

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

12 avril 2022

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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. Avis économique – PAXLOVID (PFIZER) – ECO-EFFI 542

Mme PARIS.- Notre chef de projet va nous présenter cet avis. Je ne sais pas s'il faut que je l'introduise. Non ? Tu vas donner tout le contexte.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, j'ai prévu de donner tout le contexte.

Mme PARIS.- Très bien. Merci.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais vous présenter le dossier relatif à la spécialité PAXLOVID, la molécule PF-07321332 associée au ritonavir dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19. Il s'agit d'une spécialité du laboratoire PFIZER.

Je vais d'abord très rapidement vous présenter le contexte clinique, puis j'en viendrai au contexte général du dossier, donc au contexte réglementaire et à l'avis rendu aujourd'hui.

Pour le contexte clinique, le principe actif de PAXLOVID est la molécule PF-07321332 associée au ritonavir. La molécule PF-07321332 est un inhibiteur peptidomimétique spécifique de la protéase 3C-like des coronavirus, y compris celle de SARS-CoV-2, une enzyme nécessaire à la réplication du virus. L'inhibition de la protéase 3C-like rend la protéine incapable de traiter les précurseurs polyprotéiques, ce qui entraîne la prévention de la réplication virale.

PAXLOVID contient également du ritonavir, un inhibiteur enzymatique permettant une augmentation des concentrations plasmatiques de la molécule PF-07321332.

Le contexte général est le suivant. PAXLOVID a obtenu une AMM conditionnelle le 28 janvier 2022 dans l'indication du traitement de la maladie à coronavirus 2019 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19.

PAXLOVID a également obtenu une autorisation d'accès précoce le 20 janvier 2022 octroyée par la Haute Autorité de Santé dans cette même indication. La spécialité PAXLOVID a été évaluée par la commission de la transparence le 6 avril dernier pour une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités des divers services publics dans l'indication de l'AMM, et a donc obtenu un intérêt de santé publique, un SMR important et une ASMR III dans l'indication de l'AMM. Il s'agit d'une évaluation provisoire.

Les revendications de l'industriel sont les suivantes. PFIZER sollicitait la même indication que l'AMM, un SMR important et une ASMR de niveau I, donc majeure. Le chiffre d'affaires

prévisionnel est estimé par l'industriel entre 20 millions et 50 millions d'euros toutes taxes comprises.

Dans le cadre de ce dossier, deux contributions ont été transmises à la Haute Autorité de Santé. Il s'agit de l'Association des sclérodermiques de France et de l'Association française des polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques. Ces deux contributions ont été ajoutées à l'avis.

Conformément à l'article R161-71-3 du Code de la sécurité sociale et à la décision du Collège de la Haute Autorité de Santé du 18 septembre 2013 modifiée le 5 septembre 2018, lorsqu'une évaluation économique est requise, l'entreprise doit soumettre à la CEESP un dossier d'évaluation économique au moment de sa demande d'inscription.

Compte tenu des revendications du laboratoire PFIZER sur le niveau d'ASMR et sur le chiffre d'affaires prévisionnel, le 7 avril 2022, le Collège de la Haute Autorité de Santé a rendu une décision d'éligibilité de PAXLOVID à l'évaluation économique par la CEESP. Toutefois, aucune analyse économique et aucune analyse d'impact budgétaire n'ont été déposées.

Je vais donc passer à la présentation de la conclusion de l'avis que nous vous proposons.

Constatant que :

- aucun élément n'a été fourni pour permettre d'évaluer l'efficacité de PAXLOVID dans la prise en charge de la maladie à coronavirus 2019 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19 ;
- l'impact budgétaire de PAXLOVID sur les dépenses d'assurance maladie est inconnu car non documenté par l'industriel ;

la CEESP conclut qu'elle ne peut pas évaluer l'efficacité de PAXLOVID dans l'indication concernée et qu'elle attend en revanche un dossier d'évaluation économique le plus rapidement possible.

Il est à noter que l'industriel s'est engagé, dans sa lettre de dépôt, à fournir un dossier complet et conforme aux recommandations de la Haute Autorité de Santé le plus rapidement possible.

Je vous remercie pour cette attention.

Mme PARIS.- C'est donc une adoption un peu particulière que nous vous proposons. En théorie, évidemment, quand un médicament est éligible à l'évaluation médicoéconomique, il doit remettre un dossier et en principe la négociation de son prix au CEPS nécessite que notre avis soit rendu avant de pouvoir commencer, et nous rendons donc un avis le plus rapidement possible.

Ici, nous n'avons pas d'analyse donc évidemment nous ne pouvons pas l'évaluer. Pour autant, probablement, et même très sûrement, cela ne va pas retarder la mise sur le marché de ce médicament, donc nous proposons de juste constater que nous ne pouvons pas en évaluer l'efficacité, mais c'est évidemment une situation exceptionnelle due à l'épidémie de Covid. Je vois qu'il y a une demande de prise de parole. Driss ?

M. le Dr BERDAÏ.- Cette demande de prise de parole n'était ni urgente, ni importante. Il y a deux points sur lesquels je m'interroge en écoutant ce dossier.

D'abord, s'agit-il d'un dossier qui aurait dû être qualifié d'invalidé pour être soumis à la commission, auquel cas la commission n'est pas à interroger, ou faut-il constater en commission que le dossier ne comporte pas les éléments pour être évalué ? J'aurais eu tendance à penser que le dossier n'était pas valide pour être soumis à la commission, mais encore une fois c'est juste une question de procédure que je me pose, mais qui n'a aucune importance en termes d'évaluation.

La deuxième question est la suivante. Pourquoi nommer le nirmatrevir par son code alors que sauf erreur de ma part nous avons une DCI ?

Mme PARIS.- Je pense que c'est peut-être Sophie qui peut répondre sur la question de la DCI. Je ne sais pas si la DCI nous a été donnée. C'est probablement le nom du principe actif que nous avons dans le dossier.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Nous avons reçu très tardivement la blue box. Nous l'avons reçue hier après-midi. En effet, je crois qu'il faut que nous modifiions ce nom. Nous avons le vrai nom depuis hier après-midi.

Mme PARIS.- Il vient d'être attribué.

Mme KELLEY, pour la HAS.- En tout cas, je ne sais pas exactement quand il a été attribué, mais nous venons de recevoir la blue box du laboratoire.

Mme PARIS.- Il y a une autre demande de prise de parole.

M. le Dr BERDAÏ.- Pardon, sur la première question y a-t-il une réponse, juste par curiosité ? Sur des demandes d'AMM ou d'autres demandes, il y a une étape de validation qui consiste à vérifier qu'un dossier peut être présenté à une commission, c'est-à-dire qu'il comporte tous les éléments nécessaires à l'évaluation. Encore une fois, ce n'est pas une question importante et cela ne me gêne absolument pas de voter dans le sens de ce qui a été présenté, mais c'est juste pour ma compréhension du processus.

Mme KELLEY, pour la HAS.- C'est vrai que nous avons regardé un peu ce qui avait été fait dans ce type de situation. Par équité de traitement, nous avons souhaité accepter le dossier et faire un avis CEESP. Nous avons eu le cas de figure il y a quelque temps sur le remdesivir, dans le Covid également. Je pense que le contexte lié au Covid et le fait que nous ne souhaitons pas bloquer l'arrivée de produits a fait que nous avons pris le parti de voir en CEESP ce dossier avec un dossier assez limité.

Mme PARIS.- Je me demande d'ailleurs, et j'aurais dû poser la question avant, si les conditions de fixation du prix de remdesivir étaient les mêmes que celles de PAXLOVID, dans la mesure où j'avais sans doute eu l'impression dans le passé que les procédures d'achat pour remdesivir étaient très particulières et ne passaient pas par une négociation de prix, et je ne sais pas ce qu'il se passe dans le cas de PAXLOVID.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Aujourd'hui, il y a des achats d'État qui ont été passés mais qui s'arrêteront cette année, je crois. Après, il y aura une tarification classique en CEPS pour ce produit.

Mme PARIS.- Les vaccins ont dû dépasser les 20 millions d'euros aussi et nous n'en avons vu aucun.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Nous allons probablement bientôt les voir. C'est parce qu'ils sont passés via des achats d'État, donc il n'y a pas eu de HTA dessus. Dès lors qu'ils arriveront dans le droit commun, nous serons amenés à les voir côté CT et côté CEESP s'ils revendiquent des ASMR qui les font entrer dans les critères.

Mme PARIS.- Là, c'est bien parce que le médicament sera disponible hors achat d'État et qu'il doit y avoir une négociation de prix que nous souhaitons ne pas invalider le dossier pour ne pas le retarder.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Absolument.

Mme PARIS.- Nous en avons parlé en interne, et je donnerai la parole à Hans-Martin après. Nous avons une crainte malgré tout. Là, c'est une urgence parce que tout ce qui a concerné le Covid jusqu'à maintenant est une urgence, mais on peut imaginer plein d'autres situations dans lesquelles l'urgence pourrait être revendiquée à défaut d'être reconnue par la HAS. Ce n'est pas sans question que nous avons pris cette option, en tout cas pas sans question de ma part. Le laboratoire s'est engagé à fournir une évaluation dès que possible. Je vais donner la parole à Hans-Martin et à Océane.

M. SPATH.- C'est juste une confirmation. Pour les vaccins Covid-19 et pour le remdesivir, les négociations de contrat étaient faites par la communauté européenne pour tous les pays

européens. C'est pour cela que ce n'est pas passé au niveau national par le CEPS, par exemple. Pour PAXLOVID, je suis moins sûr. C'est probablement la même chose, mais je pense que cela va assez rapidement venir au niveau national, donc je suis d'accord avec ce qui vient d'être dit.

Ma question est autre. Savez-vous si au niveau international, PFIZER a soumis ou va soumettre un dossier au NICE, par exemple, ou à d'autres agences nationales ? Dans ce cas, on pourrait penser qu'ils vont peut-être nous en soumettre un aussi mais plus tardivement, quand ils seront obligés et que cela passera aux négociations directes avec le CEPS.

Mme PARIS.- Je n'ai pas la réponse à cette question.

M. SPATH.- Je ne l'ai pas non plus, mais ce serait intéressant à savoir dans les semaines à venir.

Mme PARIS.- Oui. Océane ?

Mme le Dr MINKA.- C'est juste une question générale pour les autres traitements précoces, le REGEN-COV, le sotrovimab ou encore l'EVUSHELD plus récemment. Ont-ils déposé eux aussi des dossiers comme ce dernier ? Est-ce que, même dans ce contexte d'évaluation précoce, ils ont pu fournir des dossiers avec des évaluations économiques ? C'est ce que je veux dire.

Mme POLTON.- Je crois que sotrovimab, nous sommes en train de l'étudier.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Tout à fait.

Mme POLTON.- Je suis rapporteur. C'est bien celui-là ? Je ne me trompe pas ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Tout à fait.

Mme POLTON.- Je ne suis pas très aguerrie, mais il me semblait bien que c'était celui-là. C'est un peu un équivalent de PAXLOVID. Non ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Oui.

Mme le Dr MINKA.- C'est un anticorps monoclonal.

Mme POLTON.- Ils ont déposé un dossier.

Mme le Dr MINKA.- Ils ont donc pu déposer un dossier.

Mme PARIS.- Oui, avec des données. Je n'avais pas réalisé. Je n'avais pas réalisé que nous étions dans cette situation, qui du coup n'est plus très cohérente.

Mme le Dr MINKA.- Merci pour la réponse, Dominique.

Mme POLTON.- De rien.

Mme PARIS.- Cela nous a plongés dans la perplexité. Sylviane demande la parole.

Mme DARQUY.- Oui. Par rapport aux essais internationaux dont il a été question tout à l'heure, il semblerait justement qu'il y ait des petits soucis sur les essais cliniques de cette molécule en Afrique et qu'il y aurait un frein aux essais cliniques. Cela avait été dénoncé par l'ONG Drugs for Neglected Diseases. Avez-vous des informations par rapport à cela ? À quoi cela correspondrait-il éventuellement ? Pourquoi y aurait-il de la part de PFIZER une envie de freiner les essais cliniques en Afrique par rapport à cette molécule ? Il y avait un article dans Le Monde.

Mme PARIS.- Personnellement, je ne sais pas.

Mme DARQUY.- Ils vont sûrement demander une autorisation internationale, j'imagine. Vous n'avez pas eu d'écho par rapport à cela ?

Mme PARIS.- Non. Sophie ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Non, nous n'avons pas d'information sur cela. En tout cas, l'avis tel qu'il vous est proposé est un avis plutôt en défaveur du laboratoire. Nous ne pouvons pas conclure sur l'efficacité, comme nous n'avons pas de dossier. C'est le message au CEPS.

Mme PARIS.- Oui, mais par rapport à un laboratoire qui a travaillé, qui a fourni un dossier et que nous retoquons comme nous l'avons fait plusieurs fois aujourd'hui, cette soumission de dossier CEESP n'a pas coûté très cher au laboratoire. Probablement que nous aurions dû nous poser la question en amont. Ce n'est pas faute d'en avoir parlé. Je vous rassure, nous avons quand même échangé, mais peut-être que nous n'avons pas réuni l'ensemble des arguments avant d'arriver à notre conclusion. Où en est-il en CT ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Il est en phase contradictoire. Nous l'avons vu en CT la semaine dernière. Il est parti en phrase contradictoire.

Mme PARIS.- Quand va-t-il repasser ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Il peut ne pas repasser. Tout dépendra du retour du laboratoire. Le laboratoire a dix jours pour faire des observations écrites et demander une audition. En fonction, ce sera adopté ou il y aura une audition un peu plus tard.

Mme POLTON.- Aujourd'hui, dans le process par rapport à la CT, où en est l'autre, celui pour lequel nous avons un dossier ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Il n'y a pas encore de date de CT programmée.

Mme POLTON.- D'accord.

Mme PARIS.- Je suis désolée, Sylviane, je n'ai pas entendu parler du tout de cette problématique.

Mme DARQUY.- Je dois avoir quelques articles. Je peux éventuellement vous les faire parvenir, parce qu'il est intéressant de voir quelle est leur attitude par rapport aux pays en voie de développement.

Mme PARIS.- D'accord. Merci.

Je suis un peu perplexe. Il n'y a que deux personnes qui se sont exprimées sur le traitement particulier de ce dossier. Y a-t-il d'autres commentaires et d'autres avis ? Jennifer ?

Mme MARGIER.- Cela me contrarie un peu que nous laissions passer un dossier comme cela, parce que nous créons quand même un précédent. Sommes-nous à quinze jours près ? Pouvons-nous nous donner le temps de la réflexion ? Pouvons-nous le passer dans deux semaines en ayant vraiment bien pesé le pour et le contre ? J'ai peur que les gens s'engouffrent dans la brèche.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Ce n'est pas tout à fait un précédent, puisqu'il y en a déjà eu un, le remdesivir. Si vous avez besoin de quinze jours de plus, nous le pouvons probablement.

Mme PARIS.- Nous pouvons tout à fait revenir dans quinze jours avec toutes les réponses aux questions. De toute façon, pour la CT ce ne sera pas fini avant quinze jours.

Mme KELLEY, pour la HAS.- A priori, il sera quand même publié d'ici peu de temps puisqu'en fait nous n'anticipons pas forcément d'audition ou de commentaires écrits.

Mme PARIS.- Tu veux dire qu'il sera peut-être adopté prochainement ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- C'est à la main du laboratoire, mais au vu de l'évaluation de la CT, nous n'anticipons pas d'audition pour ce produit donc nous publierons l'avis assez rapidement. Je pense que d'ici quinze jours, il sera publié.

Mme PARIS.- D'accord. Driss ?

M. le Dr BERDAÏ.- J'ai une question très courte. Je me demandais si le positionnement que nous avons par rapport à l'expression d'un avis est validé d'un point de vue juridique. J'entends parler de plus en plus de précédent. Est-ce qu'un avis juridique a été pris ? Il y a aussi une exposition particulière sur ce produit, en termes d'affichage. Par rapport à des précédents, par rapport à des équivalents, je me posais juste la question d'un verrouillage complet sur le process, y compris juridique. Ma question n'est absolument pas à visée désobligeante. C'est simplement pour que nous soyons sûrs collectivement de le valider d'un point de vue juridique également.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Nous avons vraiment repris ce qui a été fait à l'époque pour remdesivir. Je n'étais pas présente à l'époque, donc je vais voir si cela a été validé par le service juridique, mais j'imagine. On me confirme que pour remdesivir, tout avait été validé par le service juridique. Là, il n'y a vraiment pas de sujet.

M. le Dr BERDAÏ.- D'accord. Il n'y a aucun élément de discordance par rapport à la configuration des dossiers ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Non.

M. le Dr BERDAÏ.- D'accord. Merci.

Mme PARIS.- Nous avons voté en CEESP l'avis de remdesivir ? Je me souviens très bien que nous n'avions pas bloqué le dossier. Je m'en souviens, mais je ne me souviens plus si nous avons eu cette discussion et ce débat en CEESP.

Hassan ?

M. SERRIER.- Je vais aller un peu dans le sens de ce qui a été dit notamment par Jennifer. Je pense qu'il faut que nous prenions le temps de réfléchir là-dessus. Il y a plusieurs choses qui entrent en ligne de compte.

Il y a effectivement le fait que ce soit le Covid, avec la question de savoir si nous sommes encore dans cette situation où nous permettons des exceptions aux traitements contre le Covid. On a parlé de précédents ou autres. Si cela se justifie par le fait que ce soit le Covid, il y a une situation exceptionnelle.

Si on juge qu'aujourd'hui il n'y a pas de raison de ne pas faire ce que nous faisons habituellement y compris pour un traitement contre le Covid, alors à ce moment-là il faut être très vigilant puisque la question sous-jacente est de savoir si nous acceptons qu'un industriel choisisse de ne pas déposer une évaluation économique, quitte à ce que l'efficience soit invalidée. Il ne faudrait pas que cela devienne une possibilité stratégique de l'industriel derrière.

Je pense que toute la question tourne autour du caractère exceptionnel ou non du Covid. Je pense que c'est une question extrêmement importante parce que nous sommes beaucoup d'économistes à nous être plaints, pendant la période d'urgence, de ne pas avoir été sollicités sous prétexte que c'était urgent, que l'économie passait en secondaire, etc. Il ne faudrait pas que cela donne cette impression alors que nous ne sommes plus forcément en situation d'urgence.

Je ne sais pas. Je pense qu'il faut prendre le temps d'y réfléchir aujourd'hui, puisque nous avons encore du temps si nous arrivons à un consensus, ou bien repousser le dossier de deux semaines, comme cela a été proposé, pour que nous prenions le temps d'y réfléchir. Je pense que c'est un choix qui peut avoir un impact sur la suite. À mon avis, une des clefs est de savoir s'il est encore justifié de faire une exception pour le Covid. Comme le disait Driss également, on contourne ce que l'on fait habituellement. Théoriquement, ils étaient censés déposer un dossier. Peut-être que le dossier n'était même pas éligible au moment où il a été déposé. On contourne ce que l'on fait

habituellement. Est-ce toujours valable aujourd'hui alors que nous ne sommes plus en situation d'urgence Covid ?

Mme PARIS.- Pour remdesivir, j'avais le souvenir qu'ils avaient dit que leur chiffre d'affaires était imprévisible. De toute façon, je vais laisser tout le monde parler mais j'ai l'impression que nous nous orientons plutôt sur une revoyure dans quinze jours. Du coup, nous serons obligés de faire au moins une mini-CEESP en plus du GT pour ce dossier. Je vais laisser tout le monde parler. Dominique ?

Mme POLTON.- C'est juste pour dire qu'il me semble aussi, dans un souci d'homogénéité de doctrine, qu'il faudrait anticiper pour l'autre produit pour que nous ayons des façons de travailler qui soient cohérentes. Si c'est exceptionnel, c'est exceptionnel de façon un peu générale. C'est plutôt en anticipation de ce qui va venir. C'est tout. C'est pour qu'il y ait un peu un souci d'homogénéité de traitement des dossiers.

Mme PARIS.- Oui. Je ne sais plus quel est l'ordre des prises de parole. Hans-Martin ?

M. SPATH.- Je veux juste ajouter à ce qu'ont dit Jennifer et Hassan que je suis tout à fait d'accord et que je comprends tout à fait l'urgence pour les vaccins Covid-19, puisque c'était vraiment une urgence, mais que pour les médicaments je ne le comprends pas vraiment. Même pour le remdesivir, nous avons parlé du premier cas où il a été accepté qu'il n'y ait pas de dossier CEESP, et finalement l'efficacité n'était pas phénoménale, et probablement que le ratio coût-efficacité n'aurait pas non plus été phénoménal, en quelque sorte. Normalement, remdesivir aurait dû mettre aussi un dossier économique.

Mme PARIS.- Finalement, combien de produits marchent aujourd'hui contre les variants en cours ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Cela dépend des posologies. Il y a certains produits qui marchent moins bien contre Omicron. Il y a des réflexions au niveau de l'EMA pour augmenter les doses pour qu'ils soient de fait plus efficaces. Là, aujourd'hui, s'agissant des produits réellement efficaces contre Omicron, il y a PAXLOVID. RONAPREVE n'est pas efficace.

Mme le Dr MINKA.- Je me permets de compléter parce que nous sommes dessus actuellement à l'hôpital. Courant décembre et en janvier, avant la montée de la vague Omicron, nous prescrivions beaucoup le sotrovimab en traitement précoce, mais sur les nouvelles données qui ont été publiées dans Nature il s'avère que cela marche beaucoup sur Delta, que cela marche sur Omicron pour le sous-variant BA.1, mais pas sur BA.2. Du coup, les nouvelles recommandations à l'hôpital, c'est l'EVUSHELD. C'est le seul qui marche sur BA.2.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Sauf qu'en curatif, c'est en compassionnel. Il n'y a pas d'AMM ni d'accès précoce.

Mme le Dr MINKA.- C'est le seul que nous ayons en ce moment, en tout cas.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Vous voyez PAXLOVID en curatif, donc EVUSHELD ne peut pas être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent. Sur ce produit, la CT indique qu'en comparateurs cliniquement pertinents, elle a cité tous les produits qui traitaient le curatif, mais en indiquant « sous réserve de la sensibilité vis-à-vis des variants circulant en France », et en indiquant que RONAPREVE et XEVUDY ne pouvaient pas être retenus vis-à-vis de BA.2 en raison d'une perte totale d'activité vis-à-vis de ce variant.

Mme PARIS.- D'accord. Pierre-Jean ?

M. le Dr BENEZET.- Je m'interrogeais sur l'avis que la commission peut donner sur un dossier qui n'existe pas. C'est une question qui va dans le sens de ce qui a été dit par les autres membres de la commission. Si la commission vote et que ce vote peut être utilisé, c'est cela qui dérange. Le dossier n'existe pas. Est-ce que le fait que la commission vote constitue un aval ?

Mme PARIS.- Nous revenons dans quinze jours, je pense. Nous avons prévu un GT avec deux dossiers le 26 avril et nous ajouterons une CEESP pour donner un avis définitif sur cette question. Hassan ?

M. SERRIER.- Je voudrais juste une précision pour être sûr d'avoir bien compris. C'est un dossier qui aujourd'hui passerait au CEPS sans l'évaluation ? Tu as dit tout à l'heure qu'ils s'engageraient à la soumettre le plus rapidement possible, mais cela veut dire qu'elle serait soumise et qu'elle ne serait pas prise en compte. C'est cela ? Ce n'est pas la même chose, en fait.

Mme PARIS.- Je ne sais pas. Quand tu m'as parlé du passage en CT, Sophie, était-ce pour le droit commun ou l'accès précoce ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- C'est le droit commun.

Mme PARIS.- Cela veut dire que le CEPS va le traiter en urgence, très certainement. Pour l'instant, il est en accès précoce. Est-ce un accès précoce pré-AMM ou post-AMM ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- C'est post-AMM.

Mme PARIS.- D'accord. J'ai vu que la date d'octroi de l'accès précoce précédait la date d'octroi de l'AMM. C'est pour cela que tout d'un coup j'avais un petit doute.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Il est arrivé en accès précoce pré-AMM, donc nous l'avons vu dans ce cadre. Ensuite, il a eu l'AMM et il a basculé en accès précoce post-AMM.

Mme PARIS.- D'accord. Il a basculé, donc si je me souviens bien on doit reprendre une décision à chaque fois.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Pour la bascule de l'accès précoce pré-AMM vers le post-AMM, on reprend une décision uniquement si elle est de nature à être différente de la première. Là, l'analyse du service était qu'il n'y avait pas de modification attendue donc nous ne l'avons pas revu.

Mme PARIS.- D'accord. Cela explique que la date d'accès précoce précède la date d'octroi de l'AMM, parce que c'est le premier accès précoce.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Oui.

M. SERRIER.- Je tire le trait, mais c'est vraiment pour que nous ayons bien conscience de tous les tenants et aboutissants d'un vote de cet avis. Est-ce que si nous votons l'avis aujourd'hui et que l'industriel dépose une évaluation économique demain, nous pourrions réémettre un avis dessus en sachant que nous en avons déjà émis un ? C'est peut-être une question bête, mais voilà, puisqu'il s'engage à en déposer une le plus rapidement possible.

Mme PARIS.- Nous pourrions émettre un avis qui arrivera après la négociation. C'est cela ?

M. SERRIER.- C'est toutes ces questions auxquelles il faut que nous répondions. Est-ce qu'un premier avis peut être suivi d'un deuxième s'il y a un dépôt dans un délai court, même si cela m'étonnerait ?

Mme PARIS.- Est-ce que le laboratoire s'est engagé sur un délai ?

M. SERRIER.- J'ai entendu tout à l'heure que tu disais qu'ils avaient dit « le plus rapidement possible », mais je ne sais pas ce que cela veut dire.

Mme PARIS.- Je n'ai pas l'information.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ils ne se sont pas engagés sur un délai.

Mme PARIS.- D'accord.

M. le Dr BERDAÏ.- Par ailleurs, nous sommes dans une situation très dynamique puisque sauf erreur de ma part, le circuit de prescription et de dispensation en ville et donc finalement de mise à disposition du produit est en cours de changement. Sauf erreur de ma part, le nombre de formes pharmaceutiques mises à disposition et utilisées est très limité par rapport au besoin calculé, ce qui va probablement amener à une exposition beaucoup plus importante de la population cible.

Même si nous avons eu un dossier, il aurait été exposé à des modifications, mais là je laisse peut-être le chef de projet commenter. Elle connaît mieux dans le détail ce dossier d'un point de vue

médicoéconomique et épidémiologique. Je dis tout cela pour souligner que nous sommes aussi sur un terrain très mouvant dans un sens positif, avec une facilitation de la mise à disposition, avec des risques aussi liés au ritonavir, aux interactions médicamenteuses, aux effets indésirables, et donc à une désutilité qui peut exploser. Je ne sais pas si le chef de projet a des commentaires particuliers sur ce sujet, mais c'est aussi un environnement très dynamique, donc nous pouvons très bien avoir un avis à un moment donné qui, s'il avait été pris aujourd'hui, aurait forcément été exposé à de grosses modifications d'environnement qui auraient impacté l'évaluation médicoéconomique à très, très court terme. Est-ce que je me trompe ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, je pense que c'est exactement cela. D'ailleurs, l'industriel n'a pas été en mesure de fournir une évaluation de la population cible pour cette évaluation, par exemple. Oui, je pense que vous avez tout à fait raison.

Mme PARIS.- C'est vrai même pour les avis CT, qui peuvent être tout à fait favorables à un médicament à un moment et pour lesquels la sensibilité aux différents variants peut faire qu'au bout du compte on s'aperçoive que le produit ne peut pas être utilisé, au moins pendant quelques semaines quand on est sur un autre variant.

Hassan ?

M. SERRIER.- Je continue de réfléchir à voix haute. C'est Driss qui m'a un peu orienté sur cette piste. Il y a des questions presque éthiques, même si c'est un bien grand mot. On peut se poser la question de savoir si l'industriel, en ne déposant pas d'évaluation médicoéconomique, a pu déposer son dossier plus rapidement.

Comme il y a des dossiers en cours, est-ce que finalement en fonction du moment où il arrive cela ne change pas les comparateurs disponibles sur le marché ? Quelque part, cela me gêne si c'est le cas parce que cela veut dire que ceux qui ont pris le temps de faire les choses bien, de faire leur évaluation et peut-être de déposer plus tard à cause de cela, se retrouvent à se comparer à des gens qui sont arrivés comme cela. Ce n'est pas la même chose que ce que disait Driss, mais cela rejoint l'idée que tout est mouvant et que cela a des impacts aussi potentiellement là-dessus de déposer vite sans déposer une évaluation médicoéconomique.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Je donne un peu de contexte. Tous les produits Covid qui sont en cours d'évaluation, et celui-ci en fait partie, bénéficient de l'accès précoce aujourd'hui. Lorsqu'on bénéficie de l'accès précoce, lorsqu'on obtient une autorisation de mise sur le marché, ce qui a été le cas pour PAXLOVID, le laboratoire s'engage en amont à déposer un dossier de remboursement, donc un dossier CT et le cas échéant CEESP dans le mois suivant l'autorisation de mise sur le marché. Il y a donc ce délai qui s'impose à tous les produits de la même façon.

Mme PARIS.- Quand tu dis que le laboratoire s'engage, en fait il y est tenu. S'il demande un accès précoce, il est tenu de présenter une demande en droit commun et un dossier, tout en même temps. Voulais-tu reparler, Driss ?

M. le Dr BERDAÏ.- Oui, très rapidement. C'est ce qui vient d'être dit qui m'amène une question. Est-ce que dans un tel cas il n'y a pas un impératif, y compris de notre part, à exprimer une échéance de réévaluation à court terme ? En termes de charge de travail ce n'est pas évident, et même en termes de capture de toutes les données, en sachant qu'une charge importante de capture des données revient bien évidemment à l'industriel concerné, mais n'y a-t-il pas un impératif de fixer une échéance raisonnable pour pouvoir le réévaluer de manière appropriée dès lors que l'environnement est justement très mouvant ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- C'est une possibilité. Nous pouvons tout à fait l'ajouter en fin d'avis si vous le désirez. À ce jour, nous ne l'avons pas borné, nous avons fait exactement comme remdesivir, mais nous pouvons tout à fait envisager de donner un calendrier à l'industriel.

Mme PARIS.- D'accord. À moins que quelqu'un ait encore un commentaire à faire, je propose que nous revenions là-dessus dans quinze jours. Je pense que cela ira, Sophie. Cela ne va pas retarder ? Nous allons être très mal vus si nous retardons un dossier Covid, mais je ne pense pas que cela le retardera. Là, en l'occurrence, il n'y aura pas de phase contradictoire. Je ne vois pas bien ce qu'ils pourraient contester à partir d'un dossier vide quelle que soit la décision que nous prenons. Nous revenons pour le faire valider en balisant un peu plus les arguments pour et contre et les différentes options. Nous en reparlons.