



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 février 2022

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. Examen Extension d'indication : KINERET 100 mg/0,67 ml (Covid-19) (anakinra ((BACTERIE/ESCHERICHIA COLI))) (CT-19688) - SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait revenir Jean-Christophe Richard.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Comme je le disais tout à l'heure, il n'a pas de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts sur ce dossier.

M. le P^r COCHAT, Président.- Nous passons à KINERET avec le même plan. Je passe d'abord la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- KINERET, anakinra en dose de 100 mg/0,67 ml, solution injectable en seringue préremplie. Il s'agit aussi d'une extension d'indication. L'indication obtenue dans le cadre d'une AMM (inaudible son 07 - 00 :25 :42) et le traitement de la Covid-19 chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène, donc un bas débit ou haut débit, et à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteur soluble de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) ≥ 6 ng/ml. La posologie recommandée est de 100 mg/jour pendant dix jours et par voie sous-cutanée. Il est précisé dans l'AMM que si l'indication le prévoit, un test validé devra être réalisé pour confirmer le choix de traiter le patient par KINERET sur la base d'un taux de suPAR ≥ 6 ng/ml.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ISP et une ASMR III modéré.

Pour rappel, les stades de gravité de la Covid-19 selon l'OMS :

- Le stade critique : syndrome de détresse respiratoire aiguë, une septicémie, un choc septique ou autre situation nécessitant une ventilation invasive ou non-invasive et une thérapie vasopressive.
- Le stade sévère : éléments clinico-biologiques avec une saturation inférieure à 90 %, une fréquence respiratoire supérieure à 30 respirations par minute chez l'adulte et l'enfant et des signes de détresse respiratoire sévère.
- Le stade non sévère ; l'absence de tout signe de forme sévère ou critique.

L'échelle de progression clinique définie par l'OMS sera utilisée dans l'étude principale pour KINERET. Il s'agit d'une échelle à 11 échelons, de zéro à dix, allant du patient non infecté ambulateur avec une infection légère, hospitalisée avec infection modérée et sévère, puis décès. Vous avez la description dans la colonne du milieu.

Le dossier repose sur l'étude SAVE-MORE de phase III réalisée dans 37 centres grecs et italiens, dont la période de recrutement s'étale du 23 décembre 2020 au 1er avril 2021.

Les critères d'inclusion : patients adultes avec une inflexion confirmée au SARS-CoV-2, un résultat radiographique et tomodensitométrique pour une infection des voies respiratoires basses et la nécessité d'une hospitalisation, donc un test de suPAR ≥ 6 ng/ml.

Les principaux critères de non-inclusion :

- la nécessité d'une ventilation non-invasive ou d'une ventilation mécanique ;
- des comorbidités tels que les cancers de stade IV, les insuffisances rénales terminales ou les insuffisances hépatiques sévères ;
- l'immunodépression et des traitements chroniques par corticoïdes.

Les principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude SAVE-MORE :

- Âge moyen de 61 ans, sexe masculin majoritairement représenté autour de 60 %, un IMC moyen de 30 kg/m².
- Les patients étaient répartis à l'inclusion dans les trois échelons de l'échelle OMS 4, 5, 6, avec une majorité de patients dans l'échelon 5 avec oxygène à faible débit autour de 85 %.
- Selon la définition de l'OMS, 91 % étaient au stade sévère de la Covid-19.
- Les patients recevaient de manière concomitante au traitement par anakinra, de la dexaméthasone pour 85 % des patients et du remdesivir pour 75 % des patients.
- La comorbidité la plus fréquemment représentée dans l'étude était le diabète de type 2 pour 15 % des patients.

À l'écran, vous avez les principaux résultats de l'étude SAVE-MORE avec le critère de jugement principal qui était l'amélioration de l'état clinique à J28 sur la base de l'échelle de progression clinique de l'OMS, avec un odd ratio à 0,36 et un petit p significatif.

Les critères de jugement secondaire :

- La variation absolue de l'échelle OMS à J14 et J28, avec à chaque fois un gain d'un échelon en faveur du traitement par anakinra.
- La durée médiane de séjour à l'hôpital de 11 jours pour le groupe anakinra versus 12 jours pour le groupe placebo.
- La durée médiane en unité de soins intensifs, 10 jours pour le groupe anakinra et 14 jours dans le groupe placebo.
- Tous ces paramètres étaient avec un petit PFR à 0,005.

Concernant la tolérance, une durée médiane d'exposition de dix jours dans les deux bras. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'hyper glycémie, l'élévation du test de la fonction hépatique, l'anémie. Les événements liés au traitement étaient de 30 % dans le groupe anakinra versus 34 dans le groupe placebo. Il y avait à peu près autant d'événements indésirables liés au traitement, entraînant un arrêt définitif au traitement dans les deux bras. Les événements indésirables graves et les décès étaient moins fréquemment rapportés dans le groupe anakinra par rapport au groupe placebo.

Je cède la parole au Professeur Richard.

M. le Pr RICHARD.- Trois grandes études sont disponibles :

- SAVE-MORE dont vous avez largement parlé avec comme critère la pertinence de ce critère de jugement principal, soit cette échelle ordinaire. Sur les tableaux que vous avez présentés, la majeure partie des patients se situe dans la partie basse de l'échelle, c'est-à-dire sans oxygène et sortie de l'hôpital. Je pense que l'effet est drivé surtout par ces malades. Il se trouve que chez les malades dans la partie haute de l'échelle, avec un

score supérieur à cinq, il y a une différence significative en faveur du bras anakinra sur la mortalité avec 50 % et un odd ratio inférieur à 0,5, mais ce n'est plus le critère de jugement principal.

- L'étude CORIMUNO-ANA-1, étude française négative. La grosse différence avec SAVE-MORE, c'est la dose d'anakinra utilisée, une dose considérablement plus élevée puisque la dose médiane reçue par les malades, c'était 1900 mg, alors que dans l'étude SAVE-MORE, c'était 100 mg pendant sept à dix jours, soit 1000 mg maximum en sous-cutané. Dans l'étude française CORIMUNO-ANA-1, sur les 114 malades, aucun surrisque ou événement indésirable n'a été identifié. Il n'y avait pas d'effets sur cette petite étude.
- L'étude dont on a parlé un peu tout à l'heure, l'étude COV-AID avec un plan factoriel qui a testé à la fois le blocage de la voie IL-1 et de la voie IL-6. Cette étude n'a pas identifié de bénéfice à l'association, ni au traitement isolé.
- L'étude REMAP-CAP en pre-print du même consortium qui a publié une étude positive sur le tocilizumab. Dans cette étude, il n'y a pas d'efficacité de l'anakinra sur une population de soins critiques, soit une population plus grave que celle de l'étude SAVE-MORE avec les limites du fait que cette étude n'a pas été reviewée. Il est probable que l'anakinra n'ait pas d'impact sur les patients présentant un niveau de gravité plus élevé, soit ceux qui sont hospitalisés en réanimation.

Il y a deux méta-analyses disponibles dans la littérature, avec un poids énorme de l'étude SAVE-MORE :

- La première méta-analyse a été faite sans l'étude SAVE-MORE. Cette méta-analyse est positive avec principalement les données issues d'études observationnelles avec un odd ratio significatif sur la mortalité à J28 à 0,32.
- La deuxième méta-analyse inclut SAVE-MORE, elle aussi positive avec un odd ratio à 0,47 sans hétérogénéité entre les études suggérant qu'il y a un impact de ce produit sur la mortalité à J28. C'est une mortalité globale puisqu'elle a été agrégée. Il y avait des temps différents de jugement entre les études.

Pour ce qui est du progrès apporté par le produit, ce produit est proposé comme immunomodulateur chez les malades qui ont un Covid sévère avec un taux élevé de suPAR. Ce n'est pas une alternative aux corticoïdes.

La question principale, c'est sa place par rapport à celle du tocilizumab. Si l'on se réfère aux données de l'AMM, puisque les données de l'AMM sont les malades qui sont sous oxygène, cela exclut donc les malades sous ventilation mécanique, qu'elle soit invasive ou non :

- Chez les malades ventilés mécaniquement, invasivement ou non, il n'y a pas d'indication d'anakinra si l'on se réfère à l'AMM.
- Chez les malades sous oxygène standard ou haut débit avec un taux de suPAR ≥ 6 ng/ml, seul le tocilizumab peut être prescrit.

La question posée est celle des malades qui ont de l'oxygène standard ou à haut débit et un taux de suPAR élevé puisque les deux produits peuvent être prescrits dans les termes de

l'AMM.

Pour ce qui est des avantages et des inconvénients, en termes d'efficacité et d'effets indésirables, le niveau de preuve est beaucoup plus faible avec ce produit qu'avec l'anakinra. Cela doit être signalé puisqu'une seule étude a été identifiée. Pour ce qui est des événements indésirables, le risque d'infection sévère n'est pas identifié dans l'étude SAVE-MORE avec des malades qui ne sont pas extrêmement graves et suivis jusqu'à J28. On n'a pas de données plus tardives. Des infections et événements indésirables classiques et parfaitement connus ont été déjà décrits.

La population qui pourrait tirer un bénéfice particulier de ce traitement est déjà restreinte puisque c'est une population qui a un taux de suPAR ≥ 6 ng/ml. Dans l'étude SAVE-MORE, 45 % des malades screenés n'avaient pas de taux de suPAR ≥ 6 ng, suggérant que la moitié des malades sous oxygène pourraient bénéficier d'une indication d'anakinra.

Des sous-populations ont été mises en évidence par les auteurs sur des critères plus simples que le test SuPar qui est fait en routine, en utilisant la CRP, la ferritine, le neutrophiles et les ASAT. On peut identifier une population, lorsque l'on a deux critères sur quatre, qui bénéficient plus de l'anakinra en termes de progression en assistance respiratoire. On ne sait pas quelle est la généralisabilité de ces résultats puisque c'est un résultat qui n'a pas été validé dans une autre population.

Les questions qui se posent pour l'extrapolation en vie réelle :

- Le gros problème, c'est la disponibilité du dosage de suPAR. Dans l'étude SAVE-MORE, elle est faite avec un test *point of care* qui est disponible avec un marquage CE. Cela impose d'avoir ce type de dosage.
- La deuxième question, c'est le timing et optimal d'administration. Dans SAVE-MORE, l'administration était en médiane de deux jours après l'admission à l'hôpital. On ne sait pas trop quelle est la pertinence de l'administrer plus tardivement.
- Il y a la même question que pour le tocilizumab : Quelle est la place de ce traitement chez les malades immunodéprimés, en sachant qu'ils s'étaient exclus de l'étude SAVE-MORE.

La population cible semble relativement importante puisque 45 % des malades étaient inéligibles. Ce sont des malades sous oxygènes suggérant que près la moitié des malades sous oxygène sont potentiellement éligibles à ce traitement, sachant que 80 % des malades hospitalisés sont sous oxygène. La moitié des malades hospitalisés pourraient être éligibles.

En conclusion, le médicament permet de réduire le score OMS de gravité à J28 dans une population de patients avec pneumonie à COVID-19 sous oxygène avec un taux de suPAR ≥ 6 ng/ml. Cela pourrait éventuellement prévenir l'aggravation vers la ventilation mécanique ou la mort. Le progrès apporté semble important, mais à moduler par le fait que la place par rapport au tocilizumab est difficile à préciser dans les situations où les critères de l'AMM identifient des populations probablement relativement similaires, bien qu'elles soient plus larges pour le tocilizumab.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Elisabeth.

M^{me} le P^r ASLANGUL, pour la HAS.- Merci beaucoup. J'ai focusé sur l'étude SAVE-MORE, mais j'aimerais bien que l'on revienne sur le critère principal de jugement. J'ai préparé un petit tableau plus clair.

On a inclus des patients au stade 4 qui n'étaient pas oxygéno-requérant, stade 5 et stade 6, oxygène nasal et oxygène à haut débit. On se retrouve ensuite avec une distribution sur les 11 échelons de cette échelle. Ce n'est pas un score, c'est une échelle descriptive clinique de l'OMS. On se retrouve avec cette distribution et ce qui a été comparé à J28, c'est la fréquence dans chaque échelon pour un traitement versus l'autre traitement. Je trouve ce critère de jugement un petit peu compliqué et peut-être pas très pertinent car comme l'a dit le Professeur Richard, on a l'impression que le résultat favorable est tiré par tous les patients qui se sont améliorés, en sachant que l'essentiel des patients était hospitalisé avec de l'oxygène nasal à J9 en médiane de l'évolution de la maladie, ce qui signifie qu'à J9, une grande majorité commence à s'améliorer. En principe, l'aggravation s'est déjà faite. Je suis dubitative sur ce critère.

Par ailleurs, ils ont annoncé dans la méthodologie un amendement au protocole qui prévoyait, pour se conformer aux demandes de l'EMA, d'analyser en deux groupes ceux qui évolueront vers les stades 6 + et ceux qui vont évoluer vers les stades 5 et moins. Cette comparaison aurait beaucoup plus de pertinence à mon sens. Dans le groupe placebo, 25 personnes qui resteront stables au stade 6 ou qui s'aggraveront. Dans le groupe anakinra, il y en a 26. Comme l'effectif est double, on sent qu'il y a probablement un effet du produit. Malheureusement, ce n'est pas montré statistiquement et ce n'était pas un des critères de cette étude.

Je suis assez gênée par le critère de jugement retenu pour cette étude. Aujourd'hui, je n'ai pas vraiment de réponse sur l'efficacité de l'anakinra versus la progression jusqu'au décès. Si on fait des analyses post-doc, ça ressort mais cela n'a pas été présenté comme cela, ce qui me gêne énormément. Alors qu'ils avaient fait l'amendement, ils sont revenus à la version précédente. C'est le premier point.

Après, il y a le suPAR. On ne l'a pas. Pour l'instant, il n'y a pas du tout de substitut biologique validé pour le remplacer. L'utilisation de l'anakinra étant sous-tendue à ce dosage, nous sommes embêtés.

Enfin, il y a la tolérance. Il y a eu des neutropénies, mais elles n'étaient pas impactantes cliniquement. En sachant qu'on utilisera ces produits sur des patients potentiellement immunosupprimés, on ne sait pas ce que l'on va pouvoir faire et si ce sera efficace.

Je suis très étonnée par ce critère de jugement qui n'est pas un critère dur comme pour le tocilizumab où c'était la mortalité à J28. Je suis vraiment très gênée par ce critère de jugement.

Par ailleurs, un petit détail méthodologique. Dans cet essai, il y a plus de 200 tests statistiques entre l'essai publié, les appendices et toutes les analyses. Il me semble que c'est beaucoup trop. Pour moi, cela nuit à la qualité méthodologique de l'essai.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Séverine, tu veux rajouter des choses ?

M^{me} le P^r ANSART, pour la HAS.- Non, il n'y a pas de remarques particulières. Effectivement,

on est très étonnés sur le critère de jugement qui, à notre sens, ne permet pas de conclure. L'importance des tests statistiques réalisés laisse la question d'associations liées au hasard.

M^{me} le P^r ASLANGUL, pour la HAS.- J'ai juste oublié un détail. À l'inclusion, les patients n'étaient pas sous corticoïdes. C'était un critère de non-inclusion. Et il se trouve que 87 % de la population incluse dans cet essai a reçu de la dexaméthasone en même temps que le KINERET. Les stratifications étaient prévues dans la méthodologie. Même si l'utilisation du dexaméthasone en univarié sort et qu'en multivarié, il ne sort pas, je suis surprise que le KINERET ne soit pas associé à la dexaméthasone qui n'est pas encore incluse dans le *standard of care* partout.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Francis.

M. le P^r BONNET.- Très bref. Je suis complètement d'accord avec ce qui vient d'être dit. On a affaire à une population différente de celle présentée précédemment. Les critères d'évaluation sont faibles. Si on prenait un critère dur comme la mortalité, probablement que le nombre de sujets à traiter serait considérable pour une réduction de la mortalité. Les évidences de preuve sont nettement inférieures.

Un dernier point, le mode d'administration en sous-cutané sur dix jours chez des patients en score 0, 1 et 2, c'est tout à fait possible. Dans une situation un peu plus critique, cela peut poser des problèmes de résorption du fait de la vasoconstriction des patients en état de choc. Je suis dubitatif.

Le dernier point porte sur le taux de suPAR. Ce n'est pas quelque chose que l'on fait en routine. Donc là aussi, une difficulté d'éligibilité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Raphaël.

M. le P^r FAVORY.- Je n'ai pas chose à rajouter, si ce n'est que je suis moins choqué par le critère de jugement. Même si on prend ce critère de jugement, l'amélioration est tirée par des patients peu graves. Quand on voit qu'il y a des patients non infectés avec une PCR négative, cela a peu d'impacts sur le système de soins et sur les patients eux-mêmes. Il y a probablement une amélioration. Au niveau 3, je suis d'accord avec tout ce qui a été dit, est bien inférieur à ce qui a été présenté pour le tocilizumab.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Dans notre laboratoire, à partir du travail de méta-évidence, on a fait une analyse de régression pour la *surrogacy* entre cette échelle de l'OMS et la réduction de la mortalité toute cause. Le papier n'est pas publié, mais il n'y a pas de relation. Effectivement, on a l'impression que ce sont les classes les moins graves qui sont changées dans les traitements, mais sans impact sur la mortalité dans ce type d'essai.

M. le P^r COCHAT, Président.- On transmettra à l'OMS. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Le choix du critère de jugement était basé à l'époque par cette échelle pondue par l'OMS. Les essais français aussi, en 2020, utilisaient cette échelle, très critiquable, je suis d'accord avec vous. L'utilisation de cette échelle est historique.

La deuxième chose, c'est que dans l'article, ils donnent des résultats significatifs sur la mortalité à J28. C'est écrit dans leur article. Ce sont les mêmes pourcentages que ceux qui sont notés au score 10, avec une différence de 3,7 % en brut.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'avais une question à Jean-Christophe sur le suPAR. OK, il n'est pas accessible, mais au-delà, quel crédit on donne à ce marqueur dans ce contexte-là. Est-ce qu'il a été utilisé dans d'autres contextes où il n'a pas soulevé l'enthousiasme des populations ?

M. le P^r RICHARD.- Je suis complètement d'accord. Je suis mal à l'aise parce que ce n'est pas directement l'interleukine-1. C'est un surrogate pour l'interleukine-1. Je suis passé rapidement dessus. Dans le dossier pour l'AMM européenne, c'est assez discuté. Il y a eu des demandes aux auteurs d'essayer de donner des arguments pour utiliser un score qui combine quatre autres dosages biologiques. L'analyse a montré que quand on utilise un succédané au suPAR, on n'identifie pas la même population. On a des populations extrêmement différentes. Effectivement, l'AMM colle à ce qui a été identifié dans l'étude. Est-ce qu'on identifie vraiment la population optimale avec ce critère ? On n'a absolument aucune certitude.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- C'est la même question. Je voulais savoir si on avait une idée du pourcentage de patients qui atteignaient ce critère, et ce, dans les différentes strates de gravité définies par l'OMS, au moins approximativement.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est le tableau qui est présenté.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Non, ce sont les critères d'inclusion. Tous les patients ont un suPAR ≥ 6 ng dans ce tableau ou je me trompe.

M^{me} le P^r ASLANGUL, pour la HAS.- Non, vous avez raison. C'était un critère d'inclusion.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Est-ce qu'on a une idée sur une population, pas celle de l'étude, mais sur la population habituelle des patients atteints de Covid, du nombre de patients qui remplissent ce critère ? C'était ma question.

M^{me} le P^r ASLANGUL, pour la HAS.- 47 %. Il me semble, de mémoire, que quasiment la moitié n'a pas pu être incluse.

M. le P^r RICHARD.- 45 % n'avaient pas les critères suPAR élevés ont été screenés, mais ils n'ont pas été inclus, grosso modo une moitié.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le Dr TRINH-DUC.- Est-ce que le laboratoire a permis de mettre le POC, le dosage du suPAR à disposition des prescripteurs avec le médicament ? Très clairement, si personne ne peut faire le dosage, je ne vois pas l'intérêt de l'avoir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le dosage n'est actuellement pas disponible. Sauf erreur de ma part, je crois qu'un dossier a été déposé à la HAS. Sophie ou Lise pourra confirmer mes

propos sur l'évaluation du test suPAR.

M^{me} le Dr ALTER, Directrice de la DEAI.- Le test est déjà accessible *a priori*. Il n'y a pas de nécessité de l'inscrire sur une liste, donc il n'y aura pas de nécessité pour que les patients puissent y avoir accès d'une évaluation par le SEAP.

M. le Dr TRINH-DUC.- Cela veut dire qu'il est d'usage courant, c'est ce que vous dites.

M^{me} le Dr ALTER, Directrice de la DEAI.- Je ne vais pas jusqu'à dire qu'il est d'usage courant. En tout cas, il ne nécessite pas d'équipement supplémentaire par les laboratoires. Ils doivent acheter les kits pour faire le test. Il est accessible en tout cas.

M. le Pr RICHARD.- D'après ce que j'ai compris, j'ai essayé de regarder. Le kit est adaptable sur les dispositifs point of care existants. Quand les gens ont des dispositifs POC, il suffit d'acheter le kit suPARnostic et on peut avoir le résultat. C'est ce qui est avancé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA.- Merci, Pierre. J'avais une remarque et une question pour l'ensemble de nos collègues et peut-être Sylvie. Vous êtes d'accord avec moi pour dire que le critère le plus important, donc la mortalité toute cause dans cette maladie mortelle, était certes réduit, était un critère qui n'était pas hiérarchisé. Autrement dit, l'inflation du (inaudible son 8 - 00 :23 :46) est extrêmement importante. Vous avez vu le POC dans la publication. Cela va de rien du tout à - 2 % en diminution de risques absolus à - 79 %, donc une incertitude majeure sur un critère de jugement purement exploratoire. Est-ce que vous avez la même analyse que moi ?

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- J'ai oublié de dire qu'ils ont exclu des malades après la randomisation. Ils disent que c'est une analyse en intention de traiter, mais pas du tout. Ils ont exclu les malades randomisés qui n'ont pas été traités. Cela en rajoute un peu dans les problèmes que vous avez évoqués.

Je n'ai pas bien compris quel test ils ont utilisé pour faire cette comparaison d'un score qui a 11 catégories avec des chiffres très faibles. J'imagine que c'est un test de Fisher. Je n'ai pas eu le temps de le faire pour vérifier. Ils nous avaient dit que l'effet est moindre que celui qu'on vient de voir avec le tocilizumab. Et il y a des limites multiples liées au nombre de critères et à leur pertinence clinique.

J'avais fait un Fisher sur les décès bruts puisque je pensais que c'étaient des décès hospitaliers puisque il n'y avait pas de date. Je n'ai pas fait attention qu'il était marqué à J28. Cela sous-entend que tout le monde a eu un suivi à J28 et que personne n'est sorti de l'hôpital avant J28. C'est pour cela que le test (inaudible son 8 - 00 :25 :36) est sûrement plus adapté. Cela fait partie des croyances. Ce n'est pas la première fois que l'on s'assoit sur les imprécisions que cela peut signifier.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'autres commentaires ? S'il n'y a pas d'autres commentaires, ni de questions, Jean-Christophe Richard, je te remercie pour l'analyse et pour le temps.

M. le Pr RICHARD.- Merci à vous. Bonne journée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense qu'on est tous d'accord pour dire que la qualité de la démonstration est discutable. Le bureau a clairement hésité entre un SMRI et un SMR faible si l'on maintenait un SMR suffisant. Je ne sais pas si vous avez d'autres commentaires. Si ce n'est pas le cas, nous voterons pour un SMR suffisant ou insuffisant, puis nous verrons. C'est ce qui me semblait pouvoir être proposé au vu de la teneur de la discussion que l'on vient d'avoir.

Je propose qu'on vote pour suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 8 voix pour un SMR suffisant et 13 voix pour un SMR insuffisant.

C'est un SMR insuffisant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

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