



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 mai 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. XEVUDY / RONAPREVE / EVUSHELD – Examen – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer aux trois dossiers Covid. Nous allons faire entrer les experts.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'ai compris que je me déportais pour les trois dossiers. C'est cela ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Je vous enverrai un petit message.

(Sylvie Castaigne quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Est-ce que les experts sont là ?

(Brigitte Autran et Guillaume Martin-Blondel rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames les experts. Nous sommes en retard et nous savons que certains sont pressés, notamment Brigitte. Nous vous proposons de grouper l'ensemble des trois dossiers, si cela ne vous gêne pas. Intellectuellement, c'est plus cohérent. Ensuite, nous pourrions réorganiser vos différents propos et nous savons que Brigitte a un impératif de temps.

Nous allons donc parler de XEVUDY, de RONAPREVE et d'EVUSHELD dans le cadre d'une inscription en droit commun. Nous ne sommes plus dans l'accès précoce, bien sûr. Nous sommes dans l'inscription conventionnelle. Je propose de donner la parole en premier à notre chef de projet pour situer rapidement les trois médicaments. Ensuite, nous passerons la parole à Brigitte.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'avais préparé quelques slides, mais vu les impératifs de temps je vais aller très vite et me contenter de vous présenter les dossiers de manière administrative. Nous reviendrons sur les données a posteriori, au moment des questions. Vous voyez l'inscription en droit commun de trois anticorps monoclonaux dans la Covid-19, [REDACTED], le RONAPREVE qui est une association casirivimab et imdévimab [REDACTED]

[REDACTED] Il est à noter que les demandes de [REDACTED] RONAPREVE se portent uniquement sur la liste des collectivités [REDACTED]

[REDACTED] Je voulais faire un petit rappel sur l'évaluation historique de ces traitements. Ils ont tous été [REDACTED] en accès précoce pré-AMM [REDACTED]. Ils ont tous une AMM européenne, depuis novembre pour RONAPREVE [REDACTED]

[REDACTED] Vous avez à l'écran les indications AMM de ces anticorps. [REDACTED]

[REDACTED] Pour RONAPREVE,

il s'agit du traitement curatif et préventif, à la fois en prophylaxie préexposition et post-exposition chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans avec des schémas posologiques qui sont affichés dans la colonne de droite. Il s'agit d'une administration unique en curatif ainsi qu'en prophylaxie post-exposition.

Au niveau des revendications des laboratoires pour ces trois dossiers, l'ensemble des laboratoires revendiquent un service médical rendu important ainsi qu'un intérêt de santé publique.

pour RONAPREVE une ASMR N dans la stratégie thérapeutique.

Il est à noter que le laboratoire ROCHE ne sollicite pas le remboursement dans la prophylaxie préexposition. Il demande donc une prise en charge uniquement dans le traitement curatif et la prophylaxie post-exposition.

Je vais m'arrêter là. J'avais d'autres données épidémiologiques mais nous y reviendrons si vous avez des questions. Je préfère céder la parole à Madame Autran.

Brigitte Autran.- Merci beaucoup. Merci car j'ai une réunion dans dix minutes. Je n'ai pas préparé de choses spécifiques, mais nous en avons discuté hier soir au groupe MAbTher et l'ensemble des membres du groupe MAbTher considère la chose suivante. L'épidémiologie a changé et est susceptible de changer dans le futur, du fait de variants qui peuvent affecter la réactivité de ces anticorps vis-à-vis de certaines souches. Nous l'avons vu pour RONAPREVE qui a perdu son activité contre Omicron.

Notre position est que malgré cela, nous sommes convaincus, du fait des incertitudes épidémiologiques de l'avenir, que ces trois médicaments peuvent encore rendre des services médicaux importants sous réserve de l'adéquation de leur efficacité avec les variants en circulation.

Nous n'avons aucune vision sur les variants qui vont survenir dans les mois qui viennent. Cela peut être des variants de la famille Omicron comme des variants d'une autre branche du SARS-CoV-2, donc il n'y a aucune raison de penser qu'il faille considérer que le RONAPREVE

n'auront plus jamais de services médicaux rendus. La position du groupe MAbTher est que ces médicaments ont montré leur efficacité

et nous considérons collectivement qu'il est nécessaire, pour la santé publique et le traitement des patients en France, de conserver la notion de service médical rendu à ces trois médicaments.

Voilà, de façon globale, ce que je peux dire au titre du groupe MAbTher.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci beaucoup. Je propose de donner la parole à Guillaume Martin-Blondel.

Guillaume Martin-Blondel.- Bonjour à tous. J'abonde sur les dires de Brigitte Autran quant à mon opinion sur la nécessité de garder ces outils thérapeutiques disponibles. Si vous me le permettez, je couperai en deux mon propos, premièrement sur le traitement curatif précoce avec le RONAPREVE [REDACTED] et deuxièmement sur le traitement de prophylaxie préexposition avec [REDACTED] même s'il y a un tronc commun entre les deux.

Le tronc commun entre les deux est que les études faisant la preuve de l'efficacité, dans le contexte de ces études, de ces stratégies RONAPREVE [REDACTED] en traitement curatif précoce de prévention de la progression chez les patients à risque, [REDACTED]

[REDACTED] sont des études tout à fait positives dans leurs résultats, en termes de prévention du risque de progression et de prévention du risque d'infection respectivement. Maintenant, ces études ont été conduites dans des populations qui ne sont pas les populations d'intérêt, c'est-à-dire avec des populations qui ont principalement des facteurs de risque métabolique et pas la population immunodéprimée non répondeuse à la vaccination qui est concernée actuellement par l'utilisation successivement du RONAPREVE [REDACTED] en curatif précoce [REDACTED].

Elles ont été conduites à une ère où le variant Omicron ne circulait pas. Je l'avais noté dans les rapports par rapport à l'étude casirivimab-imevumab de Weinreich dans le New England 2021. Ce n'était pas précisé dans le papier mais c'était en période Wuhan ou Alpha. [REDACTED]

Bref, ces études ont été conduites avant l'ère de l'Omicron et on ne peut qu'extrapoler, à mon sens, des résultats qui sont positifs dans les populations et à la période où les études ont été conduites. On ne peut qu'extrapoler les résultats sur la typologie de patients d'intérêt et avec la circulation du variant Omicron.

On l'espère, des données vont venir consolider cette utilisation-là. Toujours est-il que ces molécules ont un intérêt majeur pour la prévention du risque de progression et pour la prévention de l'infection, pour réduire la morbidité en lien avec l'infection SARS-CoV-2 et pour réduire la pression de soins sur le système de santé à l'occasion des futures vagues épidémiques, en espérant qu'il n'y en ait pas, mais nous verrons ce que l'avenir nous réserve, avec des variants dont on ne connaît pas la teneur pour l'instant et des surprises potentielles.

[REDACTED]

[REDACTED]. Rien ne nous dit que les variants suivants n'auront pas une sensibilité différente, au moins in vitro, et peut-être plus positive. Il n'est pas dit que dans l'avenir, il n'y ait pas besoin de « ressortir » le RONAPREVE [REDACTED] en traitement curatif précoce [REDACTED]. Il y a beaucoup d'autres limites que j'ai détaillées dans le rapport, mais c'est principalement ici la substance de ce que j'aurai à dire.

Le clinicien est bien conscient que les données sont actuellement une extrapolation dans la population d'intérêt avec les variants qui circulent. Maintenant, le clinicien est convaincu qu'il faut garder accessibles ces stratégies thérapeutiques, parce que l'avenir fera en sorte éventuellement que l'on en ait besoin.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup, Guillaume. Nous allons passer la parole à Bernard Castan pour la SPILF.

Bernard Castan.- Je rejoins complètement la position de Brigitte Autran et de Guillaume Martin-Blondel sur la nécessité de se projeter dans le futur et de préserver ces molécules pour s'adapter à l'évolution des souches à venir sur laquelle nous n'avons pas vraiment de lisibilité. À ce titre, on peut se référer quand même à la position qui était notifiée le 11 février concernant la demande d'accès précoce de RONAPREVE où, je cite, « il est indispensable d'avoir à disposition le plus d'options thérapeutiques possible à l'avenir selon la sensibilité du virus ». Nous sommes donc vraiment dans cette logique de préserver un arsenal thérapeutique eu égard à un manque de lisibilité sur ce que dépendront les cycles épidémiques à venir.

Je trouve qu'effectivement, au-delà du timing, il est licite de regrouper des remarques autour des trois molécules, ou du moins des trois combinaisons ou monothérapies d'anticorps monoclonaux en une fois. J'ai plus des remarques d'ordre général puisque Guillaume Martin-Blondel a déjà bien détaillé un certain nombre d'arguments liés aux études. Ce sont donc plus des données d'ordre général que je voulais rapporter.

La première, c'est que nous sommes quand même dans une situation assez inédite de ce que j'appellerais une durée de vie extrêmement limitée des nouvelles molécules mises à disposition dans le cadre de stratégies antivirales. C'est quand même très inédit, et c'est en rapport avec une dynamique d'évolution de ces souches circulantes.

Finalement, on se rend compte qu'entre le moment des essais thérapeutiques randomisés versus placebo et la mise à disposition et la réalité sur le terrain de l'activité, on a une durée d'utilisation de ces molécules extrêmement restreinte. Cela pose question aussi, à l'avenir, quant à la recherche industrielle dans ce domaine, avec potentiellement des molécules qui auront une durée de vie limitée.

Le deuxième point que je voulais souligner est que cette durée de vie limitée n'était peut-être pas complètement attendue dans la mesure où les cibles de ces anticorps monoclonaux étaient un épitope réputé hautement conservé au niveau de ces souches virales. On est donc quand même assez interloqué de ce phénomène.

Le corollaire de cela est qu'il nous faut absolument, au-delà des essais randomisés dans les suivis de cohorte d'utilisation de ces molécules, les données précises d'échec et des conséquences, en termes d'émergence de résistances après une mise à disposition, puisqu'on est amené à faire des suivis virologiques de PCR recommandés généralement à J7 et au-delà, avec un séquençage des souches si l'on n'obtient pas une réduction significative des charges virales. Nous avons donc vraiment besoin du rapport de ces données et du risque d'émergence suite aux expositions.

Le point suivant est que bien évidemment, il nous faut en temps réel et probablement de manière anticipée un suivi de l'activité in vitro de ces molécules, à la fois de manière individuelle mais aussi en termes de synergie lorsqu'elles sont utilisées en bithérapie en pratique. Nous avons vraiment besoin de cela en temps réel, mais nous avons également besoin de cela en termes d'anticipation, et je pense en particulier à la circulation actuelle de sous-lignages émergents, BA.4 et BA.5, sur lesquels d'ores et déjà, nous avons besoin de données anticipées sur l'activité in vitro de l'arsenal thérapeutique dont nous disposons aujourd'hui.

Un des points évoqués par Brigitte Autran était la question de savoir s'il y a une perte d'activité provisoire de ces molécules ou si elle est définitive eu égard au niveau de mutation important observé au niveau de la cible de ces anticorps. C'est aussi un point important et sur lequel nous avons besoin de données scientifiques et rationnelles précises.

Enfin, pour aller vite, j'aurai deux points. Nous avons très clairement besoin de parfaitement établir les positionnements stratégiques de ces molécules entre préexposition, post-exposition et curatif, et de déterminer réellement le bénéfice pour ce qui concerne le curatif. Il ne s'agit pas tant de le déterminer versus placebo, mais aujourd'hui nous avons les antiviraux versus les anticorps monoclonaux. Aujourd'hui, quelle est la meilleure stratégie thérapeutique ? On a récemment évoqué la place du PAXLOVID lors d'une session précédente.

Aujourd'hui, le positionnement est de dire « anticorps monoclonaux versus antiviraux ». Nous avons vu à quel point les données sur une souche donnée peuvent être complètement caduques six mois ou un an après, mais je pense qu'il serait intéressant d'avoir une comparaison de stratégies entre anticorps monoclonaux et antiviraux précoces, évidemment chez les patients qui peuvent bénéficier de ces antiviraux eu égard aux interactions médicamenteuses.

C'était très brièvement le panel. C'était plus de questions que de propositions ou d'affirmations, mais c'est pour essayer d'établir un état des lieux précis de ces molécules. En tout état de cause, je rejoins les deux orateurs précédents sur la nécessité de conserver ces molécules et de les avoir à disposition pour les stratégies thérapeutiques futures.

Pierre Cochat, Président. - Merci beaucoup, Bernard. Je donne la parole aux experts internes. Il s'agit de Séverine Ansart et Élisabeth Aslangul. Je ne sais pas si vous parlez ensemble ou séparément.

(Brigitte Autran quitte la séance.)

Élisabeth Aslangul, membre de la CT. - La réflexion que nous avons eue avec les traitements anti-Covid était de se placer de toute façon dans la situation où on les évalue étant entendu qu'ils étaient actifs sur la souche circulante pour leur utilisation. Du coup, on ne fait plus référence aux souches circulantes, puisque dans les libellés on s'était mis d'accord, comme pour tous les anti-infectieux, pour mettre « sur les souches sensibles ». C'est donc une question que je propose d'évacuer du raisonnement d'aujourd'hui.

Après, l'utilisation de ces anticorps dans les études que nous avons pour les accès précoces, puisque nous n'avons toujours rien d'autre en termes d'efficacité pour l'infection classique,

retrouvait de bons niveaux d'efficacité [REDACTED]

[REDACTED] Pour RONAPREVE, c'était 70 % en curatif. Je rappelle que pour PAXLOVID, nous l'avons vu récemment, c'est un traitement de première intention et la réduction du risque était de 90 % à 96,8 %. C'était le plus efficace sur la souche circulante au moment de l'étude.

Finalement, le classement d'efficacité — en curatif uniquement — entre toutes ces molécules, c'est PAXLOVID en premier, et ensuite, [REDACTED] RONAPREVE. Je pense que la commission ne doute pas de l'intérêt du SMR de ces médicaments et la difficulté va être de les sélectionner en termes d'ASMR.

Ce sont des traitements curatifs de très bon niveau d'efficacité, avec quand même quelques petites différences. [REDACTED]

[REDACTED] à 70% en curatif pour RONAPREVE. En curatif, les résultats sont ceux-là.

Ensuite, en termes de prophylaxie préexposition [REDACTED]

[REDACTED] En termes de prophylaxie post-exposition, puisque c'est ce que revendique ROCHE pour RONAPREVE, en post-exposition, l'étude montrait une efficacité à 81 % de réduction du risque.

Évidemment, je souscris à tout ce qu'ont dit les orateurs précédents. Maintenant, nous avons la difficulté d'avoir à noter ces médicaments. Je dirais que de toute façon, en post-exposition, nous n'en avons qu'un. En préexposition, nous n'en avons qu'un. En curatif, nous avons une association d'anticorps plus un antiviral avec des efficacités très bonnes mais tout de même légèrement différentes entre tous ces produits. C'est un peu là-dessus que j'ai envie de raisonner, parce qu'objectivement ce sont les seuls éléments pour pouvoir raisonner et les placer dans leur utilisation, évidemment sur souches sensibles.

Je suis évidemment favorable à ce qu'ils soient tous maintenus, mais avec une information aux prescripteurs très à jour sur l'efficacité des différents produits sur les différentes souches circulantes au fil de l'épidémie.

C'est ce que je voulais dire aujourd'hui.

Pierre Cochat, Président. - Merci. Est-ce que Séverine voulait intervenir ?

Séverine Ansart, membre de la CT. - Bonjour. Je suis tout à fait d'accord avec ce qui vient d'être dit par les différents intervenants et bien sûr par Élisabeth, puisque nous avons travaillé ensemble. Nous sommes tout à fait d'accord sur l'intérêt de garder ces produits accessibles notamment pour l'avenir. L'élément qui nous semblait important était également de pouvoir faire cette nécessaire information aux prescripteurs à partir du moment où l'on dit qu'il y a un intérêt à garder ces produits accessibles. Nous étions tout à fait en phase avec ce qui a été dit sur Bernard Castan sur la nécessité d'avoir des informations actualisées.

Nous voulions éventuellement avoir des informations. Je ne sais pas si Brigitte Autran peut nous informer en ce qui concerne les associations, et notamment l'ANRS-MIE. Il a été évoqué l'intérêt de certaines associations avec des résultats en attente donc nous voulions savoir si nous avions davantage de données.

Pierre Cochat, Président.- Nous t'entendons vraiment très mal. Brigitte est partie. En revanche, Guillaume a peut-être la réponse.

Guillaume Martin-Blondel.- Les projet d'étude cherchant à vérifier l'intérêt d'une association avec anticorps monoclonal plus antiviral – [REDACTED]

À ma connaissance, c'est dans les projets à venir. Il est plausible que nous puissions avoir accès à des études combinant des antiviraux monoclonaux plus antiviral directs dans les périodes à venir [REDACTED] Pour l'instant, il n'y a rien d'actif à ma connaissance, et donc pas de résultat à fournir.

Séverine Ansart, membre de la CT.- Et sur les anticorps monoclonaux ?

Guillaume Martin-Blondel.- Sur les anticorps monoclonaux, il y a deux cohortes en France qui sont des cohortes ANRS en vraie vie, qui sont la cohorte COCOPREV pour le curatif précoce et la cohorte PRECOVIM pour la PrEP, avec des premiers résultats disponibles pour COCOPREV et des résultats en instance d'être disponibles pour PRECOVIM. A ma connaissance, il n'y a pas d'essai clinique actif en curatif précoce ou en PrEP.

Pierre Cochat, Président.- Merci, c'était important de le savoir. Nous avons une association à écouter. C'est l'association France Vascularites. C'est dédié à RONAPREVE. Nous n'avons pas d'association d'usagers pour les autres produits.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Ils ne font pas référence au variant donc cela a peut-être plutôt une portée générale sur les traitements pour le Covid. C'est une association agréée depuis 2012, qui a environ 368 adhérents en 2020 et 56 bienfaiteurs. Ils témoignent évidemment des plaintes qu'ont les patients souffrant de vascularite et qui reçoivent soit des corticoïdes soit surtout des immunosuppresseurs - et le rituximab est cité -, d'être confrontés à un risque de forme grave de Covid, avec un impact important en plus de l'impact de la maladie. Ce sont donc les gestes barrière et l'isolement, la limitation des contacts et le risque d'être contaminé, notamment par les enfants.

Ils attendent de ces traitements d'être rassurés, d'avoir un traitement préventif et de reprendre une vie quasiment normale. Ils soulignent aussi la limite de la disponibilité du produit. Au passage, ils soulignent que la voie d'administration ne pose pas de problème.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Il y a une question d'Albert Trinh Duc.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Par rapport au variant dont nous parlons ce matin, j'ai vu, comme vous sans doute, la veille documentaire sur le Covid que nous avons reçue hier

dans laquelle il y a un article de Nature qui fait un travail sur les rongeurs et qui montre que finalement [REDACTED]

Cela fait écho à ce que disait Guillaume Martin-Blondel tout à l'heure. J'ai la chance de participer à la cohorte COCOPREV. Il y a un article de Monsieur Martin-Blondel, que je vais interroger là-dessus. Dans le cadre de COCOPREV, pour intégrer les patients dans le cadre de l'accès précoce, il fallait que le patient soit positif mais la connaissance du variant n'était pas obligatoirement nécessaire, du moins au départ. Par conséquent, dans la cohorte, il y a un certain nombre de patients qui étaient Omicron BA.1 et BA.2. Peut-être que Monsieur Martin-Blondel, qui est l'auteur de l'article, peut nous en dire quelque chose.

Guillaume Martin-Blondel.- Oui, merci. Effectivement, dans la cohorte, nous avons inclus et suivi quelque chose comme 360 patients traités [REDACTED] pour l'instant, et nous avons pu analyser l'évolution clinique à un mois et l'évolution virologique de [REDACTED]

Ces patients sont la typologie française, c'est-à-dire des patients immunodéprimés pour 77 % d'entre eux dont la moitié de greffés d'organe, le reste étant des patients allogreffés de moelle osseuse, des patients sous immunosuppresseur dont le rituximab. Il s'agit donc d'une population à fort risque d'évoluer vers une forme sévère. C'est une population hautement vaccinée à trois doses, mais avec un taux médian d'anticorps anti-S qui laisse présager que, si tant est que nous avons un corrélat, ce qui n'est pas le cas, ils étaient peu protégés au moins sur l'immunité humorale, ce qui me permet d'émettre une deuxième limite maintenant, à savoir que nous ne maîtrisons pas l'immunité cellulaire de ces patients. On parle toujours d'anticorps et d'immunité humorale mais très peu d'immunité cellulaire, et on est en train de regarder leur immunité cellulaire.

[REDACTED]

Je ne peux pas en dire beaucoup plus et il y a des limites qu'il faut que je mette en avant. Maintenant, ce sont des données en vie réelle d'une population réelle suivie de manière sérieuse sur le plan clinique et virologique qui permettent d'apporter des éléments de vie réelle utiles pour les cliniciens, et qui pourraient éventuellement permettre de revenir sur ce qui a été fait, mais nous verrons comment le papier est pris par les reviewers et par la communauté. [REDACTED]

Pierre Cochat, Président.- As-tu des commentaires à faire sur l'histoire des rongeurs dans Nature dont a parlé Albert ?

Guillaume Martin-Blondel.- Je crains d'être moins à jour qu'Albert. Je ne l'ai pas vue passer. Je vais la regarder.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Y a-t-il d'autres commentaires ?

Bernard Castan.- J'aurai juste deux points de commentaires très brefs, si vous le permettez. Le premier, c'est que nous sommes également dans un contexte, [REDACTED]

[REDACTED] Nous sommes sur des propositions au fil de l'eau de rattrapage par augmentation posologique. Je crois que c'est aussi une voie qui est importante et qu'il faut garder à l'esprit de rattrapage d'une perte potentielle d'activité par des augmentations ajustées posologiques. C'était le premier point et je pense que c'est quelque chose qu'il faudra appliquer au fil de l'eau aux différentes molécules disponibles, avec une stricte surveillance de l'activité virologique.

Le deuxième élément, c'est que nous avons beaucoup parlé d'efficacité et finalement assez peu de données de sécurité. [REDACTED]

[REDACTED]. Il faut juste garder une vigilance extrêmement rigoureuse là-dessus et avoir rapidement des données complémentaires sur les données de sécurité pour pouvoir à l'avenir utiliser un peu plus largement cette molécule chez des patients à risque.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Guillaume, voulais-tu réintervenir ?

Guillaume Martin-Blondel.- Par rapport à la question de Bernard sur l'augmentation des posologies, nous l'avons vu au cours des dernières semaines par rapport [REDACTED]

[REDACTED] Il y a des données in vitro sur des modèles de hamsters syriens qui laissent penser que la dose compte, et c'est l'un des arguments, avec un caractère neutralisant des anticorps isolés du plasma des patients sous [REDACTED] qui a fait positionner les autorités sanitaires françaises sur la majoration de la posologie [REDACTED]

Il n'est pas évident que ce soit le cas pour toutes les situations.

Pour la sécurité, dans la cohorte COCOPREV, et c'est la même chose pour la cohorte PRECOVIM, il y a bien sûr un focus sur les effets indésirables. Nous n'avons pas de signal de mauvaise tolérance dans la cohorte COCOPREV, que ce soit avec le casirivimab-imdévimab puis le PAXLOVID en l'état, mais bien sûr il y a une pharmacovigilance qui est en cours dans la cohorte.

Pierre Cochat, Président.- Nous aurions aimé votre avis à tous les deux sur le RONAPREVE en prophylaxie préexposition.

Guillaume Martin-Blondel.- De fait, si l'on se base sur les données in vitro fournies par plusieurs équipes, si l'on parle en millions d'unités neutralisantes d'une dose de casirivimab-imdévimab, sur le variant BA.2, il ne semble pas que le casirivimab-imdévimab puisse s'aligner comme une possibilité en PrEP.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais là ce serait vis-à-vis du BA.1, je suppose. C'est vrai que c'est par rapport aux souches sensibles et c'est vrai qu'en préexposition, cela n'a pas beaucoup de sens. Je suis d'accord.

Guillaume Martin-Blondel.- En ce moment nous sommes à 100% de BA.2. C'est ce que Bernard disait tout à l'heure. Cette veille sur les données de neutralisation in vitro utilisant tous les anticorps disponibles est importante au fil de l'eau avec l'émergence des autres sous-variants puis de je ne sais ce qui va arriver.

nous ne sommes pas à l'abri de bonnes surprises et de récupérer une activité du casirivimab ou de l'imdévimab sur des variants futurs.

Maintenant, en l'état, avec une circulation de presque 100 % de BA.2, à mon sens il n'y a pas de place en PrEP pour du casirivimab-imdévimab. Comme nous l'avons fait quand nous avons eu l'overlap entre Alpha et Delta puis entre Delta et Omicron, nous pourrions nous baser, si tant est que nous ayons les capacités techniques d'avoir les résultats suffisamment tôt pour prendre une décision en pratique clinique, sur le variant identifié pour décider de la conduite à tenir, mais en ce moment, nous avons assez peu de surprises. C'est du BA.2, point.

Pierre Cochat, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non ? Si ce n'est pas le cas, nous vous remercions beaucoup tous les deux. Bonne journée. Au revoir.

(Guillaume Martin-Blondel et Bernard Castan quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires après le départ des experts ? Dans ce cas, je vous propose que nous passions au vote. Nous allons voter les trois produits différemment. Nous allons commencer par RONAPREVE avec la particularité de la préexposition. Nous vous proposons de voter l'ISP qui était demandée et que nous

considérons évidemment comme favorable. Pour les SMR et ASMR nous proposons de calquer sur ce que nous avons fait sur PAXLOVID, c'est-à-dire un SMR important et un ASMR III pour tous, et, uniquement, pour RONAPREVE, un SMR insuffisant en miroir pour la prophylaxie préexposition. Je propose que nous démarrions.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous vous proposons de faire comme pour PAXLOVID et d'ajouter, dans le libellé de l'indication, « si souche sensible » avec le même warning.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Pouvons-nous remettre dans notre avis la demande d'information régulière et fréquente sur l'évolution des sensibilités des souches pour le prescripteur ? Je crois que nous pouvons le mettre à un moment. Nous pouvons le mettre dans l'avis.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Tout à fait. Nous l'avons fait et nous allons reprendre la même chose pour les trois dossiers.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous avez adopté le principe de mettre « si souches sensibles » pour tous les produits anti-Covid pour éviter de les réévaluer régulièrement en fonction de la sensibilité.

Pierre Cochat, Président.- Nous ne savons pas ce qu'il en sera des souches à venir. Nous allons commencer par RONAPREVE avec l'ISP, le SMR, l'ASMR et le vote en miroir.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pierre, pouvez-vous nous faire un rappel sur la population cible précise ?

Pierre Cochat, Président.- Oui. Je ne vais pas le faire moi-même. Je vais passer la main aux chefs de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Cela concerne essentiellement des patients dans le cadre de la prophylaxie des sujets immunodéprimés sévères, ou faiblement ou non répondeurs à la vaccination, pour [REDACTED] RONAPREVE en prophylaxie post-exposition.

Pour la population cible en curatif pour [REDACTED] RONAPREVE, il s'agit de patients à haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie et étant déjà infectés.

Il est à noter qu'actuellement, en raison de la prédominance du variant BA.2, il n'y a plus de prescriptions de RONAPREVE [REDACTED], notamment au vu des données in vitro qui montrent une perte de la sensibilité importante de ces anticorps. La population cible est donc marginale actuellement pour [REDACTED] RONAPREVE.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je reprécise ma question. C'est une question de clinicien qui a parfois du mal à trouver l'information. Quelle est la définition précise de la population à haut risque dans ce cas particulier ? À quoi fait référence la population à haut risque définie dans cette indication ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est marqué. Ce sont :

- les patients ayant 80 ans ou plus ;

- les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements : chimiothérapie en cours, transplantation d'organe solide, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur, traitement par corticoïde supérieur à 10 milligrammes par jour d'équivalent prednisone pendant plus de deux semaines, traitement immunosuppresseur incluant rituximab ;
- les patients à risque de complications : obèses, BPCO, insuffisance respiratoire chronique, HTA compliquée, insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale chronique, autres pathologies chroniques.

C'est ce que nous avons écrit dans les indications. Ce que vous avez oublié de dire sur les indications et qui me semble quand même important, c'est que c'est pour des patients qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène, donc ce sont des formes vraiment très précoces.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce sont celles définies par le groupe MAbTher de l'ANRS-MIE. Cela a été repris dans les avis de la commission de la transparence, mais c'est le groupe MAbTher qui a défini ces populations.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils mettent en même temps que cela peut évoluer, mais je ne sais pas dans quelle mesure ils publient régulièrement les modifications de cette indication.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Nous avons eu cette discussion la dernière fois avec Brigitte Autran pour le groupe MAbTher. Il est évident qu'un greffé d'organe solide n'a pas le même risque d'immunodépression qu'un patient qui recevrait du méthotrexate ou un autre immunosuppresseur. Il avait été décidé par le groupe MAbTher de ne pas restreindre trop et de rester assez ouvert de façon à ce qu'on puisse s'adapter à l'état clinique de chaque patient quand on est clinicien.

On leur avait demandé de bien vouloir un peu hiérarchiser les immunodépressions, et ils ne le font pas de façon délibérée. De même, nous avons discuté de l'obésité et du diabète, mais ils préfèrent rester relativement larges dans leurs indications et laisser de la marge aux prescripteurs et cliniciens.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Jean-Christophe Mercier avait une question.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Au fond, souvent, nous donnons des avis sur des dossiers tangibles. Là, finalement, nous sommes sur du pari d'avenir. C'est-à-dire que certains médicaments ont perdu leur activité dans le contexte épidémiologique, mais il faut les conserver parce qu'on ne sait pas ce qu'est l'avenir. Là, nous nous projetons dans l'avenir, ce qui est un peu différent de ce que l'on nous demande habituellement. J'ai un peu une impression de flottement. Je suis prêt à suivre ce que vous allez nous recommander, évidemment, mais nous sommes un peu dans une projection dans l'avenir.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons l'avenir et nous avons le passé sur BA.1 quand même pour certains produits.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est vrai et on nous a finalement habitués à faire des paris pour l'avenir, donc je suivrai, mais là nous ne sommes pas certains que par exemple RONAPREVE récupérera un jour son activité.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais c'est bien pour cela que nous précisons « dans le cas de souches sensibles ». Tout est encadré par cela.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, et puis c'est le pari de l'infectiologie. Quand vous rendez un avis sur un médicament anti-infectieux, d'une manière générale, son efficacité évolutive selon la sensibilité, ce qui fait que d'ailleurs, quand on utilise un anti-infectieux ou un antibiotique, on fait un antibiogramme pour déterminer s'il est sensible ou pas avant de l'utiliser, donc on sait que l'efficacité peut être impactée par la résistance quel que soit l'anti-infectieux que vous prescrivez.

Pierre Cochat, Président.- Je trouve qu'au contraire, c'est une richesse et un point positif que nous avons là. Il est rare que nous ayons d'autres indications où l'on anticipe des situations à venir. Nous aimerions bien l'avoir dans d'autres cadres que dans la pathologie infectieuse.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- En bactériologie, c'est toujours en fonction de la sensibilité de l'antibiogramme. Là, il faudrait presque utiliser le terme de virogramme.

Pierre Cochat, Président.- C'est un peu cela.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Autant, en bactériologie, tu peux le faire pour la souche du malade, autant en virologie, tu le fais en population parce qu'un virogramme c'est trop long. Il y a l'infectiologie d'une part, et d'autre part, nous avons déjà abordé le sujet du Covid, qui est quand même une épidémie assez inédite avec une évolution des souches et une sélection des souches circulantes qui se fait de façon extrêmement rapide. Moi, je n'ai jamais vu cela. C'est complètement inédit et c'est ce qui nous pousse à travailler sur des sables mouvants. Nous n'avons pas tellement le choix que de raisonner comme cela, je pense.

Séverine Ansart, membre de la CT.- C'est aussi pour cela qu'avec Élisabeth, nous insistons beaucoup sur le fait de disposer d'informations actualisées pour les prescripteurs.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Pour continuer à répondre à Jean-Christophe, je ne peux que réitérer ce qu'a dit le chef de projet, mais aussi dire qu'actuellement le Covid évolue, sur le plan écologique, vers une situation parallèle à la grippe. D'ailleurs, il y a un éditorial dans le New England qui faisait le parallèle avec, pour la grippe, des vaccins qui sont des paris sur les souches de la saison suivante.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les déterminants de l'ASMR. Il y a la qualité de la démonstration, et nous ne sommes plus dans l'accès précoce. Il me semble que la qualité de la démonstration inclut l'adéquation de la population incluse à celle de l'indication. C'est écrit dans la doctrine. Je voulais rappeler que dans tous ces essais, nous n'avions pas du tout de données sur la population de l'indication.

Pierre Cochat, Président.- Cela fait partie de cet élément de pari aussi, parce que nous ne l'aurons pas. Nous ne pouvons pas l'avoir, techniquement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne suis pas sûre d'être d'accord. On aurait pu l'avoir.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons eu le même débat avec le PAXLOVID. Nous avons évoqué cette problématique de l'adéquation des populations des essais avec les populations qui ont réellement besoin de ces médicaments. Pour tous ces produits, il y avait un écart, c'est vrai. Il faut le reconnaître. On n'avait pas les immunodéprimés, qui étaient très peu représentés. Vous avez pris en compte cet aspect dans le vote pour le PAXLOVID. Il paraît difficile de faire autrement ici. Ce sont les mêmes populations dans les essais pour tous les produits Covid, et même pour les vaccins quand ils ont été évalués. On les avait hiérarchisés dans un premier temps chez les sujets à haut risque, mais les sujets à très haut risque étaient très peu représentés dans les études cliniques sur les vaccins qui étaient disponibles à l'époque et on a fait une extrapolation pour des raisons de santé publique.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je sais bien, mais je trouve que la spécificité de lever tout d'un coup le niveau d'exigence que nous avons par rapport à ce critère dans ces domaines est particulière et mérite d'être creusée. De mon point de vue, le message que vous adressez consiste à dire que dans le cas d'une infection, on n'a pas besoin de se préoccuper de la population cible.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous avez tout à fait raison. Nous avons eu cette réflexion. Pour ceux qui ne le savent pas, nous travaillons ensemble avec Sylvie sur le groupe de réflexion sur la doctrine de l'antibiorésistance. Ce sont les problématiques générales que nous avons en infectiologie, à savoir les écarts importants entre les populations des études et les populations qui ont vraiment besoin de ces médicaments.

Le principe général, en infectiologie, est souvent de restreindre les médicaments aux situations à haut risque qui ont réellement besoin de ces produits. On a la même problématique pratiquement pour tout, mais il faut la poser, et peut-être, dans le cadre de la doctrine, mettre quelque chose sur les attentes de la commission. C'est une problématique générale que vous avez pour tous les autres dossiers en infectiologie. Serge peut en témoigner, nous avons eu les mêmes débats pour tous les dossiers que nous avons vus.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, pour la tuberculose aussi.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Pour aller encore plus loin sur la mouvance des décisions, on peut aussi se demander si les variants qui vont apparaître seront à ce point dangereux pour que nous ayons besoin de les traiter. C'est aussi une question à laquelle on ne peut pas répondre et qu'on doit se poser. Finalement, les études ont montré une bonne efficacité vis-à-vis du variant qui était plus virulent que celui que nous avons actuellement et on ne sait pas si, sur des variants non virulents, cela reste efficace. C'est encore une complexité dans la discussion et le problème est que nous n'aurons pas la réponse a priori.

Dans le doute, à partir du moment où il y a des populations qui font des formes graves et des décès, on est quand même obligé d'essayer d'avoir un peu de réserve de pharmacopée. Je suis d'accord que ce n'est pas ce que je m'attendais à faire à la commission de la transparence,

c'est évident, mais voilà. C'est une épidémie en cours qui est très particulière et inédite. Je prends le parti de m'adapter à cela et de prendre des décisions qui ne sont pas aussi carrées que celles que vous avez l'habitude de prendre.

Pierre Cochat, Président.- Je pense que nous devons prendre ces décisions dans ce sens. C'est plus risqué, mais je pense que nous devons absolument les prendre dans ce sens, en anticipant.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Monsieur Castan avait parlé de la tolérance. Il est vrai que nous n'avons pas de données complémentaires et en particulier l'analyse des PUT sur la tolérance des produits, ce qui est dommage. En revanche, en faisant une recherche bibliographique sur PubMed, il n'a pas été rapporté de cas d'hépatite aiguë. Le RONAPREV est très bien toléré.

Pour ce qui est de la tolérance de RONAPREV, dans la littérature récente nous n'avons pas de warning particulier.

Pierre Cochat, Président.- François Lacoïn ?

François Lacoïn, membre de la CT.- Je rejoins la problématique de la population cible parce que nous l'avons vu pour PAXLOVID, au niveau des généralistes, ce n'est pas clair du tout. En effet, toutes ces études ont été faites chez des patients non vaccinés. Du coup, il y a la problématique des patients vaccinés, et je pense en particulier aux patients âgés vaccinés. Est-ce que l'on considère comme à risque important une population de patients âgés vaccinés, de 85 ans, avec un certain nombre de facteurs de risque en général à cet âge ? Je trouve que ce n'est pas très clair. En tout cas, pour les généralistes qui ont la prescription pour le PAXLOVID, ce n'est pas très clair.

Ma deuxième question est la suivante. Il y a un problème d'accès pour les généralistes. Pour l'instant, en attendant la fixation du prix, si je comprends bien, les accès précoces vont être conservés tant que l'on n'a pas un prix fixé, j'imagine. Du coup, avons-nous une idée du délai ? Y a-t-il des obligations de délai ?

Avons-nous une idée du délai qu'il va y avoir entre le moment où l'on prend la décision de fixation des prix et la fin de l'accès précoce ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Sur votre question par rapport à l'accès, aujourd'hui nous voyons trois dossiers : RONAPREVE, qui demande une inscription aux collectivités, C'est pour cela que nous vous proposerons de ne pas adopter le dossier sur table,

[REDACTED]

[REDACTED]

En tout cas, par rapport à l'accès global, l'accès précoce perdure après l'avis de CT. À la fin de l'accès précoce il y aura une continuité, puisque si vous votez un SMR suffisant pour les produits, il y aura une continuité de prise en charge jusqu'à la prise en charge dans le cadre du droit commun. Il y aura potentiellement des négociations de prix si les produits arrivent sur la liste en sus, mais il n'y aura pas de trou de prise en charge pour les patients.

Clément Hartmann, pour la DGOS.- Sans entrer trop dans les détails, je précise quand même que ces produits ont été au moins pour partie achetés via un stock État. Il y a eu le cas du PAXLOVID. Il y a eu un agrément en collectivité qui a été publié assez rapidement après l'avis de la commission de transparence, donc le produit est disponible en France actuellement via un circuit dédié pour ce stock État. Pour ces produits plus hospitaliers, on travaille à développer le circuit qui sera mis en place dans le droit commun. Cela devrait ne pas poser trop de problèmes.

Pierre Cochat, Président.- Merci pour cette précision. Il n'y a plus de question, je propose que nous votions sur RONAPREVE, l'ISP, le SMR et l'ASMR, puis le miroir pour la préexposition.

François Lacoïn, membre de la CT.- J'aurais bien aimé avoir une réponse à ma première question par rapport aux populations vaccinées.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est vrai.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour la vaccination, des critères ont été définis avec le groupe MAbTher sur ce qu'est une population faiblement répondeur et non répondeur, toujours avec ce seuil sur un dosage anticorps anti-S à 265 BAU par millilitre. Après, une population de plus de 85 ans restera à risque, comme cela a été rappelé par Sylvie notamment. Si elle fait une infection malgré le fait qu'elle soit vaccinée, cette personne de plus de 85 ans sera quand même éligible à [REDACTED]

Pierre Cochat, Président.- Merci. Je propose que nous votions l'ISP, le SMR et l'ASMR pour RONAPREVE dans le cadre du traitement curatif et de la prophylaxie post-exposition, et que nous votions la préexposition en miroir pour lequel nous vous proposons un SMR insuffisant, puisque cela n'a pas de sens dans le contexte épidémiologique actuel.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants sur ce vote. Nous avons 21 votes en faveur d'une ISP, 1 abstention. Nous avons 21 votes pour un SMR important et 1 abstention. Nous avons 21 votes pour une ASMR III et 1 abstention. Nous avons 21 votes pour un SMR insuffisant en miroir et 1 abstention.

Pierre Cochat, Président.- [REDACTED]

[REDACTED] même alignement.

Sophie Kelley, pour la HAS.- [REDACTED]

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- [REDACTED]

Pierre Cochat, Président.- [REDACTED]

Un Chef de Projet, pour la HAS.- [REDACTED]

Sophie Kelley, pour la HAS.- [REDACTED]

Un Chef de Projet, pour la HAS.- [REDACTED]

Pierre Cochat, Président.- [REDACTED]

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- [REDACTED]

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Juste avant de terminer ces dossiers, Pierre, à l'image du traitement PAXLOVID que nous avons vu au mois d'avril, la commission souhaite-t-elle que tous ces anticorps soient intégrés dans le cadre d'une étude académique de suivi, notamment sur l'émergence de risque de résistance, etc. ? Je vous remets à l'écran ce qui avait été demandé dans le cadre du PAXLOVID.

Pierre Cochat, Président.- Je pense que ce serait une erreur de le faire pour certains mais pas pour tous. Cela n'aurait pas de sens. Sauf si quelqu'un s'y oppose, je pense que la commission est d'accord. Ce n'est plus dans l'accès précoce, mais c'est un suivi épidémiologique global, donc il faut reformuler, mais j'imagine que c'était prévu.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

(La séance se poursuit.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Par ailleurs, nous ne vous l'avons pas dit tout à l'heure, mais nous vous proposons d'adopter sur table les dossiers [REDACTED] RONAPREVE.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

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