



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 mars 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. Extension d'indication, audition : KINERET 100 mg/0,67 ml (Covid-19) (CT-19688) ORPHAN BIOVITRUM

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à KINERET.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour KINERET, il n'y a pas de déport et je fais rentrer le laboratoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour et merci de votre patience. On est un petit peu en retard. On va donc rediscuter de KINERET. On vous laissera la parole pendant quinze minutes précisément, mais auparavant, on va représenter le dossier par le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire SOBI pour une audition suite à l'examen et à l'adoption de la spécialité KINERET, l'anakinra, dose de 100 mg en solution injectable en seringue préremplie pour une inscription sur liste ville et hôpital dans la nouvelle indication de la Covid-19, à savoir le traitement des patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène, oxygène à bas ou haut débit, 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 Commission a octroyé un SMR insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. La Commission a octroyé et a décidé que le KINERET n'était pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Sur la base des données disponibles de l'étude SAVE-MORE, considérant :

- L'impact clinique modeste sur l'amélioration de l'état clinique à 28 jours évalué par l'échelle OMS à 11 points, à portée incertaine, observée chez des patients adultes ayant une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène et à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence par le test suPAR ≥ 6 ng/ml.
- L'absence de données robustes à ce jour en termes de morbi-mortalité et de réduction de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès.
- L'impact modeste sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie des patients traités, c'est-à-dire un gain d'un jour de réduction de la durée d'hospitalisation ou quatre jours sur la durée de séjour en unité de soins intensifs.
- Les incertitudes sur la transposabilité des données à la pratique actuelle française dans le contexte de circulation majoritaire du variant Omicron moins virulent et l'absence de données chez les patients immunodéprimés pour lesquels le risque d'infection non liée à la Covid pourrait être majoré par l'utilisation de ce traitement immunosuppresseur.
- La non-utilisation en pratique courante en France du test suPAR pour le repérage des patients à risque d'évoluer vers une forme grave et qui seraient éligibles à ce traitement.
- L'existence d'alternatives thérapeutiques, notamment le tocilizumab en association à la corticothérapie et un meilleur niveau de preuve en termes de démonstration de la réduction de la mortalité et de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès.

La Commission a considéré que KINERET n'a pas de place en l'état actuel des données dans la

stratégie de prise en charge de la maladie à coronavirus 2019.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je laisse la parole au laboratoire.

M^{me} BASTARD.- Notre laboratoire aujourd'hui est représenté par :

- Le Docteur Gandossi, directeur médical, qui va reprendre les données de l'étude SAVE-MORE pour expliquer la qualité de résultats et la quantité de résultats.
- Le Professeur Kaplanski, chef de service de médecine interne et d'immunologie clinique, que je remercie d'avoir patienté et d'avoir adapté son agenda pour soutenir cette audition. Il reprendra l'intérêt et le positionnement du KINERET dans le Covid. Il sera aussi en mesure d'expliquer son expérience d'utilisation du suPAR et de KINERET.
- Et moi-même ou notre Directeur général, Monsieur Sébastien Le Roux, ferons les conclusions.

Pour aller très vite, vous venez de résumer la situation sur le fait que la Commission de Transparence s'est positionnée avec un SMR insuffisant. Notre laboratoire, au regard de la qualité de l'étude et de la quantité de résultats significatifs, pourrait revendiquer une ASMR, mais il ne le fait pas dans cette audition. Il souhaite uniquement un SMR important pour une prise en charge des patients qui en auraient besoin. Ce sont des patients ciblés. Compte tenu de l'évolution de la pandémie et de l'incertitude sur les variants, il nous semble important de mettre à disposition ce traitement qui a une AMM européenne et dont l'indication a été validée et développée en accord avec la *task force* de l'EMA.

Je passe la parole au Docteur Gandossi.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Bonjour. Comme l'indiquait Madame Bastard, l'AMM européenne de l'anakinra a été obtenue à partir des résultats de l'étude indépendante SAVE-MORE publiée dans Nature Médecine en septembre dernier. La méthodologie et le plan d'analyse statistique de cette étude ont été élaborés et validés entre l'investigateur académique et l'*Emergency task force* de l'EMA. C'est une étude de phase III prospective multicentrique, 37 centres ont inclus des patients, randomisée en double aveugle versus placebo. C'est une méthodologie de référence pour l'évaluation des médicaments. L'objectif de cette étude était d'évaluer, chez 600 patients, la jonction d'anakinra à un traitement standard chez des patients qui avaient été identifiés comme étant à risque d'évoluer vers une insuffisance respiratoire. Nous verrons que ces résultats étaient positifs. Le critère principal a été validé et soutenu par trois analyses très spécifiées confirmatoires, dont nous allons voir les résultats, ce qui confère à cette étude une robustesse pour l'étude et l'interprétation des résultats.

Le critère principal a été demandé et validé par l'*emergency task force* de l'EMA dans le cadre de discussions entre l'investigateur et les autorités européennes. Ce critère principal consiste à comparer la distribution des fréquences des scores de l'échelle OMS après 28 jours de traitement entre le groupe traitement standard et placebo et le groupe traitement standard et anakinra. Le traitement standard, dans cette étude était la dexaméthasone, l'oxygénothérapie et les anticoagulants. Ce sont les traitements standards actuels en France pour traiter les patients atteints de Covid-19, ce qui rend l'étude transposable chez les patients français.

Le critère principal a été confirmé par trois analyses confirmatoires :

- La première était l'analyse de la proportion de patients sans infections persistantes après 28 jours de traitement.
- La proportion de patients qui présentaient des symptômes sévères ou décédés, c'est-à-dire avec un score OMS ≥ 6 après 28 jours de traitement.
- L'analyse de l'évolution vers une insuffisance respiratoire sévère à J14 pour confirmer les résultats de l'étude SAVE de phase II qui a permis d'élaborer la phase III SAVE-MORE.

Dans l'essai, on a également regardé la durée de séjour à l'hôpital, la durée de séjour en soins intensifs et la mortalité, afin d'apprécier un impact possible sur le système de santé.

Concernant les résultats, on peut dire que l'anakinra a réduit de 64 % le risque d'évolution clinique défavorable après 28 jours de traitement. Sur votre gauche, ce sont les deux groupes de patients au moment de la mise sous traitement, c'est-à-dire à J0, le groupe placebo et le groupe anakinra. Les patients étaient identifiés comme étant à risque d'évoluer vers une insuffisance respiratoire sévère par un suPAR ≥ 6 , c'est-à-dire que ces patients étaient en score 4, 5, 6, avec un suPAR ≥ 6 .

Sur le schéma de droite, vous avez les résultats du critère primaire, c'est-à-dire la distribution des patients dans le groupe placebo et dans le groupe anakinra. Vous constaterez que l'odds ratio est de 0,36, ce qui fait que l'anakinra réduit de 64 % le risque d'évolution chez des patients déjà identifiés comme à risque d'évoluer vers une insuffisance respiratoire sévère.

Pour les analyses préspecifiées confirmatoires, il y a une réduction de 64 % du risque de persistance de l'infection. Quand on regarde, dans le groupe placebo, la proportion de patients guéris ou PCR négatif par rapport au nombre de patients dans le groupe anakinra, on constate qu'il y a deux fois plus de patients guéris dans le groupe anakinra que dans le groupe placebo, avec un risque chez les patients avec un score ≥ 6 . On constate une réduction de 54 % du risque d'infection sévère ou de décès après 28 jours de traitement.

Il avait été demandé également une analyse à J14 afin de confirmer l'étude de phase II qui avait été publiée l'année précédente. Les bénéfices étaient visibles à J4 puisque l'anakinra réduisait de 43 % le risque d'évolution clinique, toujours chez des patients à risque d'évoluer vers une insuffisance respiratoire sévère.

Dans le graphique à droite, c'est une analyse unie et multivariée réalisée selon certains groupes très spécifiés de patients, notamment le lieu d'inclusion (Italie, Grèce), la gravité de la maladie, la prise de dexaméthasone ou uniquement la prise d'anakinra. Vous constaterez qu'en analyse multivariée, ne ressort, comme significative, que la prise de médicaments, ce qui prouve bien que les différences que l'on a constatées sur le critère principal et sur les analyses confirmatoires de ce critère principal sont liées à l'adjonction de l'anakinra au traitement *standard of care* chez ces patients avec un suPAR ≥ 6 qui risque d'évoluer vers une insuffisance respiratoire.

Le troisième critère confirmatoire était la réduction vers l'insuffisance respiratoire à J14. Là également, l'anakinra réduit de 38 % le risque d'évolution.

Sur les trois critères confirmatoires du critère principal, les trois étaient positifs, ce qui induit une robustesse de cette étude randomisée en double aveugle qui, selon nous, est certaine.

En ce qui concerne la mortalité, il a été démontré, dans l'étude, qu'à J28, il y avait une diminution de 55 % de la mortalité. Les données de mortalité de J60 et de J90 seront présentées lors du congrès international d'inféctiologie au mois d'avril.

L'impact sur l'organisation des soins, il a été précisé que les patients avaient quatre jours de durée en moins en unités de soins intensifs, ce qui représente une variation importante puisqu'un jour en unité de soins intensifs équivaut à 3 000 euros. Cela fait 12 000 euros pour un patient. Et dix jours de traitement par anakinra, puisque les patients étaient traités dix jours, revient à 275 euros pour la collectivité. Cela nous semble important d'être précisé dans cette présentation.

En termes de tolérance, anakinra est commercialisé depuis vingt ans. Son profil de tolérance est connu. Dans cette étude, il n'y a eu aucun signal spécifique, aucune infection supplémentaire dans le groupe traité par anakinra versus le groupe traité par placebo. On a constaté ce que nous connaissons déjà, c'est-à-dire une élévation des enzymes hépatiques. Il y a peut-être un peu plus d'anémie dans le groupe anakinra, pour laquelle nous n'avons pas d'explication au contexte des patients Covid-19.

Enfin, la demi-vie de l'anakinra étant de quatre à cinq heures, cela permet, en cas d'apparition d'effets indésirables, de rapidement arrêter le traitement et de le donner aux patients immunodéprimés.

Je passe la parole au Professeur Kaplanski, qui va nous faire part de son expérience d'utilisation de l'anakinra et du suPAR. Il va nous rappeler certaines données physiopathologiques du fameux orage cytokinique dans la Covid-19.

M. le P^r COCHAT, Président. - Monsieur Kaplanski, il vous reste un peu moins de cinq minutes.

M. le P^r KAPLANSKI. - Merci. On sait que 20 % des patients qui développent un Covid vont faire une pneumopathie hypoxémisante qui évoluera vers un SDRA, éventuellement la mort. Le tableau clinique évolue très parallèlement aux marqueurs inflammatoires biologiques que sont la CRP et la ferritine, car ce qui entraîne le décès des patients, c'est leur syndrome hyperinflammatoire. Comment expliquer cela ? Le récepteur ACE2 est présent sur certaines cellules, qui sont les pneumocytes de type 2 et les cellules endothéliales dans lesquelles le virus peut pénétrer et se répliquer. Il induit ainsi la nécrose de ces cellules et la libération de substances cytoplasmiques très inflammatoires et la plus importante d'entre elles est l'IL-1 α . De la même façon, ces cellules présentes, le NF- κ B et l'inflammasome NLRP3 qui sont tous les deux activés, ce qui va conduire à la production de l'IL-1 β cette fois-ci et de l'IL-18, une cytokine cousine. Enfin, cette activation induit un nouveau type de mort cellulaire qui s'appelle la pyroptose, qui va libérer toujours plus de l'IL-1 α . Donc, l'IL-1, très précocement, initie cette réaction inflammatoire au niveau pulmonaire et via la sécrétion de chimiokine va entraîner le recrutement de cellules monocytaires circulantes.

Ces cellules monocytaires ne portent pas l'ACE2, donc elles ne sont pas permissives, mais elles peuvent être activées via les TLR et à nouveau, le NF- κ B et le NLRP3 sont activés, produisant plus d'IL-1 β et d'IL-1 α , ce qui va initier la IL6, TNF, GM-CSF et chimiokine d'un côté et la voie IFN γ et chimiokine de l'autre côté. On voit apparaître, à ce moment-là, ce que l'on appelle l'orage cytokinique qui fait toute la gravité de la maladie. Il est possible d'agir à différents

niveaux. On peut bloquer le NF- κ B par l'utilisation des corticoïdes. On peut bloquer l'IL-1 β et l'IL-1 α grâce à l'anakinra et on peut bloquer l'IL-6 avec les ANTI-IL-6Rec.

L'importance de l'étude SAVE-MORE, c'est qu'elle montre que ce suPAR, un récepteur très présent sur les cellules pulmonaires, peut être relargué sous forme soluble et lorsque son taux est supérieur à ≥ 6 ng/ml, cela est prédictif d'une évolution respiratoire défavorable. C'est important parce que le taux est élevé précocement et de façon stable, donc il est prédictif précocement. Le test est faisable par un test de turbidimétrie classique. Nous l'avons mis en place à Marseille à la fin de la quatrième et à la cinquième vague, et nous l'avons utilisé en salle de garde.

Vous comprenez que la thérapeutique du Covid, c'est aussi une question de timing. Nous avons utilisé, lors de la première vague, lorsque les corticoïdes n'étaient pas encore autorisés, l'anakinra très précocement, avec d'assez bons résultats, ainsi que d'autres équipes, notamment italiennes et espagnoles. On voit maintenant que l'association dexaméthasone/anakinra est plus efficace que la dexaméthasone seule dans les phases précoces. Plus tardivement, c'est l'association dexaméthasone/ANTI-IL-6Rec qui semble plus efficace pour une bonne trentaine de pourcents de patients. Le but est d'éviter au maximum la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë qui est le reflet d'un orage cytokinique diffus dont les cibles thérapeutiques sont très difficiles à inhiber et dont la proportion de mortalité actuellement est supérieure à 50 % en réanimation. L'avantage du suPAR, c'est qu'il permet de prédire très précocement les patients qui vont évoluer défavorablement, donc de les traiter à la phase très initiale, en combinant l'inhibition du NF- κ B et de l'IL-1. Je vous remercie.

M. le P^r KAPLANSKI. - En conclusion, beaucoup de choses ont été dites. La première chose, c'est que cette AMM a été obtenue sur une étude faite avec la *task force* de l'EMA. Ce sont des résultats robustes de phase III, une des rares phases III contrôlée double l'aveugle contre placebo. Les résultats sont transposables à la population française. Ils ont été faits dans des pays extrêmement proches de nous, en Italie et en Grèce. Le profil de l'anakinra, on le connaît depuis vingt ans sur différentes indications de maladies rares, cela a été rappelé par le Docteur Gandossi. On est extrêmement confiant sur la tolérance, l'utilisation et la maniabilité du médicament. De plus, dans cette indication, c'est le seul AMTM qui dispose de plus de quatre ou cinq mois de stock sur le territoire français. C'est un point important à prendre en en ligne de compte. L'impact sur l'organisation des soins est indéniable puisque quatre jours de soins intensifs, le Docteur Gandossi l'a rappelé.

M. le P^r COCHAT, Président. - On va vous demander d'arrêter, Monsieur, pour laisser la place aux questions.

M. le P^r KAPLANSKI. - Je finis quand même pour vous dire qu'à titre personnel et au nom du laboratoire, je me poserais la question et je serais extrêmement étonné si l'anakinra n'obtenait pas le remboursement dans cette indication-là, puisque c'est le seul pays où ce ne serait pas le cas, d'autant plus avec tout ce que l'on vient de démontrer et le fait que nous ne sommes pas tributaires des variants, puisqu'on agit sur l'inflammation et non pas sur le virus lui-même.

Je m'arrêterai là et je vous laisse la parole pour les questions.

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

M. le Pr LEGA.- Merci beaucoup pour cette présentation. Je voulais poser une question au laboratoire sur le design et le critère de jugement utilisé dans le cadre de l'*emergency task force* de l'EMA. Pourquoi vous n'avez pas utilisé un critère très simple qui aurait plié la discussion, soit la mortalité toutes causes ? Pourquoi avoir utilisé un critère intermédiaire qu'on a énormément de difficultés à interpréter ? Est-ce que c'est un gain de puissance ? Est-ce que vous n'avez pas cru dans la molécule ?

M^{me} BASTARD.- Tout d'abord, je vous rappelle que c'est une étude indépendante et académique. En tant que laboratoire, nous n'avons pas du tout été impliqués dans la construction de ce protocole. C'est une étude indépendante dans laquelle notre molécule a été utilisée. On a fourni uniquement le produit à l'équipe pour la réalisation de ce projet. Les discussions ont eu lieu entre l'investigateur principal et la *task force*, mais que rapporte l'investigateur, c'est qu'au départ, il était question d'avoir un critère plus clair, mais les discussions ont été assez longues et avec les statisticiens de l'EMA pour justement utiliser cette échelle comme critère principal. C'est la seule réponse, en tant que laboratoire, que je pourrais vous faire. Il s'agissait de regarder cette répartition de patients et d'avoir une vue globale sur l'efficacité de l'anakinra.

Monsieur Kaplanski, vous avez peut-être quelque chose à rajouter.

M. le Pr KAPLANSKI.- Je pense qu'il y avait aussi la notion, plus on traite tôt les patients, moins la mortalité sera importante, donc pour avoir une différence de mortalité, c'était peut-être un peu plus aléatoire. Ce n'est pas moi qui ai fait le design. Je pense que le design a été fait en grande partie avec l'EMA, mais la mortalité à J28 ressort également dans cette étude.

M. le Pr LEGA.- Mais de manière exploratoire. Pourquoi ne faites-vous pas une seconde étude sur ce critère de jugement alors que vous avez un signal extrêmement fort ?

M^{me} BASTARD.- La réponse est que le laboratoire a une AMM européenne pour ce médicament qui est utilisé dans l'ensemble des pays européens depuis son AMM en décembre dernier. C'est plus qu'un signal. Le critère principal est significatif. Trois critères confirmatoires sont positifs chez des patients à risque d'évoluer. Selon nous, c'est beaucoup plus qu'un signal. C'est une façon différente de prendre la Covid. Effectivement, il existe différents traitements efficaces. On a découvert avec cette nouvelle maladie qu'il y avait, comme le disait Monsieur Kaplanski, une question de timing en comprenant bien la physiopathologie et en essayant de traiter les patients avec le meilleur des traitements, au meilleur des moments possibles. Le suPAR a permis de déterminer quel était ce moment, puisque dès que le suPAR augmente, cela reflète l'élévation de l'IL-1 et l'IL-6 augmente un peu plus tard chez les patients qui sont un peu plus graves. En prenant les patients plus tôt avec l'anakinra et les *standards of care*, c'est-à-dire des patients avec une IL-1 que l'on ne peut pas doser, mais dont on sait qu'elle est augmentée par le suPAR, ces résultats sont significatifs. C'est vraiment plus qu'un signal au vu des résultats. L'étude a été publiée dans Nature Médecine. On a envie de penser que cette revue de qualité publie des résultats dans lesquels ils croient. En tout cas, c'est ce qu'on a cru et on a fait confiance dans la qualité des *reviewers* de Nature Médecine. Pour répondre à votre question, il n'est pas prévu aujourd'hui que l'on refasse une autre étude pour redémontrer ce que l'on a, selon nous, déjà démontré.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Je rappelle que les résultats de mortalité à J60 et J90 seront prochainement publiés et que le critère choisi par l'EMA a été imposé dans d'autres essais cliniques à venir également pour permettre une comparaison ou au moins une harmonisation des critères utilisés dans ces études pour le Covid, ce qui n'était pas le cas jusqu'alors.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une question de Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Bonjour et merci. J'ai bien compris le choix de ce critère. D'ailleurs, vous avez raison, il a été mis en avant par l'OMS dès le début de cette épidémie. C'est une échelle ordinale en dix points et quand on regarde la différence de distribution, puisque c'est ce qui vous intéresse, on a l'impression qu'elle est surtout marquée sur la classe des malades qui ont une symptomatologie persistante, mais sans assistance ventilatoire. Ma question, c'est : Comment cela a été analysé sur un plan statistique ? Vous donnez un odd ratio, mais est-ce que cela a été obtenu sous une hypothèse de log-linéarité, c'est-à-dire que l'effet est identique pour passer d'une classe à l'autre ou pas. C'était ma question.

M^{me} BASTARD.- Je vous remercie pour votre question à laquelle je dois reconnaître que je n'ai pas les éléments statistiques pour vous répondre. Si vous pouvez la formuler d'une façon différente pour répondre à la même question, s'il vous plaît.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est une question statistique. Est-ce que vous avez testé la log-linéarité du modèle que vous avez dû utiliser pour estimer l'odd ratio, dans la mesure où l'effet n'est pas constant quand on passe d'une catégorie à l'autre ? C'est une hypothèse sous-jacente à l'estimation de l'odd ratio, donc de la comparaison statistique que vous faites sur ce critère. C'était ma question : Est-ce que cela a été testé par vos statisticiens ou pas ?

M^{me} BASTARD.- Ce ne sont pas nos statisticiens qui ont réalisé ces analyses.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Excusez-moi, par les statisticiens de l'étude.

M^{me} BASTARD.- Pour l'instant, je ne peux pas répondre à cette question.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- On regardait les patients à J0 qui étaient majoritairement score 5, ensuite à J28. Il n'y a pas eu d'hypothèses sur la linéarité.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est une hypothèse sur l'effet du traitement. Est-ce qu'il est le même quand on passe de la classe 1 à la classe 2 ou de la classe 7 à la classe 8 ? Quand je regarde la distribution que vous avez tabulé du score OMS à J14, il me semble que la différence entre les deux groupes de traitement est surtout portée par une catégorie. Quand vous donnez un odd ratio, j'imagine que c'est avec un modèle logistique qui suppose que l'effet est le même quand on passe d'une classe à l'autre. Ils donnent un odd ratio d'événements, de changement de groupe, en pensant que l'effet est le même. C'était ma question. Est-ce que cela a été testé, mais je pense que vous n'avez pas la réponse.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- C'est pour cette raison qu'on nous a demandé de faire des analyses confirmatoires également sur les scores zéro et les scores supérieurs à six, pour être sûr que ce n'était pas uniquement par certains scores. On peut voir qu'une différence a été montrée statistiquement sur les scores supérieurs à six, avec une diminution de 54 % du risque d'infection sévère ou de décès à J28.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce sont les malades symptomatiques. Vous me rappelez ce qu'est la classe six.

M^{me} le D^r GANDOSSI.- Ce sont les patients qui ont une insuffisance respiratoire sévère jusqu'au décès.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour. J'ai en tête d'autres études négatives avec l'anakinra, comme CORIMUNO, COV-AID et REMAP-CAP. Est-ce que vous pourriez commenter là-dessus ?

M. le P^r KAPLANSKI.- Effectivement, ces études ont été faites à des temps différents de l'épidémie, donc avec une connaissance moins bonne de ce qu'était l'évolution clinique de ces patients.

En ce qui concerne l'étude CORIMUNO, les patients inclus étaient assez hétérogènes. Certains n'avaient aucune inflammation, d'autres avaient une inflammation très forte. À J14, si l'on regarde le détail de cette étude, les patients ont une CRP qui s'écroule. Je ne vois pas d'autres raisons d'avoir une CRP qui s'effondre que le fait d'avoir eu un pic inflammatoire. Par contre, à J28, les résultats ne sont pas bons et je suspecte qu'une bonne part de ces patients a été surinfectée. Ce qui conditionne la surinfection, ce n'est pas forcément l'utilisation du KINERET, toutes les études sont assez cohérentes sur cette question. Le KINERET n'a pas un mauvais profil de risque infectieux, mais c'était le fait que probablement, ces patients étaient plus sévères sur le plan respiratoire avec des lésions pulmonaires plus sévères. On sait que ces patients-là ont plus de surinfections puisque actuellement, plus de 30 % de ces patients, au moment où ils rentrent en réanimation, ont des surinfections soit aspergillaires, à grade négatif ou multirésistante. Je suspecte qu'un certain nombre d'entre eux sont décédés à cause de cela. D'autre part, l'étude n'est pas du tout comparable à ce qui a été fait dans l'étude SAVE-MORE. L'étude SAVE-MORE est une étude où l'on prend des patients beaucoup plus précocement, où l'on bloque la voie NF-kB et la voie IL-1, qui sont les deux voies principales à l'initiation de la diffusion de l'inflammation. En traitant ces patients-là plus précocement, on évite leur dégradation du coup, on évite d'avoir à lutter de façon désespérée contre une hyperinflammation voire contre une surinfection plus importante. Pour ce qui est CORIMUNO, voilà la réponse.

En ce qui concerne REMAP-CAP, c'est un peu la même situation. Les patients inclus sont des patients beaucoup plus graves à des stades beaucoup plus tardifs. Il n'est pas question de dire qu'il y a une compétition entre le KINERET et le tocilizumab. Au contraire, la question est de dire si l'on traite les patients précocement avec l'association corticoïde/KINERET, on peut éviter d'arriver à l'association corticoïde/tocilizumab. Je rajoute que le tocilizumab a une efficacité, mais de l'ordre de 30 % pour éviter le passage en réanimation et moins encore pour la diminution de la mortalité. De plus, c'est un médicament qui a une durée de vie de trois semaines. Lorsque les patients sont très graves et vont entrer en réanimation avec un médicament immunomodulateur pendant trois semaines, c'est plus compliqué.

L'idée n'est pas de lutter l'un contre l'autre ou de les opposer, mais de dire qu'il y a un profil de patients qui répondra mieux à l'association KINERET/corticoïde que corticoïde seul et que si cela ne suffit pas, cela n'obère pas la possibilité d'utiliser le tocilizumab plus tard.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Merci pour vos différentes interventions. Merci de vous déconnecter et bonne fin de journée.

Les experts, Raphaël et Elisabeth, veulent peut-être intervenir. Jean-Christophe a une question.

M. le Pr LEGA.- Une bonne partie de l'effet correspond à l'identification de la population cible avec le suPAR. Est-ce que vous pouvez nous rappeler la disponibilité de ce test actuellement ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour le moment, aucune société savante ne le recommande. Quelques études ont évalué le test suPAR, à la fois sur la mortalité en réanimation de manière générale ou spécifiquement dans la Covid. Effectivement, il y a des résultats positifs, mais qui demandent confirmation avec d'autres études indépendantes. Pour le moment, l'OMS ne recommande pas ce test. On a aussi regardé la recommandation du *National Institute for Health* aux États-Unis. Ils ne recommandent pas l'anakinra en raison de données insuffisantes. Ils disent également qu'une des limites de l'étude SAVE-MORE, c'est que le test suPAR n'est pas disponible dans la plupart des pays, notamment aux États-Unis.

M. le Pr LEGA.- Y compris la France.

M. le Pr COCHAT, Président.- S'il n'y a pas d'autres commentaires, on proposait d'en rester à un SMRI. Si vous êtes d'accord, on peut voter suffisant ou insuffisant.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On vote le maintien des conclusions précédentes, oui ou non.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je n'avais pas vu la main de Jean-Pierre.

M. le Dr THIERRY.- Je suis vraiment étonné. On a l'impression que la communauté française, si c'est bien répercuté par les sociétés savantes, ne veut pas de cette thérapie parce que le test ne serait pas disponible, comme aux États-Unis. Cela m'étonne beaucoup par rapport à la doctrine d'évaluation de la HAS, parce que j'ai l'impression que le niveau de preuve est très sérieux. En même temps, si on regarde le taux d'inclusion dans la réanimation aux États-Unis, il est extrêmement faible en réalité. On a sans doute la plus grande expertise mondiale sur les hospitalisations en réanimation dans le monde, si on regarde le taux d'hospitalisation. Je suis assez étonné quand même.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Ce n'est pas en réanimation, leurs hospitalisations, c'est en soins intensifs. Ce n'est pas la même chose.

M. le Dr THIERRY.- Je connais ce débat, mais les chiffres internationaux agrègent les deux. Il y a eu énormément d'hospitalisations en soins intensifs et en réanimation en France par rapport à d'autres pays. Je voulais savoir si nous ne sommes pas face à un particularisme national ? Qu'en pensent l'ANRS-MIE et les sociétés savantes ? Cela m'intéresserait de le savoir. Par rapport à ce qui a été dit, puisque c'est une étude académique indépendante et si c'est vraiment à utiliser dans notre pays, cela me rend prudent.

M. le Pr COCHAT, Président.- On a le petit bémol donné par les autres études auxquelles Serge a fait allusion, avec des réponses pas toujours adaptées de leur expert, je trouve. Et on a l'impression que dans les études qu'on avait eues avec le tocilizumab, les patients n'étaient

pas du tout les mêmes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Les patients étaient plus souvent sous ventilation invasive dans les études REMAP-CAP ou CORIMUNO qui évaluaient le tocilizumab. C'est vrai que les patients sont moins à risque. Cette étude a eu lieu entre décembre et avril 2021, donc ce sont des patients qui n'avaient pas encore accès à la vaccination. Cela a été étudié chez les patients majoritairement non-vaccinés. C'est une hypothèse parce qu'on n'a pas vraiment la donnée source, parce que c'est une étude indépendante et académique, donc on n'a pas toutes les données-là-dessus. Du coup, c'est plutôt un traitement destiné à des patients sévères, comme les immunodéprimés qui ont été exclus de l'étude SAVE-MORE.

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

M. le P^r LEGA.- Je suis super étonné des critères de jugement. C'est une maladie mortelle. Vous l'avez bien vu, avec la puissance qu'ils avaient, ils auraient pu démontrer cet effet sur ce critère. Cela rejoint le point sur le design par l'EMA. On est devant le fait accompli. On est obligé de juger des études qui auraient pu être optimisées au mieux pour montrer l'efficacité de la drogue. Je ne suis pas d'accord sur le fait qu'il y a une démonstration de la preuve sur un bénéfice pour nos patients.

M. le P^r BONNET.- J'avais une question pour Sylvie. Est-ce que ce ne serait pas intéressant, dans les études de ce type, d'avoir une analyse en nombre de sujets à traiter, par exemple pour éviter un décès, etc. ? On aurait plus une idée de la pertinence clinique que des données telles qu'elles sont présentées.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Pourquoi pas, mais cela revient à mettre en avant la mortalité. C'est un critère ordinal. Je trouve que c'est compliqué parce qu'on mélange des situations très différentes. On mélange des individus qui sont encore hospitalisés, qui ont des symptômes, qui n'en ont pas, qui ont besoin de VNI. Quand on mesure l'effet sur l'odds ratio, c'est ce que j'ai essayé de vous dire, c'est que c'est un effet moyen sur toute cette échelle, qui suppose que le médicament modifie le passage de l'aggravation d'une catégorie à l'autre de la même façon. J'ai l'impression que ce n'était pas le cas dans cette étude.

Le fait d'avoir choisi cette échelle, je vous l'avais dit, je me souviens qu'au tout début de l'épidémie, l'OMS a pondu cette échelle tout de suite et les essais qui ont été conduits initialement ont tous utilisé cette échelle, y compris l'étude CORIMUNO. Si vous regardez les protocoles français de CORIMUNO, ils ont aussi choisi cette échelle. C'est la façon de l'analyser qui peut être différente pour mettre en avant justement le fait que ce n'est pas la même chose de passer d'une situation où on a des symptômes sans ventilation, où on est ventilé et où on va en réanimation. La ventilation non-invasive, j'imagine que cela dépend du centre et de la capacité des médecins à les utiliser.

M. le P^r BONNET.- Le profil de l'épidémie a changé et la prise en charge, notamment pour l'aspect réanimation ou par réanimation, a changé également, indépendamment des variants. C'est sûr que pour le tocilizumab, les patients étaient dans une phase où l'on traitait les patients en ventilation invasive plus facilement, ce qui a été ensuite beaucoup moins le cas. Ce sont des situations qui se situent à des moments de l'épidémiologie complètement différents. Finalement, ce n'est peut-être pas comparable.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est sûr, à la fois eu égard à la vaccination et aux variants en cours.

Albert, si c'est très rapide.

M. le Dr TRINH-DUC.- C'est presque un regret parce qu'à part la corticothérapie, on n'a pas de médicaments à cause des variants. Dans une phase précoce, puisqu'ils ne veulent pas se comparer au tocilizumab, il y a un trou dans la prise en charge. Je comprends, l'étude est plutôt bien faite si l'on considère le critère de jugement comme pertinent. Elle est rigoureuse et les résultats sont là. Ils ne comprennent pas qu'avec la rigueur méthodologique on ne s'en passe pas. J'entends tout ce que vous dites. Ceci étant, pour le clinicien que je suis, il manque une thérapie complémentaire qui aurait pu être celle-là.

M. le P^r COCHAT, Président.- On a quand même la corticothérapie et le tocilizumab.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il me semblait que c'était une critique de l'essai, que ce n'était pas très clair s'il y avait eu des corticoïdes en même temps.

M. le Dr TRINH-DUC.- Normalement, le tocilizumab, c'est quand ils sont beaucoup plus inflammatoires. Ils le revendiquent à la phase précoce de l'inflammation. Puisque le tocilizumab, il faut avoir une CRP supérieure à 70. Il y en a beaucoup qui l'ont, mais pas tous.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils n'ont pas utilisé la CRP. Je propose que l'on vote maintien ou non de l'avis précédent.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 12 voix pour le maintien des conclusions précédentes, 4 voix contre le maintien et 1 abstention. C'est le maintien des conclusions précédentes.