



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 02 juin 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. RUKOBIA – Examen – Inscription

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Pour Monsieur Michel Rosenheim, il n'a pas été identifié de lien pouvant le mettre en situation de conflit d'intérêts.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pierre, je peux peut-être commencer la présentation du rapport en attendant que Michel arrive.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je l'appelle pour lui demander de se reconnecter.

Pierre Cochat, le Président.- Tu peux démarrer, oui.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez une demande d'inscription sur les listes ville et collectivités de RUKOBIA, le fostemsavir, dosé à 600 milligrammes en comprimés à libération prolongée. Cette spécialité a obtenu une AMM centralisée le 4 février 2021 dans l'indication suivante. RUKOBIA est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant, chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.

RUKOBIA doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH, et prescrit à la dose de 600 milligrammes deux fois par jour.

Sur le plan pharmacologique, le fostemsavir est une prodrogue sans activité antivirale significative qui est hydrolysée en une forme active, le temsavir. Le temsavir se lie directement à la glycoprotéine gp 120, sous-unité de la glycoprotéine d'enveloppe gp160 du VIH-1, et inhibe de façon sélective l'interaction entre le virus et les récepteurs cellulaires CD4 des lymphocytes T, empêchant l'entrée du virus dans les cellules hôtes et leur infection.

Il s'agit donc d'un inhibiteur d'attachement dirigé contre le domaine 2 des CD4, et il est classé parmi les inhibiteurs d'entrée au même titre que CELSENTRI, le maraviroc, ou le FUZEON, l'enfuvirtide, et le TROGARZO, ibalizumab.

Sur le plan clinique, le dossier repose sur deux études, une étude de phase 2b de recherche de dose et une étude de phase 3, l'étude BRIGHT, en deux cohortes, avec une cohorte A avec 272 patients inclus et une cohorte B, avec 99 patients inclus. Cette étude multicentrique a évalué l'activité antivirale et l'efficacité et la tolérance du fostemsavir selon le schéma posologique de l'AMM, et en association à d'autres antirétroviraux, chez des patients infectés par le VIH-1, lourdement prétraités, multirésistants, et ayant une charge virale supérieure à 400 copies par millilitre.

(Michel Rosenheim rejoint la séance.)

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour cette demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR important avec une ISP, et une ASMR de niveau III. Aucune contribution des associations de patients n'a été reçue. Pour l'expertise de ce dossier, il a été fait appel au

Docteur Michel Rosenheim, qui vient tout juste de se connecter. Je lui cède la parole pour la présentation de ce rapport.

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Monsieur Rosenheim et désolé pour l'attente. En attente de votre reconnexion, le chef de projet a présenté le dossier. Si vous êtes prêt, vous pouvez nous donner votre expertise dès maintenant.

Michel Rosenheim.- Il s'agit d'un nouveau produit destiné à traiter l'infection à VIH, le fostemsavir. C'est en fait une prodrogue qui n'a pas d'activité antivirale et dont le métabolite actif est le temsavir. Ce produit fait partie de la famille des inhibiteurs d'entrée du virus au même titre que d'autres produits tels que le maraviroc ou le TROGARZO. Le temsavir, par rapport à ces autres molécules, a une particularité, puisqu'il a un mode d'action différent. Chacun des produits de cette famille a d'ailleurs un mode d'action différent. Il se lie à la gp120, qui est une des deux glycoprotéines d'enveloppe du virus. Il empêche ainsi cette glycoprotéine de se lier à son récepteur, qui est l'antigène CD4.

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

À l'appui de la demande de la firme, nous avons l'essai BRIGTHE, un essai de phase 3, initialement randomisé en double insu. Les patients inclus sont des adultes qui ont une infection au VIH-1 non contrôlé par le traitement antirétroviral, c'est-à-dire une charge virale supérieure ou égale à 400 copies par millilitre, et sans alternative thérapeutique qui permettrait de réaliser une trithérapie. La souche du virus ne devait être sensible qu'à une ou deux classes d'antirétroviraux.

Deux populations de patients ont été étudiées. Dans la première, les patients inclus ont été randomisés pour recevoir en double insu, pendant 8 jours, et en association avec leur traitement en cours, soit le fostemsavir, soit un placebo. C'est ce à quoi je ferai référence en l'appelant la cohorte randomisée. Après le huitième jour, les patients ont reçu le fostemsavir en ouvert, en association cette fois avec un traitement antirétroviral optimisé sur les données du génotype pendant au moins 96 semaines.

Il y a une deuxième cohorte, la cohorte non randomisée, dans laquelle les patients ont reçu le fostemsavir en ouvert dès le début, et c'est une cohorte qui semble plutôt destinée à tester la tolérance du produit.

Il y a un certain nombre de critères de jugement. L'essentiel est la charge virale, et notamment la proportion de patients dont la charge virale a diminué de 0,5 log ou de 1 log entre le premier et le huitième jour par rapport à ce qu'il se passe dans le placebo. Le deuxième critère de jugement important est la proportion de patients indétectables à la 96^e semaine, c'est-à-dire qui ont une charge virale inférieure à 40 copies par millilitre.

Il y a eu plusieurs analyses qui étaient prévues au protocole, à la 24^e semaine, à la 48^e semaine, à la 96^e semaine, et à la fin de l'étude. Pour l'instant, nous avons les résultats à la 96^e semaine. Dans la cohorte dite randomisée, un total de 272 patients ont été randomisés selon un ratio 3

pour 1, soit 203 dans le bras expérimental et 69 dans le bras placebo. Dans la cohorte non randomisée, il y avait 99 patients.

Je passe sur les diverses caractéristiques des patients, uniquement pour noter que dans la cohorte non randomisée, les patients étaient en général plus lourdement traités que dans la cohorte dite randomisée, puisque la durée de leur maladie était supérieure à 20 ans pour près de 60 % d'entre eux.

En ce qui concerne le critère de jugement principal, c'est-à-dire la variation de la charge virale entre J1 et J8, il y a une diminution statistiquement significative avec une différence de $-1,65$ entre le bras placebo et le bras fostemsavir, ce qui correspond à une division de la charge virale par 4,22 entre le premier et le huitième jour.

Si nous regardons maintenant le deuxième critère de jugement, et notamment les patients dont la charge virale avait diminué de 1 log, c'est-à-dire avait été diminuée par 10, il y a 46 % des patients qui sont dans ce cas dans le bras fostemsavir versus 10 % dans le bras placebo, là encore avec une différence significative.

À la 96^e semaine, ce qui est le plus important, il y avait dans la cohorte randomisée 60 % des patients qui étaient indétectables, c'est-à-dire avec une charge virale inférieure à 40 copies. Dans la cohorte non randomisée, qui ainsi que je vous l'ai dit était prétraitée plus lourdement et depuis plus longtemps, il y avait malgré tout 37 % des patients qui étaient indétectables. L'évolution des CD4 a été identique, mais ce n'est pas d'une grande importance.

En ce qui concerne les échecs virologiques, nous sommes un peu entre deux puisque c'est un produit pour lequel les mutations de résistance n'ont été étudiées qu'in vitro, ce qui ne rend pas vraiment compte de ce qu'il se passe dans ce que l'on appelle la vie réelle. Il y a 4 mutations de résistance au temsavir qui ont été identifiées. On ne sait pas combien il en faut pour que le virus devienne résistant. Il est donc un peu difficile d'interpréter les résultats des échecs virologiques, qui sont définis par une charge virale au-dessus de 400 copies. À la 96^e semaine, 23 % des patients dans la cohorte randomisée et près de 50 % des patients dans la cohorte non randomisée étaient en échec virologique.

L'incidence de ces échecs diminuait au fil du temps dans les deux cohortes, et, quel que soit le bras dans lequel on était au début il n'y a pas eu plus d'échecs virologiques. Parmi ces patients qui étaient en échec virologique, il y en avait 61 % pour lesquels le virus portait des mutations génotypiques dans le domaine de la gp160, qui est le précurseur des deux glycoprotéines d'enveloppe du virus, la gp41 et la gp120, et il y avait également, pour près de 60 % d'entre eux, une augmentation de la concentration inhibitrice 50 % vis-à-vis du temsavir, mais ceci ne permet pas entièrement de conclure à une résistance du virus, puisque d'autres éléments peuvent expliquer les échecs virologiques, ces éléments étant une mauvaise observance et le traitement optimisé. Ce traitement optimisé montre certes une certaine efficacité sur les données génotypiques, mais malgré tout, bien qu'optimisé, au fil du temps des mutations se sont accumulées et bien que sensible, le virus n'est pas entièrement sensible à ces molécules. Ce sont des échecs virologiques qui pour l'instant sont d'interprétation non univoque.

Du point de vue de la tolérance, le produit semble parfaitement bien toléré. Il y a quelques éléments de type digestif, des diarrhées, des nausées, des céphalées, d'intensité peu importante et qui finissent par régresser spontanément. Finalement, les événements indésirables n'étaient pas liés au traitement mais étaient liés à l'évolutivité de la maladie. Ce que je retire de ce dossier, c'est :

- le fait que ce produit, le temsavir, le métabolite actif du fostemsavir, a démontré à l'aide d'un essai de phase 3 initialement randomisé en double insu versus placebo, son efficacité par rapport au placebo en termes de réduction de la charge virale ;
- la durabilité de cet essai jusqu'à la 96^e semaine.

Je voudrais souligner le fait que ces patients étaient lourdement traités. Lors de l'inclusion, la charge virale médiane était de l'ordre de 10 000 copies par millilitre, et un tiers des patients avait une charge virale supérieure à 100 000 copies par millilitre. Le nombre médian des CD4 était de 80 par millimètre cube, et 30 % avaient moins de 20 CD4. 75 % avaient moins de 200 CD4. 86 % de ces patients avaient eu au moins une infection opportuniste définissant le SIDA. 71 % avaient été traités pendant plus de 15 ans, et environ un tiers pendant plus de 20 ans.

Je retiens qu'après 8 jours de traitement, la charge virale a été divisée par 4,22 par rapport au placebo. Pour 46 % des patients, cette charge virale a été divisée par 10, ce qui est un effet particulièrement important et cet effet est resté stable, puisque nous avons 60 % des patients qui ont toujours une charge virale indétectable à la 96^e semaine. Cette stabilité de l'efficacité a également été établie dans la cohorte dite non randomisée.

Je pense que certains éléments de la méthodologie utilisée chatouillent un certain nombre d'entre vous. C'est premièrement l'utilisation d'un placebo et non d'un comparateur actif. Ce sont des patients en impasse thérapeutique, en bout de course comme on peut dire, donc par définition pour ces patients il n'y a pas de comparateur actif utilisable. Il est donc justifié d'utiliser comme comparateur un placebo. Le deuxième point qui peut chatouiller certains d'entre vous est que le critère de jugement principal soit la charge virale et non pas un critère clinique, comme c'était le cas dans les années 1980 lorsque l'on utilisait essentiellement le taux de létalité, mais les choses ont évolué depuis les années 1980.

Dans ces années-là, d'une part on n'avait pas de charge virale, et d'autre part à l'époque la doxa voulait que l'infection à VIH, l'immunodépression, était plus qualitative que quantitative, que le VIH était finalement un épiphénomène, que c'était plutôt une maladie autoimmune et que la disparition des CD4 s'expliquait par le fait que la gp120 avait un pouvoir syncytiaque qui attirait les lymphocytes CD4, et l'énorme syncytium qui en résultait était moribond, et donc expliquait la diminution des CD4. Ces balivernes ont été suffisamment répétées pour qu'un grand professeur de médecine en France à Paris commence par traiter ses patients par un immunodépresseur, la cyclosporine, certains d'entre vous s'en souviennent peut-être, jusqu'à 1995 lorsqu'un certain David Ho publie dans Nature une étude qui permet de quantifier la production virale, d'une part, et d'autre part la destruction des lymphocytes CD4. La production moyenne de CD4 par jour est de l'ordre de 700 millions de millions. La destruction journalière des CD4 est de l'ordre de 2 milliards de cellules par jour. Depuis, on a considéré que c'était une bête maladie virale et non pas une maladie autoimmune, et que comme pour

toute infection, le critère de jugement principal est l'éradication de l'agent pathogène, que ce soit un virus, une bactérie, un champignon ou un parasite.

La charge virale est d'ailleurs considérée par la FDA et par d'autres agences de régulation comme étant le seul critère de jugement principal utilisable pour l'évaluation des produits destinés à traiter l'infection à VIH. C'est d'ailleurs le cas pour d'autres infections. Je vous rappelle que la commission de la transparence a attribué une ASMR II au sofosbuvir sur des données de charge virale, j'espère que Françoise ne me démentira pas. Pour le sofosbuvir, la commission de la transparence a considéré que la charge virale était un bon critère de jugement.

Le deuxième élément qui peut chatouiller certains d'entre vous est la durée du traitement, qui est de 8 jours. Effectivement, dans les maladies infectieuses, l'efficacité du traitement doit être non seulement l'éradication du virus, mais également l'éradication rapide du virus ou plutôt de l'agent pathogène. Dans une méningite bactérienne, c'est la ponction lombaire stérile à la 48^e heure qui va témoigner de l'efficacité. Dans une septicémie, c'est la négativation des hémocultures à la 48^e ou à la 72^e heure. Dans un paludisme, c'est la négativation du frottis goutte épaisse. Bref, c'est ce que l'on fait toujours pour les maladies infectieuses. Certes, dans l'infection à VIH il ne s'agit pas d'éradication du virus, hélas, mais il s'agit de contrôler la charge virale, et c'est ce qui a été montré dans cette étude.

Qu'aurait-on pu faire d'autre ? Quelle autre méthodologie aurait-on pu envisager ? On aurait pu envisager de faire un suivi avec un bras contrôle recevant du placebo, mais je pense qu'aucun comité d'éthique n'aurait pu accepter ce type d'étude puisque les patients étant en monothérapie fonctionnelle, la sélection de mutants résistants est inéluctable. On aurait pu aussi continuer en optimisant le traitement dans les deux bras, mais dans le bras placebo cette fois, les patients se seraient retrouvés en monothérapie et là encore, la sélection de virus résistant était absolument inéluctable.

Le placebo est à mon sens justifié. La durée de 8 jours est à mon sens justifiée. Nous avons un suivi jusqu'à la 96^e semaine, avec des résultats qui dans ces populations lourdement prétraitées sont particulièrement positifs, puisque 60 % d'entre eux sont toujours indétectables à la 96^e semaine et c'est pour ces raisons que je vous propose d'attribuer à ce produit un service médical rendu important. Je vous propose également, chez ces patients en échec virologique, en impasse thérapeutique et en association à un traitement de fond optimisé sur les données du profil de résistance de virus, d'attribuer une amélioration du service médical de niveau III au minimum.

D'autre part, le fostemsavir est susceptible d'avoir un impact supplémentaire de santé publique. Un point que j'ai oublié de mettre en avant est le fait que l'un des intérêts de ce produit est qu'il n'a pas le même mécanisme d'action que les autres produits de la même classe thérapeutique, contrairement à ce que l'on observe avec les autres antirétroviraux, et qu'il est donc possible d'associer plusieurs de ces produits entre eux.

Je vous remercie pour votre attention.

Pierre Cochat, le Président. - Merci beaucoup. Nous allons maintenant passer la parole à Jean-Pierre Bru.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter. Je suis absolument d'accord avec tout ce qu'a décrit Michel Rosenheim en termes de données, et sur son avis, sur l'intérêt de ce produit et sur l'importance ou le poids de l'essai clinique. Même s'il paraît un peu compliqué comme cela, d'une part il correspond vraiment aux standards d'évaluation des antirétroviraux. D'autre part, même s'il n'est pas comparatif, nous sommes chez des malades pour lesquels il n'y a pas de comparateur. Je suis donc parfaitement d'accord avec ce qu'a dit Michel Rosenheim et je n'ai pas grand-chose à ajouter.

Pierre Cochat, le Président.- D'autant qu'officiellement tu n'étais pas expert interne, donc il n'y a pas de problème à ce sujet. Il y a une question de Patrick Dufour.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je suis d'accord avec ce qu'a dit Michel. J'avais une question. Il a d'ailleurs évoqué dans son topo le fait que dans le bras contrôle la durée de la maladie était beaucoup plus importante que dans le bras randomisé. Je crois qu'il y en avait deux fois plus qui avaient une durée de maladie supérieure à 20 ans. Je crois que c'est 60 % dans un cas et 30 % dans l'autre. Je ne suis pas sûr des chiffres. Cela est de nature à amener un biais dans l'interprétation ou non ?

Michel Rosenheim.- Non, les deux cohortes sont différentes. Je n'ai pas eu l'impression que c'était explicitement indiqué dans le CSR, qui est plutôt de mauvaise qualité, mais je pense que la deuxième cohorte était essentiellement là pour tester la tolérance du produit, plus que son efficacité.

Patrick Dufour, membre de la CT.- D'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons une question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour, Michel. Je suis frappé par les différences d'efficacité en ce qui concerne le pourcentage de gens qui sont indétectables aux divers time-points entre ces deux cohortes. Tu disais que l'explication probable était qu'il y avait une différence très importante de durée de maladie, de lourdeur de prétraitement, etc. À durée égale et à lourdeur de prétraitement égale, ces différences disparaissent-elles ? Je n'arrive pas à comprendre intellectuellement pourquoi 8 jours de traitement donneraient ces différences aussi importantes, faisant abstraction du fait que ce soit un biais quelconque quelque part.

Michel Rosenheim.- Ce ne sont pas 8 jours de traitement qui donnent une telle différence. D'abord, il n'y a pas eu de comparaison entre les deux cohortes. Les deux cohortes ont été analysées de façon séparée. Ce qui a été associé, c'est que dans la cohorte randomisée le bras placebo et le bras expérimental ont été poolés à partir de J9, mais en aucun cas la cohorte non randomisée n'a été poolée. Ce qui est frappant dans cette cohorte, et il y a un certain nombre d'éléments qui la différencient de la cohorte randomisée, c'est le fait qu'il y a 58,6 % des patients qui ont été suivis pendant plus de 20 ans, alors que dans la cohorte randomisée ce sont plutôt un tiers des patients qui ont été suivis pendant 20 ans ou plus.

En 20 ans, les mutations de résistance se sont accumulées pour les autres antirétroviraux, et même s'il est toujours possible de trouver un traitement optimisé, c'est un traitement optimisé qui est toujours fragile. Avec un produit comme une antiprotéase, comme le darunavir, pour voir apparaître une résistance complète il faut 8 mutations de résistance. Au

cours du temps, ces mutations s'accumulent, et un patient qui a 6 ou 7 mutations de résistance au darunavir, on dira toujours qu'il est sensible parce que de toute façon on n'aura pas d'autre possibilité, pas d'autre antirétroviral qui sera efficace pour pouvoir faire une trithérapie, et le risque de voir apparaître une nouvelle mutation est important.

De plus, il faut bien dire les choses comme elles sont, ces patients qui sont en bout de course sont des patients relativement peu observants, et plus ils ont été traités longtemps, plus cela signifie qu'ils ont été relativement peu observants. Pour répondre directement à ta question il n'y a pas de comparaison entre les deux cohortes et l'explication de la différence d'efficacité, ce ne sont pas les 8 jours de traitement. C'est le fait que ce ne sont pas les mêmes patients.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Je vous remercie beaucoup pour votre contribution et votre analyse précise. Merci de vous déconnecter. Bon après-midi.

Michel Rosenheim.- Puis-je ajouter un mot ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, bien sûr.

Michel Rosenheim.- Je voudrais d'abord répondre à une question qui ne m'a pas été posée et que vous avez peut-être oublié de poser. Comment se fait-il que la charge virale baisse dans le bras placebo ? Je pense justement que c'est ce que l'on appelle l'effet placebo. Je voudrais vous rappeler qu'avec la même méthodologie, les mêmes critères de jugement et des patients similaires, le dolutégravir a obtenu une ASMR III dans cette indication. Je vous souhaite une bonne journée.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup, au revoir.

(Michel Rosenheim quitte la séance.)

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce que l'on peut ajouter à l'effet placebo, c'est que quand on prend des gens dans un essai clinique dans l'asthme, tout à coup la compliance passe à 100 % alors qu'en général elle est aux alentours de 50 %. C'est donc un effet placebo tout en étant un effet compliance.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais compléter par rapport à la question de Serge sur la différence entre les deux cohortes. Quand vous regardez le tableau en page 17, vous voyez bien que dans la cohorte B il y avait très peu de patients pour lesquels on avait encore des antirétroviraux pleinement actifs pour concevoir un schéma avec au moins deux médicaments pleinement actifs. Il y avait environ 80 % des patients dans la cohorte qui avaient 0 médicament pleinement actif, et 19 % qui avaient 1 seul médicament pleinement actif, contrairement à la cohorte A, où l'on pouvait concevoir une trithérapie pleinement active avec le fostemsavir pour environ la moitié des patients. Il y avait donc déjà une différence en termes de molécules encore disponibles entre les deux cohortes.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Merci, ce que tu dis est pertinent.

Pierre Cochat, le Président.- Françoise ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Tous ces patients n'étaient pas en échec de dolutégravir, quand même.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ils n'étaient pas tous en échec, mais de toute façon, dans la stratégie thérapeutique à ce stade de l'infection, il y a deux molécules qu'il faut absolument obtenir pour garantir une efficacité optimale. C'est d'abord le darunavir, qui est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de protéase, avec une barrière génétique de résistance très élevée, donc aujourd'hui, les données cliniques montrent que le fait d'avoir du darunavir dans le schéma thérapeutique plus deux autres antirétroviraux permet d'obtenir une efficacité optimale. Maintenant, le dolutégravir commence à prendre un peu la place du darunavir en raison de son activité virologique très importante et d'une barrière génétique de résistance très importante. C'est aussi le deuxième partenaire au fostemsavir dans ces études. Je pense que c'est environ plus de 70 % des patients, et cela correspond aussi à la stratégie thérapeutique. Aujourd'hui, à ce stade, il est bien d'avoir soit du darunavir comme partenaire plus le fostemsavir, et encore mieux avec un troisième agent, ou alors du dolutégravir plus fostemsavir et un troisième agent si disponible. Ce sont quand même des partenaires indispensables à l'association.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est « partenaires » et pas « opposés ».

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, ce sont des partenaires. On ne peut pas faire un schéma avec du dolutégravir seul puisque là, on va sélectionner des résistances, comme l'a dit Michel Rosenheim. En effet, le dolutégravir n'a jamais démontré d'efficacité en monothérapie, contrairement au darunavir qui a montré une efficacité en monothérapie, mais chez les patients qui n'étaient pas résistants. À ce stade, aucun antirétroviral n'a démontré une efficacité en monothérapie. L'idéal est une trithérapie si on peut encore la concevoir, ou au minimum une bithérapie avec un médicament qui est encore pleinement actif.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ok.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Je fais un tout petit complément. Les données sont connues sur les inhibiteurs de l'intégrase dans ces cohortes. Les inhibiteurs de l'intégrase étaient considérés comme des possibilités épuisées pour pratiquement toute la cohorte B, y compris le dolutégravir, considéré comme épuisé versus 30 % pour la cohorte dans laquelle il y avait le bras placebo. Considéré comme épuisé, cela veut dire que l'on n'avait pas forcément de mutations confirmées de résistance au dolutégravir, mais c'était en échec de traitements comportant du dolutégravir.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Valérie ?

Valérie Garnier, membre de la CT.- Merci. Je voudrais faire un commentaire sur le fait que l'on a une AMM superposable à l'ibalizumab. On est vraiment en dernier, dernier, dernier recours. Si vraiment le comparateur est l'ibalizumab, je voudrais souligner l'intérêt d'avoir ici une forme orale, avec un comparateur qui est administrable uniquement en milieu hospitalier, en perfusion. J'ai vu que pour l'intérêt de santé publique, on avait mis qu'il n'y avait pas

d'impact démontré sur le parcours de vie. Effectivement, mais on peut le supposer du fait de cette possibilité d'administration facilitée pour le patient.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est une excellente remarque. C'est vrai que nous avons discuté du choix du comparateur. Est-ce que l'ibalizumab est un comparateur, à ce stade ? En réalité, il n'est pas comparateur puisque dans l'essai clinique de l'ibalizumab, il y avait à peu près la moitié des patients qui recevaient le fostemsavir qui étaient encore en essai clinique, donc l'ibalizumab n'est pas un comparateur à ce stade, d'ailleurs comme libellé par l'AMM.

Si nous revenons au tableau numéro 3, ce sont des patients pour lesquels on ne peut pas concevoir une trithérapie. Il y a 0 patient pour lesquels on pouvait concevoir une trithérapie efficace, donc l'ibalizumab peut être aussi un médicament en association au fostemsavir. À ce stade, on ne peut pas les considérer comme des comparateurs, mais comme des partenaires potentiels pour concevoir un schéma optimal avec trois médicaments.

Pour l'ISP, je suis d'accord avec vous aussi. À ce stade de l'infection, c'est vrai qu'il y aura potentiellement un impact sur le parcours de soins du patient. Ce sont des patients qui n'ont rien, et en plus, à ce stade, un patient qui est en monothérapie va à coup sûr développer une résistance, donc il va épuiser toutes les chances possibles. C'est clair qu'il ne faut pas garder un patient pendant longtemps en monothérapie fonctionnelle dans le VIH.

Jean-Pierre Bru, membre de la CT.- Je voudrais un tout petit peu pondérer les mots de Michel Rosenheim sur le fait que c'était surtout des inobservants. Les gens qui ont plus de 20 ans de traitement ont commencé par des monothérapies ou des bithérapies, et ils ont développé des résistances même s'ils étaient observants. Même les premières trithérapies étaient très compliquées à faire. Je veux dire que ce ne sont pas que des inobservants qui arrivent à 20 ans d'âge avec des résistances. C'est aussi l'histoire, et ce sont précisément les 20 ans qui pèsent beaucoup sur les résistances. Je rappelle que la première publication de trithérapie date de février 1996. C'était sur 1 malade. C'est là que le concept a été élaboré à propos de la trithérapie. Cela veut dire que les malades ont commencé à bénéficier de la trithérapie à la fin des années 1990, début des années 2000, et encore, ils avaient déjà accumulé des résistances. C'était juste pour dire que ceux qui ont 20 ans d'âge ne sont pas que des inobservants. Ce sont des histoires.

Pierre Cochat, le Président.- S'il n'y a pas d'autre commentaire, le Bureau s'alignait complètement sur ce que propose Michel Rosenheim, c'est-à-dire un ISP, un SMR important et une ASMR III dans la stratégie. J'ai le sentiment aussi que c'était un peu vos avis, globalement. Nous pouvons voter sur cette base.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour la reconnaissance d'un ISP, 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

Pierre Cochat, le Président.- Notre chef de projet a une remarque et j'ai une suggestion d'adoption sur table.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Dans la dernière rubrique de l'avis, pour les autres recommandations de la commission, on proposait de mentionner, dans les demandes particulières inhérentes à la prise en charge, le même commentaire que celui qui avait été proposé pour TROGARZO, à savoir « compte tenu des caractéristiques du produit et de la complexité de la prise en charge d'un patient en situation de multiéchec, la commission préconise la restriction de la prescription de RUKOBIA aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection multirésistante et après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique ».

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. J'y suis favorable. Y en a-t-il qui ne sont pas favorables ?

(La commission n'exprime aucune objection.)

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous avez l'habitude de faire cela pour les autres produits.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Êtes-vous d'accord pour une adoption sur table ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, je suis en capacité de le faire.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup, nous rappelons les grandes conclusions pour que tout le monde soit d'accord sur l'adoption sur table. C'est une ASMR III dans la stratégie. La maladie est grave. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Il y a un ISP, vous l'avez voté, et les arguments de l'ASMR porteront essentiellement sur les arguments du niveau de démonstration important avec une quantité d'effet pertinente. Cela vous convient-il ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Sarah Koné, pour la HAS.- Il y a un commentaire de Valérie, qui dit que pour TROGARZO nous avions demandé un registre.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je pense qu'il y avait déjà un registre. Ce n'est pas nous qui l'avions demandé. Il ne semblait qu'il y en avait, dans les données de suivi. Pour TROGARZO, c'est quand même particulier par rapport à cette molécule parce que c'est un anticorps monoclonal. C'est une nouvelle stratégie dans le VIH, et c'était tout à fait justifié puisqu'en plus le recul était assez faible. Nous avions 5 semaines de suivi alors que là, nous sommes déjà à 96 semaines de suivi de cette molécule, qui en plus est plus facile à utiliser que l'ibalizumab, qui doit être utilisée à l'hôpital par voie IV. Ce sont vraiment deux molécules différentes.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'était une AMM conditionnelle. C'est ce qui avait justifié la demande du registre, ce qui n'est pas le cas ici.

Valérie Garnier, membre de la CT.- C'est exact. Nous avions demandé à avoir un retour des données. Ce sera peut-être intéressant pour comparer.

Le Chef de Projet pour la HAS.- C'était conditionnel parce que le recul était quand même un peu plus court que celui-là.

Sarah Koné, pour la HAS.- Ce n'était pas un registre demandé par nous. C'était le registre demandé par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous nous en tenons donc là ? Nous ne demandons pas nécessairement de données, par contre nous préciserons dans la stratégie tout ce qui a été bien expliqué sur la prescription réservée aux médecins expérimentés, pour que tout cela soit bien cadré dans la vraie vie.

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