



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 novembre 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. SUNLENCA (CT-19916) – Examen – Inscription / SUNLENCA (CT AP-118) - Examen - Post-AMM - Première demande

M. COCHAT, Président.- On va passer à deux dossiers, SUNLENCA, droit commun, puis accès précoce post-AMM qu'on va faire dans cet ordre avec Guillaume Martin Blondel comme expert que je fais rentrer.

(Guillaume Martin-Blondel rejoint la séance.)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Guillaume. Merci de vous joindre à nous. On va voir SUNLENCA, à la fois en droit commun et en accès précoce post-AMM. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous donnera la parole pour l'accès précoce, on a deux contributions d'associations de patients. On passera notre chef de projet, Guillaume, les associations ensuite on discutera des deux parties.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Concernant les liens de Monsieur Martin-Blondel, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous voyez à l'écran le SUNLENCA, le dossier pour l'indication traitement des adultes infectés par le VIH multirésistants pour lequel il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.

Ce médicament a obtenu une AMM européenne en août dernier et est disponible dans le cadre d'ATU, d'Autorisation d'accès compassionnel, depuis janvier 2021. Dans le cadre de sa demande d'inscription au droit commun, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie et un intérêt de santé publique.

Sur cette diapositive, rappeler le contexte pour l'accès précoce.

En termes de recommandations et stratégie thérapeutique, les sociétés françaises, européenne et américaines vont dans le même sens, c'est-à-dire que l'utilisation de ces traitements en adonne d'un traitement de fond optimal et dans une stratégie rotationnelle, lorsque le patient est résistant à d'autres antirétroviraux disponibles.

Les deux dossiers, à la fois droit commun et accès précoce, reposent sur une seule étude clinique de phase II/III, l'étude CAPELLA qui a évalué le traitement chez les patients multirésistants aux souches VIH-1 et en échec virologique. L'étude s'est composée de deux cohortes, une cohorte randomisée et une cohorte non randomisée. La première cohorte a inclus 36 patients en fonction de leur charge virale à l'inclusion. Cette première cohorte est composée de périodes :

- une période de monothérapie fonctionnelle. C'est une période randomisée dans laquelle les patients ont soit reçu lenacapavir, soit le *placebo*. Cela a permis d'évaluer l'activité antirétrovirale du lenacapavir. Cela a permis aussi, pendant cette phase, d'administrer le traitement par voie orale, puisqu'il s'agit d'un traitement à long terme,

un traitement en sous-cutané qui s'administre toutes les 26 semaines, mais qui nécessite tout de même une phase de *lading* par voie orale.

- Puis la période d'entretien qui s'est étendue de la semaine 2 à la semaine 52 pour évaluer l'efficacité et la durabilité de la suppression virologique du traitement, en complément d'un traitement de fonds optimisé.

Il y avait aussi une cohorte non randomisée, où tous les patients ont reçu lenacapavir en complément d'un traitement de fond optimisé.

Le critère principal de jugement était la proportion de patients atteignant une diminution de la charge virale de plus de 0,5 log. Cette différence a été significative, à hauteur de 70 %. Vous avez à l'écran les différents critères secondaires, mais sans gestion de la multiplicité du risque alpha.

La qualité de vie a été analysée de manière exploratoire avec différents questionnaires. La tolérance est globalement bonne, avec des effets indésirables les plus fréquents comme les réactions au site d'injection et des nausées. A noter des effets indésirables particuliers qui sont les syndromes inflammatoires de restauration immunitaire, mais qui sont assez courants avec les antirétroviraux.

En termes de plan de développement et dans le cadre de l'accès précoce, l'industriel prévoit une étude chez des patients naïfs de traitement dont les résultats sont attendus pour l'année prochaine, et également deux études pour placer le médicament dans le traitement de la prophylaxie, préexposition du VIH dont les résultats sont attendus pour 2027.

Quelques points de discussion, mais sur lesquels on reviendra un peu plus tard lors de la séance.

- Du fait de la méthodologie de l'étude, c'est apprécier finalement l'activité intrinsèque de la molécule du lenacapavir.
- Un point de discussion sur la sensibilité du lenacapavir, puisque tous les patients en échec virologique et qui ont reçu le lenacapavir ont vu apparaître des mutations de la capside.

Un point de tolérance sur les données à long terme.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Guillaume Martin-Blondel du CHU de Toulouse et nous avons reçu des contributions des associations de patients, notamment le collectif TRT-5 CHV. Je vous laisse la parole.

M. COCHAT, Président. - Merci. Guillaume, c'est à vous.

M. MARTIN-BLONDEL. - Bonjour à tous, merci beaucoup. Je ne reprends pas ce qui a été très bien explicité par le chef de projet. Je rappellerai juste que l'indétectabilité virologique VIH conditionne à titre individuel le contrôle de la maladie et la limitation du risque de complication infectieuse, et à titre collectif, la suppression du risque de transmission.

L'immense majorité de nos patients vivant avec le VIH sont viraux stabilisés, mais une très faible proportion va être en échec virologique, en lien avec une infection par des quasi-espèces virales porteuses de mutations de résistance aux différentes classes thérapeutiques, accessibles en première ligne. A partir du moment où ces patients ne sont pas contrôlés de leur réplication virale, ils ont un risque accru d'évolution de la maladie VIH vers un stade SIDA et un risque accru de décès, et à titre collectif un risque de transmission de virus multirésistants.

Lenacapavir qui est étudié ici est une première molécule d'une nouvelle classe thérapeutique. C'est un inhibiteur sélectif de la capsid du VIH-1 qui lui permet d'avoir une action antivirale à différents stades du cycle de réplication du VIH à l'intérieur des cellules. C'est une molécule qui semble avoir des atouts importants chez les naïfs, initiés en monothérapie avec du lenacapavir avant d'être mis sous multithérapie. L'injection de lenacapavir est associée à un déclin de la charge virale VIH de 2,3 logs à dix jours de l'initiation, ce qui est, en termes de puissance virologique, relativement superposable, je pense, à un traitement par anti-intégrase. Ce sont des molécules qu'on placerait comme ayant une puissance virologique importante, avec une activité in vitro au niveau picomolaire.

C'est une molécule qui est active sur des virions qui vont présenter des résistances à toutes les autres classes d'antirétroviraux sans problématique de résistance croisée. C'est une classe thérapeutique qui peut être initiée sans analyse de génotypage, spécifiquement pour lenacapavir, parce qu'il n'y a pas de mutation préexistante. On verra qu'il y a tout de même un risque de sélection sous traitement de polymorphisme de résistance.

C'est une molécule qui est associée à une longue durée d'action après la dose de charge par voie orale, avec une injection sous-cutanée réalisée à J15, avec une demi-vie de 8 à 12 semaines et une injection sous-cutanée, ce qui fait, après l'initiation par voie orale, deux injections annuelles. Evidemment dans l'avenir, c'est quelque chose que l'on souhaite pour les patients, même en dehors du cadre de la multirésistance.

Les données que le chef de projet a rapportées sont évidemment des données qui sont limitées. C'est CAPELA, je ne vais pas reprendre, mais globalement, 72 patients inclus dans les deux cohortes. Notamment la cohorte 1, c'est pendant les deux premières semaines, une monothérapie fonctionnelle, c'est-à-dire que le lenacapavir est la seule molécule efficace antivirale. On observe dans le critère de jugement principal, 88 % des patients dans le groupe lenacapavir *versus* 17 % dans le groupe *placebo*, présentent une diminution d'au moins 0,5 log de la charge virale VIH à la fin de la période de monothérapie fonctionnelle.

Sur les critères de jugement secondaire, et si je reprends principalement la cohorte 1 aussi, à S26, 81 et 89 % des patients avaient une charge virale inférieure respectivement à 50 et 200 copies. Pour cette cohorte 1, on a dans le dossier de la firme, ce qui n'est pas rapporté dans l'étude du *New England*, c'est le suivi à S52 avec 83 et 86 % après 52 semaines qui ont une charge virale inférieure à 50 ou 200 copies respectivement ; une diminution de la charge virale par rapport au *placebo* à J15 en monothérapie fonctionnelle ; une proportion significativement plus importante de patients indétectables en monothérapie, ce qui est associé, et c'est un critère de jugement secondaire, à une réponse immunologique de tout plaidant pour l'efficacité de cette molécule.

Toutefois, bien sûr, la problématique est, mais ce qui est complètement attendu, le risque de sélection de quasi-espèces virales porteuses de mutations de résistance qui a été observé, parmi les 19 patients en échec, chez 8 patients avec certaines mutations que je reprends ici, la M166, la Q76, la K70R et la K70H. Pour ces 8 patients, 4 n'avaient pas d'antirétroviral efficace en associant au lenacapavir, et étaient donc en monothérapie, 4 semblaient non observants aux traitements optimisés associés au lenacapavir. Sous-entendu la poursuite du lenacapavir en monothérapie, et ce n'est évidemment pas étonnant, est associée à un risque de sélection de résistance. Même si pour l'instant, on a assez peu de données sur les conséquences cliniques de l'apparition de ces mutations, je ne vois pas comment on peut ne pas s'attendre à la mise en échec du lenacapavir quand celle-ci est utilisée de manière prolongée en monothérapie.

Cette molécule va pouvoir devenir une alternative thérapeutique, je pense très importante chez cette minorité de patients ayant une infection par le VIH multirésistante, en association à un traitement optimal se basant sur le génotypage de résistance, et en utilisant vraisemblablement deux autres molécules qui sont maintenant disponibles : le telzavir, qui est un inhibiteur d'attachement qui est aussi un premier de sa classe, et l'ibalizumab, qui est un monoclonal anti-CD4. Ces molécules sont des traitements qui sont, pour le fostemsavir, administrés par voie orale en deux prises par jour, qui peut être vu comme un avantage ou comme un inconvénient aussi par rapport au lenacapavir.

L'ibalizumab est un anticorps monoclonal administré par voie intraveineuse deux fois par mois, ce qui est évidemment un inconvénient à cette molécule. On peut penser aussi que le lenacapavir a une puissance virologique *in vitro* picomolaire que n'ont pas le telzavir et l'ibalizumab, ce qui confère vraisemblablement un avantage au lenacapavir.

Il est vraisemblable que le lenacapavir en association au telzavir et à l'ibalizumab, et éventuellement en association à d'autres molécules antirétrovirales ayant une activité résiduelle, devienne la stratégie thérapeutique la plus propice à mettre en place chez ces patients ayant une infection par le VIH multirésistant, non pas en monothérapie, mais en association. Cela permettra l'obtention de l'indéteçtabilité et limiter le risque de progression de la maladie, ainsi que limiter le risque de transmission.

En termes d'avantages le lenacapavir, outre les avantages que j'ai cités préalablement, comme notamment l'efficacité antivirale, l'administration sous-cutanée biannuelle est évidemment un avantage, si tant est qu'un traitement antiviral optimisé est associé. Il n'y a pas de problématique d'adaptation à la fonction rénale ou la fonction hépatique en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Nous n'avons pas de données pour les insuffisances rénales sévères et les insuffisances hépatiques sévères. Pas de résistance préalable, pas de résistance croisée avec les classes d'antirétroviraux.

L'inconvénient est la vraisemblable barrière génétique virale faible et le risque de sélection de mutations de résistance en situation de monothérapie fonctionnelle.

On a évidemment des données qui sont associées à un faible effectif, un recul limité en termes de maintien de l'efficacité. Concernant la tolérance à long terme, pour l'instant, on tâtonne un peu sur le choix des stratégies thérapeutiques en association. J'imagine que l'avenir nous apportera des réponses sur ce point.

Concernant l'impact sur la morbi-mortalité, on peut penser de manière raisonnable que l'obtention de l'indétectabilité virologique sera associée à une réduction de la morbi-mortalité.

Concernant l'impact sur la qualité de vie, il y avait des données présentées dans le dossier de la firme dans l'essai CAPELLA subira un maintien de la qualité de vie des patients traités, on a l'expérience d'un patient traité par lenacapavir, qui a acquis une infection par le VIH de transmission sexuelle multirésistante qu'on avait rapportée dans le *Lancet HIV*, il y a trois ans maintenant. Il est traité depuis 18-24 mois par une association, lenacapavir, sténopavir, ibalizumab. Il a deux molécules associées par voie orale ayant une activité résiduelle. L'évolution est clairement favorable chez ce patient, qui est indétectable. En termes de qualité de vie, il en ressent évidemment un bénéfice du fait de la limitation du risque de progression vers les complications en lien avec la maladie. Il a sur ces injections sous-cutanées biannuelles, des effets indésirables locaux qui ont été mentionnés en termes de nodule au point d'injection, ce qu'il rapporte comme un effet indésirable.

La population cible est la population adulte vivant avec le VIH-1 infectée par un virus multirésistant pour lequel il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif, en association à un traitement de fonds optimisé de manière individualisée en fonction des caractéristiques cliniques et virologiques du patient.

En conclusion, le lenacapavir, sous réserve d'un faible effectif et d'un suivi limité à S26 dans l'essai CAPELLA, avec des données à S2 dans le dossier de la firme, a un intérêt virologique et immunologique chez les patients vivant avec le VIH ayant une infection multirésistante.

Considérant le très faible nombre d'alternatives thérapeutiques le lenacapavir représente une réponse en association à d'autres antirétroviraux appropriés à un besoin médical qui me semble important chez les patients ayant un pronostic vital engagé. En cas de non-contrôle de la réplication VIH. Il doit toutefois être utilisé en association à un traitement antirétroviral optimisé afin de minimiser le risque d'émergence de nouvelles résistances.

Voilà ce que j'ai pensé de la molécule et de mes lectures à son sujet.

M. COCHAT, Président. - Merci beaucoup. On a les associations. Catherine, c'est toi.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT. - Je crois qu'il y a une demande d'audition après pour l'accès précoce, mais moi, c'est de l'accès précoce et la contribution.

M. COCHAT, Président. - Le chef de projet me dit que l'audition a été annulée. Il n'y a que ton rapport.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT. - Le collectif TRT-5 CHV est un collectif de 14 associations qui luttent contre les infections VIH, hépatites, IST.

Au préalable, ils disent que les personnes peuvent ne pas pouvoir prendre leur traitement sous forme orale, en raison de vomissements ou en réanimation, et un besoin de traitement sous forme autre injectable, par exemple, serait nécessaire.

Ensuite, quels sont les arguments majeurs qui vous permettent de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est rare, grave ou invalidante ? L'argument 1, ce sont les personnes vivant avec des multirésistances et qui résistent à trois ou quatre classes d'antirétroviraux. Ils sont aujourd'hui peu nombreux, leur profil est devenu rare en raison de la puissance de la barrière génétique élevée des nouvelles associations d'antirétroviraux.

L'argument 2, ces personnes se trouvent en situation d'échec thérapeutique.

Argument 3, en plus d'une perte de chance, la persistance virale a aussi un impact important sur la qualité de vie des personnes concernées, notamment sur la vie des personnes et la vie sociale.

Après, ils donnent les traitements qui existent, ils pensent que c'est en dernière ligne, mais Roche a annoncé son intention d'arrêter la production du FUZEON, ce n'est qu'un sursis. Jusqu'en 2023, il n'y aura plus ce traitement. Le TROGARZO, suite aux échecs de négociation au CEPS, n'est que disponible un accès précoce et dans l'impasse des négociations. Ce sont des arguments qui nécessiteraient d'avoir ce traitement. Toute nouvelle option efficace serait la bienvenue. L'accès aux options thérapeutiques actuelles dans cette indication, déjà peu nombreuses, est menacé, avec un arrêt de production et un arrêt de commercialisation.

Ensuite, les attentes sur le médicament, c'est une attente justement sur les multirésistants qui n'ont pas de solution. C'est essayer de leur prolonger une vie avec une qualité de vie acceptable.

L'attente majeure numéro 2, c'est : l'arrivée de SUNLENCA, est une bonne nouvelle pour les perspectives des personnes vivant avec un virus multirésistant. Ils disent que le lenacapavir peut être développé aussi sur les personnes naïves de traitement, sans profil de résistance. C'est à voir parce que ce sont eux qui le disent, apparemment, ce serait en dernière ligne sur l'accès précoce.

Le SUNLENCA est un traitement *Long acting*. Après une phase d'induction orale, il est injecté en sous-cutané tous les six mois, ce qui permet une meilleure observance pour les personnes et moins de contraintes.

Quelles sont les principales craintes que soulignent les patients concernés ? Comme tout nouveau traitement, nous attendons des données en vie réelle sur l'efficacité, sa tolérance et sa sécurité. Le critère numéro 2, c'est l'émergence de résistance dans l'essai CALIBRATE chez les patients naïfs. Deux à six échecs sont mis en évidence des résistances au lenacapavir. Ces échecs restent à expliquer. Néanmoins, l'émergence de nouvelles souches résistantes est à surveiller.

Le type d'information sur le PUT-RD, c'est la tolérance et la sécurité du produit, l'impact des bénéfices sur la qualité de vie et l'analyse d'émergences éventuelles de résistance. Nous souhaitons également citer le travail de l'EATG sur l'implication des personnes vivant avec le VIH dans l'élaboration de PROMs et rappeler l'importance de construire des outils spécifiques en fonction du profil des participants, de ce que l'on veut mesurer plutôt que d'utiliser des échelles standardisées. C'est une remarque qui revient régulièrement.

Ensuite sur la synthèse : la persistance virale favorisant l'apparition de comorbidités menaçant à terme le pronostic vital est à noter l'arrivée de SUNLENCA, traitement *a priori*, dans l'état des connaissances, efficace et bien toléré, est une bonne nouvelle au vu de l'arsenal restreint d'options thérapeutiques pour les personnes vivant avec un virus multirésistant, dans un contexte de retrait de produits dans cette indication, qui sont jugées pas assez rentables pour les industriels.

J'en ai terminé.

M. COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Moi, j'en ai une toute petite, en préambule, à Guillaume. Vous avez insisté sur le problème bien logique de l'apparition de mutations résistantes après un traitement prolongé. Qu'appellez-vous « prolongé » ? Y a-t-il un consensus là-dessus ? Est-ce quelque chose qu'on peut verbaliser plus précisément ?

M. MARTIN-BONDEL. - Un traitement prolongé dans les seules données dont on dispose, ce sont les 26 semaines de traitement dans le cadre de l'essai CAPELLA. Ce sont des mutations qui apparaissent, entre S2 et S26, chez les patients qui étaient en monothérapie fonctionnelle, soit parce qu'il n'y avait pas d'autres molécules, soit parce qu'ils ne prenaient pas les autres molécules par voie orale. Le traitement prolongé en l'état, à date, au vu des données dont on dispose dans la publication du *New England*, c'est 26 semaines.

Mais j'imagine que le risque de sélection de ces polymorphismes de résistance augmente avec la durée du traitement en monothérapie fonctionnelle. Si l'on observe sur les 24 semaines qui suivent l'apparition de ces polymorphismes, il est tout à fait vraisemblable que la probabilité de voir augmenter l'incidence de cette sélection de polymorphismes va augmenter avec le temps en monothérapie.

M. COCHAT, Président. - Merci Serge Kouzan.

M. KOUZAN, membre de la CT. - Bonjour Monsieur Martin-Blondel. Deux questions. La première, c'est quels seront les garde-fous pour éviter de gâcher la molécule dans des situations qui ne la nécessitent pas ?

Deuxièmement, comment l'industriel voit-il le futur de son médicament ? Je n'ai pas bien compris le plan de développement, en particulier une étude monothérapie *versus* trithérapie chez les patients naïfs. Cela rejoint un peu une problématique que l'on connaît bien aussi dans les antibiotiques. C'est-à-dire que quand on a des situations d'impasse thérapeutique, il y a des nouveaux antibiotiques qui sont susceptibles d'arriver, leur prescription va être bornée pour ne pas déborder de ce cadre, ce qui limite l'attractivité financière pour un développement. Je voulais savoir, par-delà ces considérations générales, comment vous voyez le futur de ce lenacapavir.

M. MARTIN-BONDEL. - Dans les situations, pour parler de garde-fouilles, à date, le développement se fait dans les situations de multirésistances, comme l'accès à une classe thérapeutique nouvelle qui va permettre d'obtenir l'indétectabilité en l'associant à d'autres traitements.

Vous l'avez entendu dans la contribution de TRT-5, un des besoins qui n'a pas encore de réponse complète pour les patients vivant avec le VIH, c'est d'avoir des traitements *Long acting*. On a parlé il y a quelque temps, en février 2021 de mémoire, de l'association carbotegravir-rilpivirine injectable. Là, on s'adresse à des patients multirésistants n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques. Il me semble que c'est la position un peu d'ailleurs, comme pourrait être la position de ceftazidime et avibactam, dans les infections bactériennes à bacigrammes négatifs. Les garde-fous devraient être mis probablement sur l'utilisation dans des situations qui ne sont pas des situations de multirésistance, mais des situations où on cherche à améliorer la qualité de vie des patients, ce qui est bien légitime, évidemment. Mais le risque, pour le coup, c'est de générer des souches secondairement résistantes qui seront secondairement transmises et qui vont, c'est la problématique pour les antibiotiques antibactériens, limiter leur intérêt dans l'avenir.

Dans le plan de développement de la firme, vous avez deux situations. Vous avez le naïf et commence à être introduit dans ce concept, l'utilisation du lenacapavir qui ne sera pas en monothérapie, c'était omis sur la slide du chef de projet, mais c'est le lenacapavir associé à deux autres molécules, comparé à une trithérapie standard par voie orale. L'objectif est probablement à terme de combiner le lenacapavir en injection sous-cutanée biannuelle avec d'autres antirétroviraux injectables pour avoir un traitement tout injectable pour ne plus avoir de traitement par voie orale qui peuvent être ressentis par un certain nombre de patients vivant avec le VIH comme une contrainte au quotidien, ce qui est bien légitime.

Le plan de développement de la firme, c'est probablement de faire remonter le lenacapavir d'une alternative de dernière intention en situation de multirésistance, en un traitement accessible beaucoup plus précocement chez les patients qui n'ont pas de problématique de multirésistances, mais pour se passer d'un traitement par voie orale, en association à d'autres traitements injectables, *Long acting*, pour ne plus avoir de traitement par voie orale.

Le deuxième plan de développement, vous l'avez lu, c'est la PREP, le traitement préexposition du VIH, actuellement tenofovir et emtricitabine. C'est un traitement par voie orale dont la faiblesse, le défaut d'observance et les acquisitions d'infection par le VIH chez les patients sous PREP sont en lien avec des problématiques d'observance. La question est de remplacer le traitement par voie orale, tenofovir et emtricitabine, par des injections, je n'en connais pas la fréquence, mais probablement biannuelles sous-cutanées de lenacapavir.

On voit bien que le plan de développement de la firme est d'utiliser lenacapavir, non pas dans une situation de niche comme elle est présentée actuellement, mais comme un traitement positionné beaucoup plus en amont pour des patients naïfs, ou dans le cadre du traitement pré-exposition.

Par rapport à la situation, je suis complètement incompetent par rapport au plan de développement des firmes pharmaceutiques. Mais quand vous avez posé cette question, j'ai pensé à ceftazidime et avibactam, j'en parlais tout à l'heure, qui est positionnée comme une molécule de dernière intention de traitement des infections à bacigrammes négatifs, résistants notamment au carbapénème. On le voit de plus en plus utilisé en dehors de cette indication restreinte, même si notamment la commission Transparence de la HAS, dans son rapport, avait bien repris le fait que cette molécule n'est pas une alternative au traitement standard dans les infections entérobactéries BLSE. Pourtant, on le voit, utiliser de plus en plus

régulièrement, ce qui va arranger la firme pharmaceutique parce que cela va permettre d'augmenter le bassin de population à qui cela peut être prescrit. Mais cela va être contre-productif sur le plan médical, parce que plus on utilise le ceftazidime et avibactam, plus on aura de générations de résistance, plus on utilisera le lenacapavir en dehors de ces situations, plus on aura de problématiques de génération de résistance.

Les *Long acting* par voie parentérale sont des alternatives qui sont intéressantes. Sauf que quand le patient ne vient pas au rendez-vous pour l'injection, il se retrouve avec des traitements qui vont être clairement bancals, et du risque de sélection de résistances. C'est un *warning* pour ces molécules qui sont très attractives, mais dont l'utilisation pourrait être associée à des complications en termes de sélection de résistance dans l'avenir.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Albert.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Bonjour Guillaume. Merci pour ta présentation. Je voulais revenir au co-développement. J'imagine que c'est un co-développement pour les deux autres médicaments que tu nous as présentés dans le cas des situations de multirésistances et multi-échecs. J'ai compris aussi qu'il était nécessaire de les associer aussi, puisque j'imagine que c'est l'association qui diminue le risque de résistance. En tout cas, c'est comme cela que je l'ai compris. Mais ce risque de mutation que tu mets en avant pour ce médicament, est-il valable aussi pour l'ibalizumab et le fosamptan stenzavir ?

M. MARTIN-BLONDEL.- Il est valable pour tous les traitements antirétroviraux utilisés en monothérapie, mais le parallèle peut être fait historiquement avec l'AZT en monothérapie, et depuis pour tous les antirétroviraux quand ils sont utilisés non pas au minimum en bithérapie active, le risque, c'est effectivement que ce sont des molécules qui ont des barrières génétiques exposées. Ce sont des molécules pour lesquelles le virus a une barrière génétique qui peut exposer à la sélection de résistance. On n'est pas à l'abri d'un échec de ces traitements de sauvetage avec la sélection de résistance pour l'intégralité de ces molécules.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- C'est du même niveau pour les trois médicaments, ce risque ? Parce que tu mets tout de même en avant la barrière génétique faible. Mais la barrière génétique, alors que les premiers ont une barrière génétique plus forte, pour les deux autres médicaments, le risque est-il identique, supérieur ou inférieur ? On peut le dire, ça ?

M. MARTIN-BLONDEL.- Je ne sais pas répondre à la question Albert, parce que je crois qu'il n'y a pas suffisamment de données d'utilisation de ces molécules. Je n'ai pas regardé les études de mutagenèse dirigées *in vitro* par rapport à l'ibalizumab ou par rapport au stenzavir. Les mutations de résistance sont possibles. Sont-elles plus rapidement induites avec ibalizumab ou stenzavir ? Je ne sais pas vous répondre, Albert.

M. COCHAT, Président.- Merci. Catherine Simonin.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- J'ai une question sur la stratégie thérapeutique. Une fois qu'il y a une multirésistance, j'ai bien compris qu'il fallait ce médicament avec deux autres antirétroviraux, mais peut-on l'arrêter au bout d'un moment ou est-ce à vie ?

M. MARTIN-BLONDEL.- Tant que le traitement fonctionne, en l'absence de mise à disposition d'autres stratégies thérapeutiques permettant de les remplacer en simplifiant le traitement, par exemple, c'est un traitement qui est à vie.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, Guillaume, nous vous remercions beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci, Bonne journée. Au revoir.

(Guillaume Martin-Blondel quitte la séance.)

M. COCHAT, Président.- Michel a une question pour le chef de projet.

M. CLANET, Vice-Président.- On voit bien qu'avec TROGARZO par exemple, le fait d'avoir mis une ASMR IV a amené des problèmes. Je pose la question : le chef de projet défend à chaque discussion antibiotique, comme le faisait notre ami Guillaume, le fait que quand on est dans la multirésistance, malgré des études qui sont relativement étroites, on a tendance, on l'a fait jusqu'à maintenant, on l'a suivi et on a mis des ASMR III. En dehors du fait que là, on a des traitements qui sont plus prolongés par rapport aux antibiotiques, puisque ce sont des traitements au long cours, il me semble qu'il y a tout de même une analogie de discussion de l'antibiotique dans la multirésistance et de l'antiviral dans la multirésistance vis-à-vis du VIH. Je me pose la question de deux traitements, deux dossiers différents.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est une excellente remarque, Michel, et je vais rappeler la problématique de la discussion sur le dossier TROGARZO. On avait comme expert externe le Docteur Michel Rezenheim qui était membre de la commission de la transparence à l'époque, qui avait d'ailleurs proposé, comme vous le dites, par analogie à ce qu'on fait habituellement pour les antibiotiques, une ASMR de niveau III, un SMR important et en ISP pour ce dossier, mais cela a été longuement disputé en commission. Vous avez voté pour un SMR important, une ASMR IV, une absence d'ISP d'ailleurs.

Cela a fait l'objet d'une audition avec comme expert le professeur Willy Rozenbaum, Monsieur VIH. Il a mis en avant la nécessité, et justement la problématique de la réduction de la transmission de virus multirésistants, qui est un élément important à prendre en compte dans l'évaluation de ces médicaments.

Je voudrais rappeler que c'est vrai qu'à ce stade de développement, ce qui est important, c'est de disposer le maximum possible d'antirétroviraux pour concevoir des schémas thérapeutiques hautement actifs avec au moins deux autres composants. Parce qu'il y a des patients qui se retrouvent avec un schéma thérapeutique, parfois avec zéro médicament qui est pleinement actif. Or pour ces patients, on ne doit rien changer, normalement, dans la stratégie thérapeutique, tant qu'on n'a pas au moins deux autres médicaments pour concevoir un schéma avec trois médicaments, sinon on les expose dans leur risque de résistance. L'intérêt de ces médicaments en dernière ligne, c'est justement d'avoir le maximum possible de schémas thérapeutiques pour concevoir un schéma avec au moins trois médicaments, voire même plus pour pouvoir protéger même les autres médicaments de l'association. Parce que parfois, dans l'association, vous pouvez avoir des antirétroviraux majeurs tels que le dolutegravir, tel que le PREZISTA et si pour le patient, ces antirétroviraux ne sont pas protégés,

c'est l'impasse thérapeutique totale pour ce patient. D'où l'intérêt de ces traitements de dernier recours.

Dans l'analogie avec l'antibiorésistance, c'est vrai effectivement. Parce que pour la tuberculose multirésistante qu'on a vue avec Serge Kouzan, c'est exactement la même chose. Pour la tuberculose multirésistante, l'objectif aussi c'est d'avoir le maximum possible d'antibiotiques sensibles pour concevoir un schéma avec au moins quatre voire cinq antibiotiques. On est dans la même problématique. Le seul problème pour les ASMR, c'est que pour TROGARZO, vous avez voté pour une ASMR IV, un ISP et un SMR important, donc finalement après l'audition.

Pour RUKOBIA, qu'on a vu par la suite, là, c'était aussi Michel Rezenheim comme expert externe, vous avez voté pour un SMR important, un ISP et une ASMR III.

Par analogie avec les deux dossiers, ce qui les différencie, c'est plutôt le niveau de preuve. Pour RUKOBIA, on avait une étude de phase III avec environ 300 patients dans l'essai clinique. Pour TROGARZO, on avait un niveau de preuve qui est plus proche de celui de SUNLENCA que vous voyez aujourd'hui, que vous avez donné une ASMR de niveau IV, ISP, SMR important. Cela vous situe les deux dossiers, mais c'est vraiment à vous de trancher. Effectivement, je suis sensible à la problématique du développement de ces antirétroviraux en dernier recours. C'est là où on a vraiment le besoin médical majeur pour les patients,

M. CLANET, Vice-Président.- Même si on en revient au problème de la méthodologie, on a donné un III à l'anticorps, mais on a bien compris également qu'on ne peut pas l'utiliser tout seul. Il me semble que défendre un III dans ce contexte, vu ces arguments, cela ne me paraît pas totalement irraisonnable.

M. COCHAT, Président.- Cela obligerait-il à revoir TROGARZO, dans ce cas ? Catherine.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Il y a un problème de santé publique qui est induit par le fait qu'on n'ait pas à disposition ces médicaments, puisqu'il y a un problème de transmission sur des personnes qui ne sont plus protégées, et qui vont transmettre des multirésistants. C'est un problème de santé publique, il faut vraiment en tenir compte, à mon sens.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous l'avez acté, déjà, vous le mettez dans l'ISP. Ces antirétroviraux ont tous des ISP, justement en raison de l'impact sur la réduction des virus multirésistants. C'est comme les antibiotiques en derniers recours.

M. COCHAT, Président.- Oui, Elisabeth, vas-y.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Il y a juste une remarque, c'est qu'un recul de 52 semaines ou 26 semaines, c'est un peu léger tout de même pour des médicaments que l'on ne pourra pas arrêter, comme l'a dit Monsieur Martin-Blondel. C'est-à-dire qu'une fois qu'on a une combinaison qui marche, on ne l'arrête pas jusqu'à ce qu'elle ne fonctionne plus, ou jusqu'à ce qu'on ait de nouveaux produits. Une ASMR III est-elle bien justifiée puisque RUKOBIA avait S96 ? C'était une petite remarque.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était ce que je voulais expliquer. La différence de niveaux de preuve avec le RUKOBIA d'abord, c'est le nombre de patients. C'était 300 patients dans

l'essai avec un recul de 96 semaines. Mais les 52 semaines, c'est un recul qu'on a habituellement avec les traitements antirétroviraux. C'est 48 semaines en général le cadre des essais cliniques, voire 96 semaines en données de suivi long terme. C'est vrai que c'est une limite effectivement par rapport à RUKOBIA, mais c'est habituel pour ces traitements.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- C'est habituel, dans les essais, ensuite, quand c'est utilisé, on a les reculs à deux ans, très vite.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, on a les reculs rapidement, effectivement. Il y a des dossiers qu'on va revoir les prochaines fois, ce qu'on a vu, les *Long acting*, on a des données à 96 semaines qu'on nous a présentées, donc on va les voir rapidement.

M. COCHAT, Président.- Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais juste appuyer ce que disait le chef de projet. On est vraiment dans la même situation que les antibiotiques d'exception en situation de résistance. Pour moi aussi, l'ASMR III me semble logique, même si on fait fi de la qualité des démonstrations, malheureusement.

M. COCHAT, Président.- OK. Je propose qu'on passe au vote. La proposition initiale du bureau était de voter comme TROGARZO, c'est-à-dire SMR important, ISP et ASMR IV, mais la discussion qu'on vient d'avoir peut vous influencer. On y va, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ISP : 21

Abstention : 1

SMR important : 21

Abstention : 1

ASMR III : 14

ASMR IV : 7

Abstention : 1

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a eu 21 voix favorable à l'ISP plus une abstention. 21 voix pour un SMR important, une abstention et 7 voix pour une ASMR IV, 14 voix pour une ASMR III et une abstention.

M. COCHAT, Président.- OK, important, III, ISP, comme RUKOBIA.

Maintenant, je vous propose que l'on vote l'accès précoce de manière globale, oui ou non à l'accès précoce. Si c'était non, on reviendrait sur les quatre composantes du vote que le chef de projet vient de nous afficher. Je vous rappelle maladie grave, rare ou invalidante, absence de traitement approprié, présumé innovant et mise en œuvre ne peut être différé, sur la base du raisonnement que l'on tient habituellement pour les antibiotiques et antiviraux.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- J'imagine que vous avez considéré que TROGARZO et l'autre n'étaient pas des traitements appropriés, alors qu'ils ont la même indication. ?

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Non, parce que cela dépend des mutations.

Un chef de projet pour la HAS.- À ce stade, c'est la sensibilité qui va déterminer le choix. Ils vont utiliser pour voir l'association.

M. COCHAT, Président.- Les mutations sont spécifiques, donc on ne peut pas les comparer.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- OK pour le vote ? Alors pour ou contre l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 21

Contre : 0

Abstention : 1

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, il y a 21 voix pour l'accès à la précoce et 1 abstention.

M. COCHAT, Président.- D'accord. OK. Pour l'accès précoce. Comme vous le voyez, comme prévu, on termine à 13 heures. On adopte sur table le droit commun ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, si c'est possible. Nous allons aussi rajouter une recommandation de la commission pour une utilisation dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire, comme on l'a fait pour les autres traitements.

M. COCHAT, Président.- On l'a fait pour les autres.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est vrai qu'à ce stade, c'est sur concertation pour garantir, comme on l'a dit. C'est là qu'ils prévoient la question de Serge pour garantir le bon usage de ces médicaments.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- On ne peut pas faire un accès à un médicament d'exception ? C'est juste une question.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, on ne le fait pas. On ne l'a pas fait pour les antirétroviraux. C'est plus une question de la DSS, c'est plus pour les médicaments coûteux, on ne l'a pas fait. Même pour répondre aussi à la question concernant les comparateurs, vous pouvez constater que dans l'étude, la majorité des patients utilisaient le TROGARZO ou le foscarnavir aussi en association. C'était vraiment des médicaments d'association, comme on vous l'a dit.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- OK, merci beaucoup.

M. COCHAT, Président.- Merci. On se retrouve à 14 heures avec quelques petites annonces au début, rapidement.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

bacigrammes10, 11
 fosamptan11
 fosensavir15
 lading4

Michel Rezenheim 12, 13
 stenzavir 7, 11
 subira 12
 telzavir 6

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