville. L'un des intérêts du produit est celui sur les inobservants, donc il y a tout ce travail qui sera à faire et ce n'est pas rien.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Ne pouvons-nous pas remplacer cette mention par « l'absence d'impact sur l'organisation des soins » ? Parce que « potentiel » on ne voit pas bien.

**Pierre Cochat, le Président.-** Non, c'est l'inverse.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Il y a un impact, il est négatif.

**Pierre Cochat, le Président.-** Sur le plan organisationnel, c'est vrai, mais alors pourquoi « potentiel » ?

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Actuellement, les patients sont traités par des trithérapies orales ou des bithérapies en combinaison, fin en comprimés par jour. Là, ce sont des injections à domicile. Il y aura forcément un impact sur l'organisation des soins. Tous les experts l'ont souligné.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** C'est un impact négatif, point.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Oui, c'est un impact négatif, point.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, mais il n'est pas potentiel.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Il s'agirait de supprimer « potentiel ».

**Pierre Cochat, le Président.-** Il faudrait peut-être supprimer « potentiel ». C'est un impact négatif.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** C'était tout. Merci.